

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RETİNOBLASTOMU TAKLİT EDEN LEZYONLAR VE
TEDAVİLERİ

DR. FARİBA JAFARNEZHAD MAKOUËİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. A. KAAAN GÜNDÜZ

ANKARA
OCAK-2015

KABUL VE ONAY

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Figen Şermet'e ve değerli hocalarım Prof. Dr. Ayfer Kanpolat, Prof. Dr. Teksin Eryılmaz, Prof. Dr. Kudret Dürük, Prof. Dr. Emin Özmert, Prof. Dr. Huban Atilla, Prof. Dr. Oya Tekeli, Prof. Dr. Ömür Gündüz, Prof. Dr. Banu Hoşal, Prof. Dr. Nilüfer Yalçındağ ve Yrd. Doç. Dr. Sibel Demirel'e;

Tezimin hazırlanma aşamasında beni yönlendiren, desteğini ve ilgisini her zaman hissettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. A. Kaan Gündüz'e;

Asistanlık dönemimde, iyi ve kötü her anımı paylaştığım, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin sekreterlerine, hemşirelerine ve personeline;

Sevgi ve destekleriyle beni büyütüp, bugünlere gelmeme sebep olan, benden maddi, manevi desteğini esirgemeyen hayatımın en büyük öğretmenleri canım babam ve canım anneme;

Hayatım boyunca beni destekleyen ağabeylerim Masoud, Hamid ve melek kalpli ablam Shiva'ya ve ailelerine;

Tezimin hazırlanması sırasında beni cesaretlendiren ve manevi destek sağlayan eşim Hamed'e;

Tükendiğimde gülüşüyle, neşesiyle ve varlığıyla beni canlandıran, tezimin gecikmesinin şirin nedeni, biricik oğlum Sam'a;

Her zaman yanımda olan, beni kendi öz çocuklarından ayırmayan eşimin ailesine çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 LÖKOKORİ	2
2.2 RETİNOBLASTOM(RB).....	3
2.2.1 Epidemiyoloji	3
2.2.2 Klinik bulgular	3
2.2.3 Tanı yöntemleri	4
2.2.4 Sınıflandırma	4
2.2.5 Radyolojik yöntemler	5
2.2.6 Patogenez	6
2.2.7 Histoloji	6
2.2.8 Primitif nöroektodermal tümör.....	8
2.2.9 Tedavi.....	8
2.3 COATS HASTALIĞI.....	12
2.3.1 Patogenez	13
2.3.2 Klinik bulgular	15
2.3.3 Ayırıcı Tanı	15
2.3.4 Tanı yöntemleri	16

2.3.5 Tedavi.....	18
2.4 PERSİSTAN HİPERPLASTİK PRİMER VİTREUS (PHPV)	20
2.4.1 Klinik bulgular	21
2.4.2 Sınıflandırma	22
2.4.3 Tanı yöntemleri.....	22
2.4.3.1. Oftalmoskopik muayene.....	22
2.4.3.2. Radyolojik yöntemler	22
2.4.4 Ayırıcı tanı	24
2.4.5 Tedavi.....	24
2.5 OKÜLER TOKSOKARARİAZİS	24
2.5.1 Klinik bulgular	24
2.5.2 Tanı yöntemleri.....	25
2.5.3 Tedavi.....	26
2.6 PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP)	26
2.6.1 Patogenezis.....	26
2.6.2 Klinik bulgular	27
2.6.3 Tedavi endikasyonları.....	28
2.6.4 Tedavi.....	29
2.7 KOROİD KOLOBOMU	31
2.7.1 Klinik bulgular	31
2.8 NORRİE HASTALIĞI (ND)	31
2.8.1 Klinik bulgular	32
2.8.2 Tedavi.....	32
2.9 FAMILİYAL EKSUDATİF VİTREORETİNOPATİ (FEVR).....	32
2.9.1 Klinik bulgular	32

2.10 RETİNAL ASTROSİTİK HAMARTOM	33
2.10.1 Klinik bulgular	34
2.10.2 Tedavi.....	35
2.11 İNCONTİNENTİA PİGMENTİ (İP).....	35
2.11.1 Klinik bulgular	35
2.11.2 Tanı yöntemleri.....	36
2.11.3 Tedavi.....	36
2.12 X-e BAĞLI RETİNOSKİZİS.....	36
2.12.1 Klinik bulgular	36
2.12.2 Tanı yöntemleri.....	36
2.13 JUVENİL KSANTOGRANÜLOM.....	37
2.13.1 Tedavi.....	37
2.14 KOROİD OSTEOM	37
2.14.1 Tedavi.....	38
2.15 HEMANJİOBLASTOM	38
2.15.1. Tedavi.....	39
2.16. MORNING GLORY SENDROM (MGS).....	40
2.17.RETİNOBLASTOMU TAKLİT EDEN DİĞER HASTALIKLAR.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4.BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ	58
7. ÖZET	59
8. SUMMARY.....	61
9. KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR

RