

DERLEME REVIEW**Subretinal ve Submakuler Kanamalarda Vitrektomi****Vitrectomy for Subretinal and Submacular Hemorrhages**

Ahmet M HONDUR* / ORCID No: 0000-0003-3955-6869

*Prof. Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Geliş Tarihi/Received: 14.06.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.12.2020

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ahmet M HONDUR, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, 13. Kat, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Beşevler 06500, ANKARA **Tel./Phone:** +90 (312) 202 63 15, **E-posta/E-mail:** ahondur@yahoo.com

ÖZ

Submakuler kanama (SMK) retina pratiğinde çok sık görülmemekle beraber, başta neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) olmak üzere birçok koroid ve retina hastalığının merkezi görmeyi tehdit eden önemli bir komplikasyonudur. Tedavi edilmediğinde görsel prognoz, özellikle YBMD'li hastalarda, kötüdür ve yalnızca anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonu tedavi için yeterli değildir. Güncel tedavi yaklaşımı kanamayı santral retinanın altından en kısa sürede uzaklaştırma üzerine kuruludur. Doku plasminojen aktivatörü (dPA) kullanımı SMK tedavisinde önemli bir kilometre taşı olmuştur. SMK tedavisinde güncel vitrektomi yaklaşımı subretinal dPA enjeksiyonu ve kanın aspirasyonu veya subretinal dPA ile hava/anti-VEGF enjeksiyonu ve gaz tamponat şeklinde olmaktadır. Submakuler cerrahi ile SMK ve koroidal neovaskülarizasyonun (KNV) retinotomiyle çıkarılması santral retina pigment epitelinin sağlıklı olduğu seçilmiş olgularda uygulanabilecek bir teknik olarak gözükmemektedir. Cerrahi dışı tedaviler arasında ise intravitreal dPA ve gaz enjeksiyonu ile pnömatik deplasman, özellikle küçük-orta büyüklükteki ince SMK'ler için tercih edilebilecek bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, gerçek yaşam koşullarında hangi yaklaşımın tercih edileceği, cerrahın/hekimin teknik ile ilgili tecrübesine ve elde olan tedavi imkanlarına göre şekillenmektedir. Hangi yaklaşım tercih edilirse edilsin, SMK'ye yol açan altta yatan patolojiye yönelik tedavinin devamlılığı önem taşımaktadır. Genellikle altta yatan patoloji KNV olduğu için anti-VEGF tedavinin devamı, ilk tedavi ile kazanılan başarılı sonucun korunması ve nüks SMK riskinin azaltılması açısından önemlidir. Retina hastalıkları tedavisinde kullanılan ilaçlar ile cerrahi tekniklerin çığır açıcı gelişim hızı, yeni ve daha etkin tedavi yaklaşımları açısından ümit vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Subretinal kanama, submakuler kanama, doku plasminojen aktivatörü, koroidal neovaskülarizasyon, vitrektomi.

ABSTRACT

Submacular hemorrhage (SMH) is relatively rare in retinal practice. However, it is an important complication of many choroidal and retinal diseases, particularly neovascular age-related macular degeneration (AMD). When untreated the visual prognosis is poor, especially in patients with AMD, and SMHs cannot be effectively treated with only anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injection. The current therapeutic approach is based upon the displacement of the subretinal hemorrhage away from the central retina as soon as possible. The use of tissue plasminogen activator (tPA) has been an important milestone in the treatment of SMHs. Current vitrectomy techniques for SMH management include subretinal tPA injection and aspiration of the blood, and subretinal tPA and air/anti-VEGF injection with gas tamponade. Submacular surgery, which involves removal of the SMH and choroidal neovascularization (CNV) through a retinotomy, seems to be a technique reserved for selected cases where central retinal pigment epithelium appears to be undiseased/uninvolved. Among the non-surgical treatment options, pneumatic displacement with intravitreal tPA and gas injection may be preferred especially for small-medium sized and thin SMHs. However, the favored approach in real life conditions is shaped by the physician's experience and the available treatment options. Regardless of the preferred approach, the continuity of the treatment of the underlying pathology is important. As the underlying pathology is usually a CNV, the continuation of anti-VEGF treatment is important for maintaining the visual gain of the initial treatment and reducing the risk of recurrent SMH. The break-through development rate of the drugs and the surgical techniques for the treatment of retinal diseases promises in terms of new and more effective treatment approaches.

Keywords: Subretinal hemorrhage, submacular hemorrhage, tissue plasminogen activator, choroidal neovascularization, vitrectomy.

Giriş

Subretinal kanama (SRK) retina ve retina pigment epiteli (RPE) arasındaki potansiyel aralıkta yer alır. RPE altında gelişen kanamalardan ayırt edilmesi önemlidir. Görsel prognoz açısından önem arz eden fovea merkezini tutan submaküler kanamalardır (SMK).

SMK retina ve koroidin çeşitli hastalıklarına bağlı gelişebilir, ancak en sık nedeni koroidal neovaskülerizasyonlardır (KNV). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) başta olmak üzere KNV'ye neden olan tüm hastalıklar zemininde (patolojik miyopi, anjioid streaks, oküler histoplazmozis sendromu, dejeneratif ve inflamatuvar hastalıklar gibi) gelişebilir.^[1] Büyük SMK'lere neden olabilen önemli bir patoloji de polipoidal koroidal vaskülopatidir.^[2] Travmatik SRK ise, travmayla eş zamanlı koroid rüptürüne bağlı gelişebileceği gibi, geç dönemde koroid rüptürü komşuluğunda ortaya çıkabilecek KNV'ye bağlı da gelişebilir.^[1] Daha nadir görülen KNV dışı bir neden de retinal arter makroanevrizması rüptürüdür.^[3]

Tedavi edilmeyen SMK'nin doğal seyri, kan bileşenlerinin (demir, fibrin, hemosiderin) fotoreseptörlere toksisitesi, RPE ve fotoreseptörler arasında besin alışverişinin engellenmesi ve pıhtı retraksiyonunun fotoreseptör dış segmentleri üzerindeki mekanik yırtıcı kuvvetleri nedeniyle genellikle ciddi, ilerleyici ve geri dönüşümsüz görme kaybıdır.^[4] Özellikle YBMD'ye bağlı KNV zemininde gelişen SMK'ler tedavi edilmediğinde, yineleyen kanamalar, fibröz doku proliferasyonu, atrofik skar oluşumu ve RPE yırtıkları olumsuz prognoza yol açan faktörler olarak tanımlanmıştır.^[5]

Altta yatan patoloji dışında diğer prognostik faktörler SMK'nin çapı, kalınlığı ve süresidir. Ancak, bu parametrelere göre üzerinde görüş birliği olan bir sınıflama yoktur. Yalnız, 2 disk alanından küçük kanamaları küçük, 2 disk alanından büyük olup arkuat damarlara kadar büyüklükte olanları orta büyüklükte ve arkuat damarları geçenleri de büyük olarak tanımlayan bir sınıflama ileri sürülmüştür.^[3] İki veya daha fazla kadranda ekvatorun anterioruna geçen kalın SRK'ler genel olarak masif SRK olarak tanımlanmaktadır. Masif SRK'lerde prognoz zayıf olup başarılı cerrahi sonrasında dahi görme parmak sayma düzeyinde kalabilmektedir.^[6] Ayrıca, kalınlık ile ilgili de kesin bir sınıflama yoktur. Ancak, foveada belirgin kabarıklığa yol açan kanamalar kalın olarak tanımlanmaktadır ve ince olanlardan daha kötü prognoza sahip oldukları bildirilmiştir.^[7]

SMK'lerde kanama ile tedavi arasında geçen süre de prognoz açısından önemlidir, çünkü retina ve RPE hasarı kısa süre içinde başlamaktadır. Dolayısıyla, SMK'lerin tedavisi en kısa sürede gerçekleştirilmelidir. Glatt ve Machemer'in tavşan modeli, subretinal otolog kan enjeksiyonu sonrasında fotoreseptör hasarının (fotoreseptörlerde ödem ve parçalanma, dış nükleer tabakada piknoz) 1. günde başladığını ve geri dönüşümsüz olduğunu göstermiştir.^[8] Takiben, Toth ve arkadaşlarının kedi deneyleri de dejenerasyonun ilk günden sonra retinanın tüm katmanlarına yayıldığını göstermiştir. Yedinci günde fotoreseptör dış segmentlerinde kopmalar ve RPE'de apikal mikrovilluslarda kısalma ve mitokondrilerde bozulma, 14. günde ise dış retina ve RPE'de atrofi, vakuolizasyon ve disorganizasyonla beraber fagositik hücre içe akımı izlenmiştir.^[9] Dolayısıyla, SMK tedavisi için ideal süre ilk 1 hafta olmakla beraber, 2 haftaya kadar tedavi uygulanabilir.

Diğer taraftan Toth ve arkadaşlarının deneysel çalışması, doku plasminojen aktivatörünün (dPA) fotoreseptörlerde kopmaya neden olan fibrin fibrillerinin oluşmasını engellediğini göstermiştir ve SMK'de fibrinolizis için dPA kullanımının ortaya çıkmasına temel oluşturmuştur.^[9]

Doku Plasminojen Aktivatörü

Doku plasminojen aktivatörü SMK tedavisinde dönüm noktası olan önemli bir tedavi aracıdır. Plasminojeni aktif molekül olan plasmine dönüştürerek fibrin yıkımını katalize eder.

Tavşan ve kedi çalışmaları, deneysel olarak oluşturulan SMK'lerin ortadan kaldırılması için subretinal dPA enjeksiyonunun uygulanabilir olduğunu ve 50 µgr/0.1 ml doza kadar retinaya herhangi bir toksik etki oluşmadığını göstermiştir.^[9,10] Ancak, doz 75-100 µgr/0.1 ml aralığına çıkarıldığında belirgin toksisite oluştuğu görülmüştür.^[11] Dolayısıyla, dPA'nın güvenli kullanım aralığı dar olup, klinik uygulamalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır. İnsan gözünde subretinal olarak güvenli şekilde uygulanabilecek toplam dPA enjeksiyon dozu 50 µgr olarak kabul edilmektedir.

Ayrıca, hayvan çalışmaları subretinal dPA'nın tek başına uygulanmasının bile SMK'nin çekilmesini hızlandırdığını ortaya koymuştur, ama subretinal pıhtı tam olarak ortadan kaldırılmadığında ve retina ile RPE teması sağlanmadığında dejenerasyonun engellenemediği de görülmüştür.^[10,11] Diğer yandan ilk yedi gün içinde cerrahi olarak pıhtının çıkarıldığı deneylerde retina dejenerasyonunun daha ileri ölçüde azaltılabildiği bildirilmiştir.^[12]

Daha sonraki çalışmalar, sadece intravitreal dPA uygulamasının da fibrinolizisi hızlandırdığını ama retina hasarına engel olmadığını göstermiştir.^[13] Başlangıçta, 70 kilodalton molekül ağırlığına sahip olan dPA'nın, eksternal limitan membran porlarının azami 50-60 kilodalton büyüklüğündeki moleküllere geçiş imkânı verdiği göz önünde bulundurularak, intravitreal uygulandığında subretinal aralığa ulaşamayacağı düşünülmüştür. Hayvan deneyleri sağlıklı gözlerde bu öngörünün doğru olduğunu, ancak SMK'li gözlerde flöresein ile işaretlenmiş dPA'nın subretinal aralığa ulaştığını ortaya koymuştur. Bu durum, SMK'ye eşlik eden retina hasarı veya mikroporforasyonlar nedeniyle hastalıklı gözlerde molekülün subretinal aralığa ulaşabildiği kanaatini doğurmuştur.^[14]

Bu çalışmalar dPA'nın pıhtının eritilmesindeki vazgeçilmez rolünü ortaya koymakla beraber, pıhtının çıkarılması veya merkezden periferde deplase edilmesi gerektiğini de göstermiştir. Bu çalışmalar ışığında, insan gözünde SMK için dPA ilk kez 1991'de kullanılmıştır.^[15] Takip eden süreçte birçok teknik tarif edilmiştir.

Aşağıda SMK'lerin tedavisi için uygulanmış vitrektomi teknikleri ve alternatif tedavi yaklaşımları ortaya çıkış sıralarına göre detaylı olarak tartışılmaktadır.

Submaküler Cerrahi (Kan ve KNV'nin Cerrahi Çıkarılması)

SMK'nin ve makula altı yerleşimli KNV'nin vitrektomi ile çıkarılmasını ilk bildiren De Juan ve Machamer olmuştur.^[16] Cerrahi sırasında oluşturulan temporal yerleşimli ve geniş retinotomiye bağlı gelişen proliferatif vitreoretinopati ve retina dekolmanı gibi komplikasyonlar nedeniyle bu teknik, Thomas ve Kaplan tarafından daha küçük retinotomi ile uygulanacak şekilde modifiye edilmiştir. Bu teknik ile retinotomiden enjekte edilen sıvı ile arka kutupta retina dekolle edilmekte ve mikropik, makas ve forseps kullanılarak RPE önünde yerleşimli KNV'ler eksizye edilmektedir.^[17] Her iki teknik de göz içi dPA kullanımı tanımlanmadan önceki dönemde geliştirilmiştir, dolayısıyla dPA kullanımını içermemektedir.

Takip eden yıllarda gerçekleştirilen çok-merkezli randomize prospektif submaküler cerrahi çalışmalarında (submacular surgery trials) SMK'nin ve eşlik eden YBMD'ye bağlı KNV'nin çıkartılması da değerlendirilmiştir.^[18] Çalışmaya 3.5 maküler fotokoagülasyon çalışması (MPS) disk alanından büyük lezyonu

olan ve lezyonun %50'sinden fazlası kanama olan olgular alınmış ve hiçbir tedavi uygulanmayan kontrol grubu ile sonuçlar karşılaştırılmıştır. Yirmi dört ayın sonunda görme keskinliğinde artış olması, değişiklik veya 1 satırdan (7 harf) fazla azalma olmaması çalışmanın temel başarı ölçütü olarak belirlenmiştir. Cerrahi olarak vitrektomiye takiben retinotomiden pıhtı ve KNV çıkarılmıştır. dPA kullanımı cerrahın tercihinin bırakılmıştır. Yirmi dört ayın sonunda cerrahi uygulanan 168 gözde iki veya daha fazla sıra görme keskinliği kaybı %56 iken, aynı oran hiçbir tedavi uygulanmayan kontrol grubunda %59 olmuştur. Ayrıca, cerrahi uygulanan gözlerin sadece %18'inde nihai görme 0.1'den iyi bulunmuş ve çalışmanın hiçbir döneminde görsel sonuçlar kontrol grubuna göre daha iyi olmamıştır. Ayrıca, çalışmanın cerrahi kolunda 27 gözde (%16) retina dekolmanı izlenirken kontrol grubunda sadece 3 (%2) gözde retina dekolmanı gelişmiştir. Ancak, ameliyat edilen gözlerde ağır (6 sıra ve üstü) görme kaybı kontrol grubuna göre daha düşük oranda (sırasıyla %21 ve %36) izlenmiştir ($p=0.004$). Çalışmada, YBMD zemininde gelişen SMK ve KNV'nin çıkarılmasının genel olarak fayda sağlamadığı, ama başlangıç görmesi iyi olan ve çok büyük olmayan lezyonlarda cerrahinin bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varılmıştır.^[18] Bu çalışmayı günümüzde değerlendirirken, aradan geçen yaklaşık çeyrek yüzyıllık süre içinde, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ilaçlar başta olmak üzere yeni tedavi araçlarının ortaya çıktığı göz önünde bulundurulmalıdır. Anti-VEGF ilaçların olmamasının hem cerrahi hem de kontrol grubunu olumsuz etkilemiş olabileceği düşünülebilir. Kontrol grubu etkinliği bilinen bir tedavi olmadığı için hiçbir tedavi almamış, dolayısıyla bu grupta hastalık olumsuz olduğu bilinen doğal seyrini izlemiştir, öte yandan cerrahi grupta cerrahinin erken dönem olası olumlu sonuçları anti-VEGF ilaçlar ile korunamamış olabilir.

Bununla birlikte, bu cerrahilerin görsel yönden başarısı KNV çıkarılırken merkezi RPE'nin korunabilmesine ve sağlıklı olmasına bağlı gözükmetedir. SMK ile başvuru esnasında KNV'nin yerini ve santral RPE'nin durumunu değerlendirmek kanama nedeniyle sıklıkla mümkün olamamaktadır. Çıkarılacak submakuler KNV, RPE altında ve Bruch membranı içinde proliferasyon olduktan sonra subretinal aralığa ulaşmış ise, cerrahi olarak çıkarılmasının RPE'de önemli boyutta hasara ve defekte yol açması ve görsel sonucun zayıf olması beklenmelidir. YBMD zemininde gelişen KNV ve SMK'lerde genellikle bu durum söz konusudur. Öte yandan, eğer KNV Bruch membranındaki sınırlı ve merkez dışında bir defektten santral RPE'yi etkilemeden subretinal boşluğa ulaşmışsa iyi görsel sonuçlar beklenebilir. Böyle bir durum idiyopatik, oküler histoplazmosis sendromu veya inflamatuvar korioretinal hastalıklar zemininde gelişen KNV ve SMK'ler için söz konusu olabilir. Nitekim cerrahi tekniği ilk tanımlayan yazarlar, başarılı görsel sonuçlar elde edebilmek adına ameliyat için oküler histoplazmosis sendromlu olguları seçmiştir.^[17]

Vitrektomi, Subretinal Doku Plazminojen Aktivatörü Enjeksiyonu ve Kanın Aspirasyonu

Submakuler kan ve KNV'nin cerrahi çıkarılması ile beklenen düzeyde başarılı sonuçlar alınamaması ile beraber dPA'nın subretinal uygulanabilirliğini ve güvenilirliğini gösteren yeterli sayıda deneysel çalışma ışığında, 1991 yılında Peyman ve arkadaşları 5 gözde vitrektomiye takiben bir mikropipet ile küçük bir retinotomiden subretinal aralığa dPA enjekte etmiş, pıhtının erimesini bekledikten sonra aynı retinotomiden subretinal kanamayı aspire etmiştir.^[15] Takiben, başka yazarlar da benzer tekniklerin sonuçlarını yayınlamıştır.^[19, 20] Ancak, anti-VEGF tedavi öncesinde

yapılan bu çalışmalarda başlangıçta elde edilen görsel kazanımlar uzun dönemde korunamamıştır. Ayrıca, cerrahi esnasında pıhtının erimesi için 25-40 dakika arasında değişen bekleme süresi tekniğin önemli bir dezavantajı olarak görülmüştür. Daha sonra, pıhtı erimesi için bekleme süresinden kaçınmak ve hatta daha uzun ilaç etki süresi elde etmek için, dPA ameliyat öncesinde intravitreal olarak uygulanmıştır.^[21]

Pnömatik Deplasman

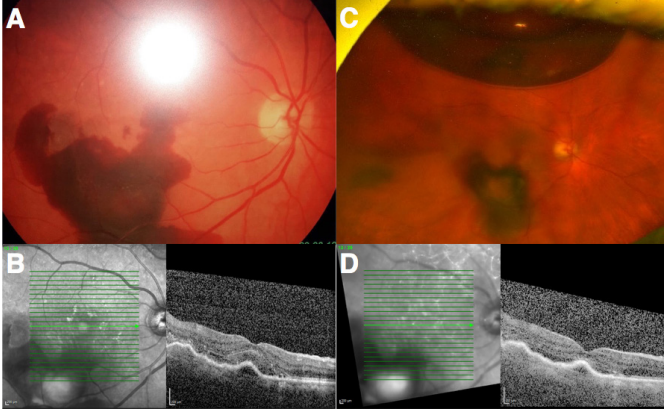
Intravitreal dPA uygulamasının fibrinolizisi hızlandırdığının gösterilmesini takiben,^[13] 1996 yılında Heriot tarafından intravitreal dPA ve perfloropropan (C3F8) enjeksiyonu ile SMK'nın inferiora deplase edilmesi tanımlanmıştır.^[22] Bu teknikte intravitreal olarak 25-100 µgr (0.1-0.2 ml) dPA ve 0.3-0.4 ml saf perfloropropan veya sülfürheksaflorür (SF6) gazı enjekte edilmektedir. İntravitreal dPA'nın enzimatik olarak likefiye ettiği SMK dik veya yüzüstü pozisyon verilen hastanın gözünde genişleyen gaz kabarcığı tarafından inferiora veya periferde deplase edilmektedir. Linkoff, deplase edici etkin kuvvetlerin oluşabilmesi için vitreus boşluğunun en az %40'ının gaz ile doldurulmasını önermiştir. Bu sağlandığında ve hasta yaklaşık 40 derece öne eğildiğinde gaz kabarcığının makulayı tam örteceğini ve gazdan yaklaşık 830 kat daha ağır olan kan üzerinde subretinal boşlukta azami aşağı itme kuvvetinin ortaya çıkartılabileceğini bildirmiştir.^[23] Dolayısıyla, daha büyük bir gaz kabarcığı elde etmek için perfloropropan sülfürheksaflorürden daha çok tercih edilen gaz olmaktadır. Bu teknikte, erken dönemde görme keskinliğinde 2 veya daha fazla sıra kazanan göz sayısı çeşitli çalışmalarda %40 ile %73 arasında bildirilmiştir.^[24, 25] Anti-VEGF sonrası dönemde, Meyer ve arkadaşları dPA (50 µgr/0.05 ml) ve gaz (0.3-0.4 ml) enjeksiyonuna bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml) enjeksiyonunu da eklemişlerdir.^[26]

Bunun dışında, sadece intravitreal gaz enjeksiyonu ile de SMK'nın pnömatik deplasmanı tanımlanmıştır. Bu yaklaşımda, dPA uygulanmamasının nedeni intravitreal uygulanan dPA'nın subretinal boşluğa geçip geçmeyeceği ile ilgili tereddüt ve dPA'ya bağlı retina toksisitesinden kaçınma isteği olmuştur.^[27] Ancak, takip eden dönemde SMK'li gözlerde dPA'nın retinayı geçerek subretinal aralığa ulaşabildiği ve güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir.^[10, 11, 14] Ayrıca, dPA kullanılımasının tekniğin başarısını arttıran bir faktör olduğu bildirilmiştir.^[28] Dolayısıyla dPA'sız uygulama ancak bu ilaca ulaşamadığı şartlar ile sınırlı gözükmetedir.

dPA (0.1-0.2 ml) ve gazın (0.3-0.4 ml) vitrektomisiz intravitreal enjeksiyonu için genellikle ön kamera parasentezi ile göz içi basıncın düşürülmesi gerekmektedir. Yine de, pnömatik deplasman tekniğinde elde edilen gaz kabarcığı vitrektomide gaz değişimi ile elde edilene göre daha küçük olmakta, bu da özellikle hasta öne eğilemiyorsa gazın kanamayı deplase edici etkisini kısıtlamaktadır.^[29] Dolayısıyla, her ne kadar hastaların yaklaşık %40-70'inde kanama merkezden deplase edilebiliyorsa da, tekniğin başarılı sonuç vermediği %30-60 oranındaki olguda başarılı tedavi için kritik zaman aralığının kaçırılması söz konusu olabilir.

Daha önemlisi, pnömatik deplasman tedavisinin, vitrektomi yapılmaksızın intravitreal enjekte edilen ve genişleyen gaz kabarcığına bağlı retina dekolmanı gibi ciddi bir komplikasyon riski bulunmaktadır. İlaveten, SMK vitreus boşluğuna da açılabilme ve vitreus kanamasına neden olmaktadır. Bazı olgularda bu vitreus kanaması geçici olup kendiliğinden zaman içinde açılabilirken diğerlerinde vitrektomi gerektirebilmektedir.^[27, 30] Vitreus hemorajisinin geçici olduğu olgularda dahi, hem hastanın iyileşme süresi uzamakta hem de hekim için retinayı görüntülemek ve hastalığın

takibini yapmak zorlaşmaktadır. Ancak, küçük-orta büyüklükte ve ince kanamalar ile genel durumu bozuk olan ve özellikle cerrahi tedavi seçeneklerinin uygulanması mümkün olmayan hastalar için, muayene odası şartlarında uygulanabilecek minimal invaziv bir tedavi seçeneği olarak güncelliğini korumaktadır (Resim 1).



Resim 1. Subretinal kanama ile başvuran, 81 yaşındaki genel durumu bozuk ve bu gözünde görmesi 0.05 olan hastanın, fundus fotoğrafında kanamanın daha çok inferior yerleşimli olduğu (A) ve optik koherens tomografi (OKT) kesitinde (B) fovea merkezinde kanama kalınlığının ince olduğu izlenmektedir. İntravitreal bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml), doku plazminojen aktivatörü (50 µgr/0.1 ml) ve saf perfloropropan (0.3 ml) enjeksiyonu ile pnömatik deplasman uygulanan ve dik öne eğik oturtulan hastanın 1 hafta sonraki fundus fotoğrafında (C) kanamanın makula merkezinden uzaklaştırıldığı ve büyüklüğünün küçüldüğü görülmektedir. Ayrıca, OKT kesitinde (D) fovea merkezinde kanama kalmadığı izlenmektedir. Hastanın 1. ayda görmesi 0.3 düzeyine çıkmıştır.

Vitrektomi, Subretinal Doku Plazminojen Aktivatörü Enjeksiyonu ve Gaz Tamponat

Pıhtının çıkarılmasını gerektirmeyen bu yaklaşım 2001 yılında Hauptert ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Tekniğin ilk tanımında, vitrektomiye takiben 36 geyç iğne ile subretinal alana 25-50 µgr/0.1 ml dPA enjeksiyonu ve sıvı-hava-gaz değişimi ile cerrahi tamamlanmakta ve hastaya yüzüstü pozisyon verilmektedir. Kanın aspirasyonunu içeren tekniğe göre, pıhtının erimesi için beklenmediği için cerrahi daha kısa sürmektedir. Ayrıca, kanamanın aspirasyonu sırasında sıvı akımının dış retina ve RPE üzerinde oluşturabileceği mekanik streten ve özellikle pıhtının tam erimelediği durumlarda ortaya çıkacak travmadan da kaçınılabileceği öne sürülmüştür.^[31] Takiben, vitreoretinal enstrümanlardaki gelişmeler ile 39-40 geyç kanül ile enjeksiyon yapılmış ve daha düşük dozda dPA (12.5 µgr/0.1 ml) ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^[32]

Vitrektomi içeren tekniklerde pnömatik deplasman tekniğine göre daha büyük bir intravitreal gaz kabarcığı elde edilmesi avantajdır. Ancak, optimum gaz kabarcığı büyüklüğü ile ilgili görüşler de zaman içinde değişmiştir. Başlangıçta tam gaz değişimi ve olabildiğince yüz üstü pozisyon uygulaması yaygın iken, günümüzde kısmi gaz değişimi ve dik oturur veya hafif öne eğik pozisyon ile SMK'nin daha etkili şekilde merkezden uzaklaştırılabileceği görüşü yaygınlık kazanmaktadır. Vitreus boşluğunu %50 düzeyinde dolduran bir gaz kabarcığı ile dik oturma ve öne eğilme arasında pozisyon değiştirme ile kanamayı subretinal mesafede yukarı aşağı tekrarlayan itme "steam-rolling", buharlı silindirik hareketi elde edilebilmektedir.^[29] Ayrıca, kanı subretinal mesafede azami aşağı itici kuvvet hasta dik otururken elde edilebilmektedir.^[33]

Yeni tedavi ajanlarının ortaya çıkması ile beraber, teknik subretinal mesafeye dPA ile beraber anti-VEGF ilaç enjeksiyonunu da içerecek şekilde modifiye edilmiştir. İlk olarak Shah ve arkadaşları tarafından 2 hastalık bir olgu sunumunda bildirilen subretinal aralığa dPA ile beraber anti-VEGF enjeksiyonu,^[34] takiben 40 hastalık daha geniş bir seride uygulanmıştır.^[35] Bu seride kullanılan ilaç uygulama şekli ve dozları 41 geyç kanül ile 0.1-0.2 ml (10 µgr/0.1 ml) dPA enjeksiyonunu takiben 1.25 mg/0.05 ml (intravitreal uygulanan dozda) bevacizumab enjeksiyonu olarak bildirilmiştir.^[35] Bu ve takip eden çalışmaların sonuçlarında subretinal anti-VEGF uygulamasına bağlı bir olumsuzluk izlenmemiş ve dolayısıyla bu uygulama emniyetli bulunmuştur.^[34-36] Hatta, dPA'nın bevacizumab ile beraber aynı enjektörde bir kokteyl olarak hazırlanıp tek seferde uygulanmasının da emniyetli ve etkin olduğu gösterilmiştir.^[36]

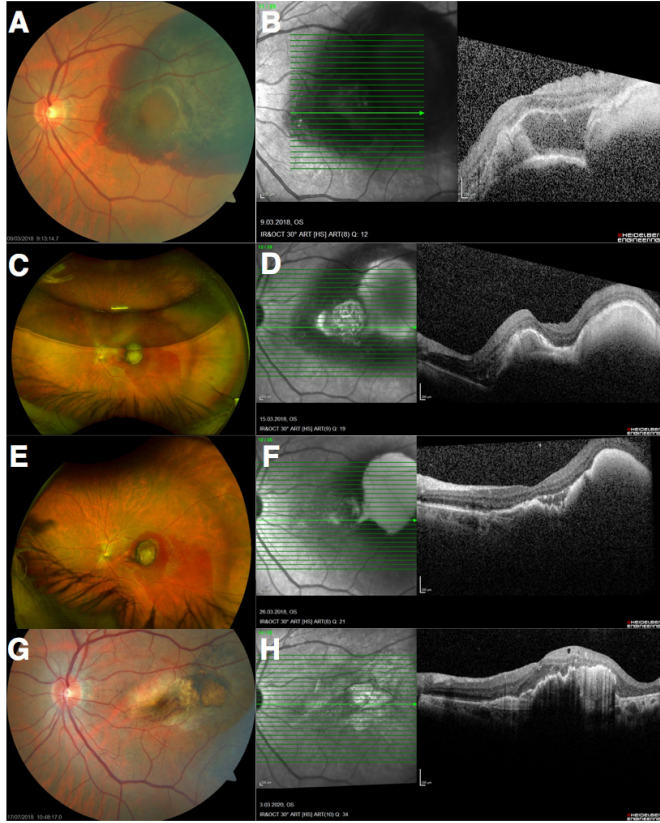
KNV'ye bağlı SMK'ler için subretinal aralığa anti-VEGF ilaç enjekte edilmesi akılcıca bir yaklaşım olarak gözükmemektedir. Zira, anti-VEGF ajan doğrudan patolojik vasküler yapıya, intravitreal enjeksiyon ile elde edilebilecek dozdan daha yüksek bir düzeyde ulaştırılmaktadır. Ancak, kullanılan kanüllerin ölü boşluğu nedeniyle, olağan anti-VEGF intravitreal enjeksiyon hacminden (0.05 ml) daha yüksek enjeksiyon hacmi gerekmektedir. Ayrıca, subretinal uygulama endikasyon dışı bir anti-VEGF uygulama şeklidir. Bu nedenlerle ilaç olarak bevacizumab kullanımı diğer anti-VEGF'lerden daha avantajlı gözükmemektedir.

Teknik, Martel ve Mahmoud tarafından subretinal dPA (50 µgr/0.4 ml) ve bevacizumab (2.5 mg/0.1 ml) ile beraber 0.2-0.5 ml hava enjeksiyonu ile daha ileriye taşınmıştır. Ayrıca enjekte edilecek ilaçlar ve hava, enjeksiyon öncesinde karıştırılmakta ve 41 geyç kanül ile tek seferde makula superonazalinden subretinal aralığa verilmektedir, dolayısıyla kullanılan kanül -her ne kadar çok ince de olsa- retinadan tek sefer geçirilmekte ve buna bağlı retina travması en aza indirilmektedir. Subretinal enjekte edilen toplam hacim 0.7-1.0 ml arasındadır. Bu teknikte, subretinal verilen hava ile kanamanın inferiora deplasmanını sağlamak amaçlanmaktadır. Ayrıca, sıvı-hava-gaz değişimi tam değil kısmen yapılmakta ve hastaya ameliyat sonrası dik oturma pozisyonu verilmektedir. Kısmi gaz değişiminin esas amacı, subretinal pıhtının aşağı itilmesinden ziyade subretinal verilen hava kabarcığının retina altında süperiora gitmesine engel olmaaktır.^[37]

Kadonosono ve ark. ise, kendi geliştirdikleri 47 geyç özel bir iğne ile subretinal aralığa 0.4 ml dPA'yı takiben 0.4 ml hava enjeksiyonunun başarılı sonuçlarını bildirmiştir. Uyguladıkları tekniğin en önemli farkı cerrahi sonunda hava veya gaz değişimi yapılmamasıdır. Ancak, bu teknikte subretinal havayı arka kutupta tutabilmek için hastaya ameliyat sonrası yüzüstü pozisyon verilmektedir.^[38]

Bir başka yaklaşım da dPA'yı hem ameliyattan önceki gün intravitreal hem de ameliyat esnasında subretinal uygulamaktır. Böylelikle hem intravitreal uygulama ile dPA'nın submaküler pıhtıyı eritmesi için geniş bir zaman aralığı elde edilmekte, hem de subretinal enjeksiyon ile dPA'nın doğrudan kanama olan alana ulaştırılması sağlanmaktadır.^[39]

Vitrektomi ile beraber subretinal dPA enjeksiyonu ve gaz tamponat, subretinal aralığa anti-VEGF ve/veya hava enjeksiyonu ile beraber olsun veya olmasın, SMK'nin tedavisinde en popüler güncel teknik olarak gözükmemektedir (Resim 2). Yalnız pıhtının erimesiyle kanamanın vitreus boşluğuna geçmesi ve vitreus kanamasına neden olması, pnömatik deplasman tekniğinde olduğu gibi, bu teknik ile de karşılaşılabilen bir sorundur.^[38] Özellikle masif SMK'lerde hastaya ameliyat sonrası yüz üstü pozisyon verildi-



Resim 2. Süperior arkuat damarların ötesine geçen büyük bir subretinal ve retina pigment epiteli (RPE) altı kanama (A-B) ve parmak sayma düzeyinde görme ile başvuran 72 yaşındaki tek-gözlü hastaya aynı gün yapılan intravitreal bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml) ve doku plazminojen aktivatörü (25 µgr/0.05 ml) enjeksiyonunu takip eden gün vitrektomi ile subretinal bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml), doku plazminojen aktivatörü (50 µgr/0.2 ml) ve hava (0.3 ml) enjeksiyonu ve sıvı-hava-gaz (%20 sülfürheksaflorür) değişimi yapılmış ve hastaya dik-yüzüstü dönüştürümlü pozisyon verilmiştir. Ameliyattan 5 gün sonraki fundus fotoğrafında (C) pıhtının eridiği ve inferiora ve temporale doğru aktığı ve optik koherens tomografi (OKT) kesitinde (D) fovea merkezinde retina altında kanama kalmadığı izlenmektedir. Ameliyattan 2 hafta sonraki fundus fotoğrafında (E) gazın çekildiği ve OKT kesitinde (F) subfoveal pigment epitel dekolmanının yüksekliğinin azaldığı ve sub-RPE kanamanın yoğunluğunda/kalınlığında da azalma olduğu görülmektedir. Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisine devam edilen hastanın geç dönem fundus fotoğrafında (G) nispeten sınırlı bir sub-RPE skar oluştuğu ve OKT kesitinde (H) de sakin bir fovea izlenmektedir. Hastanın nihai görmesi 0.8 düzeyindedir.

ğinde bu sorun görülebilmektedir. Aslında bu durum, kanamanın subretinal aralıktan uzaklaştırılması amacına ulaşıldığını gösterse de, görsel iyileşmeyi geciktirmekte ve bu süre zarfında retinayı görüntülemek ve hastalığın takibini yapmak zorlaşmaktadır. Ancak, pnömatik deplasmandan farklı olarak vitrektomi de yapılmış olduğu için vitreus kanamasının daha hızlı temizlenmesi mümkündür ve görüntülemeye zorlanılan bu dönemde retina dekolmanı olasılığı da daha düşüktür. SMK'nin vitreusa geçmesine engel olmak açısından şu cerrahi ipuçlarının katkısı olabilir:

1. Mümkün olan en ince kanülün kullanımı,
2. Enjekte edilmesi planlanan dPA içeren "kokteyl"ın önceden hazırlanması, buna 0.2-0.5 ml hava dahil edilmesi, subretinal enjeksiyonun yavaşça ve subretinal aralığa bir tek seferde gerçekleştirilmesi,^[37]
3. Subretinal enjeksiyon için mümkünse makulanın süperonazalinin, olmaz ise sürepotemporalinin tercih edilmesi,^[29]
4. Hava ve gaz değişiminin makulanın inferior hizasına kadar

vitreus boşluğunu dolduracak bir kabarcık oluşturacak şekilde kısmi yapılması,^[37]

5. Ameliyat sonrası hastaya dik oturma veya hafif öne eğilme pozisyonunun verilmesi.^[29]

Bu yaklaşımla, eriyen pıhtı subretinal aralıkta inferiora doğru deplase edilecektir. Subretinal alana geçiş için retinada oluşturulan delik süperior yerleşimli olacağı için dik oturma pozisyonunda subretinal tarafta hava ve vitreus tarafında gaz tarafından tampon edilecektir. Öte yandan, tam gaz değişimi yapıldığında subretinal alana enjekte edilen dPA içeren karışım inferior periferite itilebilmekte, submaküler pıhtı ile etkileşimi kısıtlı olabilmekte ve nispeten sağlıklı RPE'den hızlı emilebilmektedir. Kısmi gaz değişimi ile bunu engellemek mümkün olacaktır.

Anti-VEGF tedavi

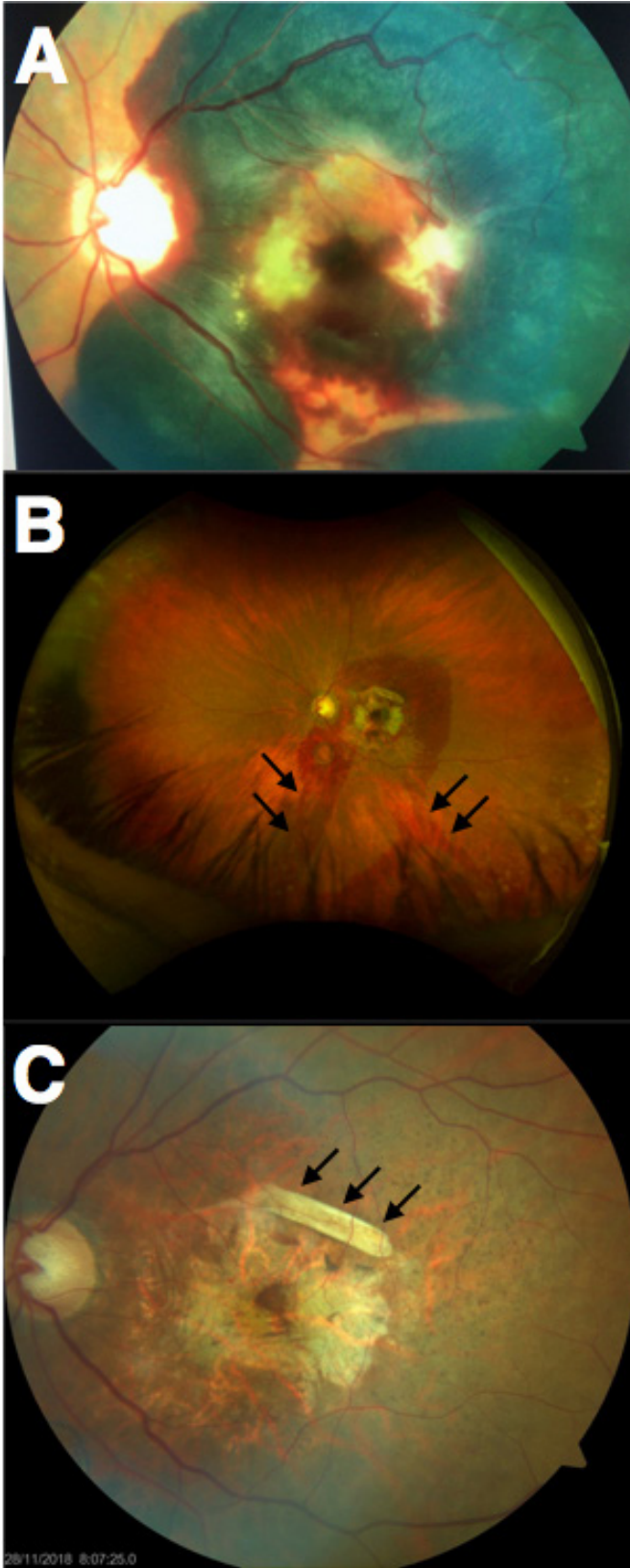
SMK en sık YBMD'ye bağlı KNV'den gelişmektedir. Hem YBMD'de, hem de KNV'ye yol açan diğer koroid ve retina hastalıklarında ve KNV olmaksızın SMK'ye neden olan hastalıkların (retinal arter makroanevrizması gibi) tedavisinde anti-VEGF ilaçların yeri tartışmasızdır.

SMK'nin başarılı olarak makula merkezinden uzaklaştırılmasını takiben, altta yatan koroid ve retina patolojisinin tedavisine devam edilmesi, erken dönemde elde edilen görsel başarının devamı açısından önemlidir. Zira, anti-VEGF ilaçlar öncesi dönemde, SMK tedavisine için tanımlanan yaklaşımların başarısını kısıtlayan en önemli faktör ilk müdahale sonrasında KNV'lerin aktivitesini sonlandıracak veya baskılayacak tedavi yöntemlerinin bulunmayışı olmuştur.^[1, 29]

Öte yandan, neovasküler YBMD için yapılmış çok merkezli randomize anti-VEGF çalışmalarına SMK'li olgular genel olarak dahil edilmemiştir. Yalnızca, "Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials" (CATT) SMK'nin lezyonun %50'sinden fazlasını oluşturduğu olgular ile diğerleri arasında anti-VEGF tedavi sonuçları açısından fark olmadığını bildirmiştir. Ancak, bu çalışmada SMK'li olguların %40'ında kanamanın fovea merkezini etkilemeyecek yerleşime sahip olması sonuçları etkilemesi beklenen bir faktördür.^[40] Diğer çalışmalarda anti-VEGF monoterapisi ile SMK'nin dağılmasının aylar aldığı, ancak yine de görsel sonuçların submaküler cerrahi çalışmalarının (hiçbir tedavi uygulanmayan) kontrol grubundan daha iyi olduğu bildirilmiştir.^[41, 42] Dolayısıyla, anti-VEGF monoterapisinin sonuçları tatmin edici olmamakla beraber, SMK'den sonra geç (2 haftadan sonra) başvuran veya daha öncesinde santral görmesinin kötü olduğu bilinen (subretinal fibrozis, RPE yırtığı gibi patolojileri olan) gözlerde KNV'ye bağlı ilerleyici makula hasarını engellemek açısından değer taşımaktadır.

Sonuç

SMK'ler retina pratiğinde çok sık görülmemekle beraber, birçok koroid ve retina patolojisinin merkezi görmeyi tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Tedavi edilmediğinde görsel prognoz, özellikle YBMD'li hastalarda kötüdür. SMK'nin çapı, kalınlığı, süresi ile altta yatan patoloji ve santral koryokapiller-RPE-fotoreseptör kompleksinin hasar düzeyi prognozu belirleyecek faktörlerdir (Resim 3). Bunlar arasında, değiştirilebilir olan sadece SMK gelişimi ile tedavi arasında geçen süredir. Dolayısıyla tedavinin en kısa sürede gerçekleştirilmesi ideal yaklaşımdır. Bununla beraber, santral koryokapiller-RPE-fotoreseptör kompleksinin daha önceden bozulmuş olduğu bilinen veya görüntüleme yöntemlerinde bu yönde bulguların (RPE yırtığı gibi) tespit edilebildiği olgulara, daha az invaziv yöntemlerin (anti-VEGF monoterapisi dahil)



Resim 3. Masif bir subretinal kanama (A) ve el hareketleri düzeyinde görme ile başvuran 76 yaşındaki hastanın vitrektomi ile subretinal doku plazminojen aktivatörü enjeksiyonu ve gazı değişiminden 15 gün sonra çekilen fundus fotoğraflarında (B) pıhtının eriyerek inferiora doğru akmış olduğu (oklar) görülmektedir. Başlangıçta kanama nedeniyle görülemeyen retina pigment epiteli yırtığı (C, oklar) ve subfoveal atrofi nedeniyle bu gözün nihai görmesi 0.1 düzeyinde kalmıştır.

uygulanması düşünülebilir. Ancak, başvuru anında kanamanın optik koherens tomografi veya anjiyografi gibi görüntüleme yöntemlerini engelleyici etkisi, retina ve RPE'nin durumunun sağlıklı değerlendirilmesine engel oluşturabilmektedir.

SMK'ler için en ideal yaklaşımı belirlemek amacıyla randomize kontrollü bir çalışma yapılması kolay gerçekleştirilebilir bir hedef gibi gözükmemektedir. Hastalığın nadir sıklığı, altta yatan patolojilerin çeşitliliği ve prezantasyondaki farklılıklar (SMK büyüklüğü, kalınlığı ve süresi) böyle bir çalışma için ilk akla gelen engeller olarak gözükmemektedir. Dolayısıyla yaklaşımımız kanıt değeri nispeten düşük retrospektif, randomize ve/veya kontrollü olmayan çalışmalar ile vaka serilerine dayanmaktadır. Bu çalışmalar da incelendiğinde, SMK'de dPA kullanımı ile ilgili bir literatür derlemesi için seçilen 38 yayında çalışmaya dahil etme ve başarı kriterlerindeki farklılıkların ve bildirim eksikliklerinin, sağlıklı karşılaştırmaların yapılmasına veya istatistiksel analize imkan vermeyecek düzeyde olduğu tespit edilmiştir.^[43]

Yine de cerrahi yaklaşımlar arasında, vitrektomi ile subretinal dPA içeren "ilaç kokteyli" enjeksiyonu ve gaz tamponat, özellikle büyük SMK'ler için en popüler güncel tercih olarak gözükmemektedir. Cerrahi dışı tedaviler arasında ise intravitreal dPA ve gaz enjeksiyonu ile pnömatik deplasman, özellikle küçük ile orta büyüklükteki ince SMK'ler için tercih edilebilecek bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, gerçek yaşam koşullarında hangi yaklaşımın tercih edileceği, cerrahın/hekimin teknik ile ilgili tecrübesine ve elde olan tedavi imkanlarına göre şekillenmektedir.

Hangi yaklaşım tercih edilirse edilsin, SMK'ye yol açan altta yatan patolojinin tedavisinin devamlılığı önem taşımaktadır. Genellikle altta yatan patoloji KNV olduğu için anti-VEGF tedavinin devamı ilk tedavi ile elde edilen başarılı sonucun korunması ve nüks SMK riskinin azaltılması açısından önemlidir (Resim 2). Retina hastalıkları tedavisinde kullanılan ilaçlar ile cerrahi alet ve tekniklerin hızlı gelişim niteliği, yeni ve daha etkin tedavi yaklaşımları açısından ümit vermektedir.

Kaynaklar

1. Liu EM, Aschbrenner MW, Thomas MA. Surgical Management of Choroidal Neovascularization and Subretinal Hemorrhage. Wilkinson CP, Schachar AP, Hinton DR, Freund KB, Sarraf D, Wiedemann P, Sadda SR (ed) In: Ryan's Retina. 6. Edisyon, Saunders, Çin, Elsevier, 2018, 2223-39.
2. Teke MY. Retina Atlası. Anadolu Tıp Kitabevi, Ankara, 2020, 581.
3. Bopp S. Subretinale Blutungen. Spontanverlauf und Stadieneinteilung [Subretinal hemorrhage. Natural course and staging]. Ophthalmologe. 2012;109(7):635-643.
4. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, Desmettre T, Korobelnik JF, Levrat F ve ark. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2007;91(9):1173-1176.
5. Scupola A, Coscas G, Soubrane G, Balestrazzi E. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. Ophthalmologica. 1999;213(2):97-102.
6. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV, Barile GR, Chang LK, Chang S ve ark. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2010;30(10):1588-1594.
7. Bennett SR, Folk JC, Blodi CF, Klugman M. Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. Am J Ophthalmol. 1990;109(1):33-37.
8. Glatt H, Machemer R. Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. Am J Ophthalmol. 1982;94(6):762-773.
9. Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB 3rd. Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. Arch Ophthalmol. 1991;109(5):723-729.
10. Lewis H, Resnick SC, Flannery JG, Straatsma BR. Tissue plasminogen activator treatment of experimental subretinal hemorrhage. Am J Ophthalmol. 1991;111(2):197-204.
11. Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E, Irvine WD, Johnson RN. Retinal Toxicity of Recombinant Tissue Plasminogen Activator in the Rabbit. Arch Ophth-

- halmol. 1990;108(2):259-263.
12. Benner JD, Hay A, Landers MB 3rd, Hjelmeland LM, Morse LS. Fibrinolytic-assisted removal of experimental subretinal hemorrhage within seven days reduces outer retinal degeneration. *Ophthalmology*. 1994;101(4):672-681.
 13. Coll GE, Sparrow JR, Marinovic A, Chang S. Effect of intravitreal tissue plasminogen activator on experimental subretinal hemorrhage. *Retina*. 1995;15(4):319-326.
 14. Kamei M, Misono K, Lewis H. A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(6):739-746.
 15. Peyman GA, Nelson NC Jr, Alturki W, Blinder KJ, Paris CL, Desai UR ve ark. Tissue plasminogen activating factor assisted removal of subretinal hemorrhage. *Ophthalmic Surg*. 1991;22(10):575-582.
 16. de Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(1):25-29.
 17. Thomas MA, Kaplan HJ. Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1991;111(1):1-7.
 18. Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, Haller JA, Hawkins BS, Lewis H ve ark. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology*. 2004;111(11):1993-2006.
 19. Lewis H. Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(5):559-568.
 20. Lim JJ, Drews-Botsch C, Sternberg P Jr, Capone A Jr, Aaberg TM Sr. Submacular hemorrhage removal. *Ophthalmology*. 1995;102(9):1393-1399.
 21. Chaudhry NA, Mieler WF, Han DP, Alfaro VD 3rd, Liggett PE. Preoperative use of tissue plasminogen activator for large submacular hemorrhage. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30(3):176-180.
 22. Chen CY, Hooper C, Chiu D, Chamberlain M, Karia N, Heriot WJ. Management of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tissue plasminogen activator and expansile gas. *Retina*. 2007;27(3):321-328.
 23. Lincoff H, Kreissig I, Stopa M, Uram D. A 40 degrees gaze down position for pneumatic displacement of submacular hemorrhage: clinical application and results. *Retina*. 2008;28(1):56-59. doi:10.1097/IAE.0b013e31806e60db
 24. Hattenbach LO, Klais C, Koch FH, Gümbel HO. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in the treatment of submacular hemorrhage under various conditions. *Ophthalmology*. 2001;108(8):1485-1492.
 25. Krepler K, Kruger A, Tittl M, Stur M, Wedrich A. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in subretinal hemorrhage caused by age-related macular degeneration. *Retina*. 2000;20(3):251-256.
 26. Meyer CH, Scholl HP, Eter N, Helb HM, Holz FG. Combined treatment of acute subretinal haemorrhages with intravitreal recombinant tissue plasminogen activator, expansile gas and bevacizumab: a retrospective pilot study. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(5):490-494.
 27. Ohji M, Saito Y, Hayashi A, Lewis JM, Tano Y. Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage without tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(10):1326-1332.
 28. Mayer WJ, Hakim I, Haritoglou C, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A ve ark. Efficacy and safety of recombinant tissue plasminogen activator and gas versus bevacizumab and gas for subretinal haemorrhage. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(3):274-278.
 29. Yiu G, Mahmoud TH. Subretinal hemorrhage. *Dev Ophthalmol*. 2014;54:213-222.
 30. Gopalakrishnan M, Giridhar A, Bhat S, Saikumar SJ, Elias A, Sandhiya N. Pneumatic displacement of submacular hemorrhage: safety, efficacy, and patient selection. *Retina*. 2007;27(3):329-334.
 31. Hauptert CL, McCuen BW Jr, Jaffe GJ, Steuer ER, Cox TA, Toth CA et al. Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and gas/fluid exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(2):208-15.
 32. Olivier S, Chow DR, Packo KH, MacCumber MW, Awh CC. Subretinal recombinant tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement of thick submacular hemorrhage in Age-Related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1201-1208.
 33. Stopa M, Lincoff A, Lincoff H. Analysis of forces acting upon submacular hemorrhage in pneumatic displacement. *Retina*. 2007;27(3):370-374.
 34. Shah SP, Hubschman JP, Gonzales CR, Schwartz SD. Submacular combination treatment for management of acute, massive submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40(3):308-315.
 35. Treumer F, Roeder J, Hillenkamp J. Long-term outcome of subretinal coapplication of rtPA and bevacizumab followed by repeated intravitreal anti-VEGF injections for neovascular AMD with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):708-713.
 36. Treumer F, Klatt C, Roeder J, Hillenkamp J. Subretinal coapplication of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(1):48-53.
 37. Martel JN, Mahmoud TH. Subretinal pneumatic displacement of subretinal hemorrhage. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(12):1632-1635.
 38. Kadosono K, Arakawa A, Yamane S, Inoue M, Yamakawa T, Uchio E ve ark. Displacement of submacular hemorrhages in age-related macular degeneration with subretinal tissue plasminogen activator and air. *Ophthalmology*. 2015;122(1):123-128.
 39. Helaiwa K, Paez LR, Szurman P, Januschowski K. Combined Administration of Preoperative Intravitreal and Intraoperative Subretinal Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Hemorrhagic Age-related Macular Degeneration. *Cureus*. 2020;12(3):e7229.
 40. Altaeal MM, Daniel E, Martin DE, Mittra RA, Grunwald JE, Lai MM ve ark. Outcomes of eyes with lesions composed of >50% blood in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*. 2015;122(2):391-398.e5.
 41. Stifter E, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Polak K, Hirn C ve ark. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration with large submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):886-892.
 42. Chang MA, Do DV, Bressler SB, Cassard SD, Gower EW, Bressler NM. Prospective one-year study of ranibizumab for predominantly hemorrhagic choroidal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Retina*. 2010;30(8):1171-1176.
 43. Van Zeeburg EJ, van Meurs JC. Literature review of recombinant tissue plasminogen activator used for recent-onset submacular hemorrhage displacement in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229(1):1-14.



Prof. Dr. Ahmet M. HONDUR

İlkokulu Büyük Kolej'de 4 yılda ve üçüncülükle, ortaokul ve liseyi Ankara Gazi Anadolu Lisesi'nde birincilikle bitirdi. Üniversite giriş sınavında Türkiye on birincisi ve Ankara ikincisi olarak girdiği Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Bölümünden 2000 yılında bölüm ve fakülte ikincisi olarak mezun oldu. 2006 yılında Gazi Üniversitesi'nde Göz Hastalıkları ihtisasını bitirdikten sonra, 1,5 ay süre ile Wills Göz Hastanesi Oküler Onkoloji Bölümünde Dr. Jerry ve Carol Shields'ın yanında gözlemci olarak bulundu. Takiben Afyonkarahisar-Dinar'da mecburi hizmetini yaptı. 2008-2009 yılları arasında TDV Özel 29 Mayıs Hastanesi'nde çalıştı. Ocak 2010'dan beri Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapmaktadır. 2014 yılında Columbia Üniversitesi'nde retina alanında Prof. Dr. Tongalp Tezel ile 1 yıl fellow olarak çalıştı. Bu süreçte klinik çalışmaların yanı sıra, laboratuvarında retina hastalıklarında kök hücre nakli ve doku mühendisliği çalışmalarına da katıldı. Medikal ve cerrahi retina alanında klinik ve akademik çalışmalarına devam etmektedir.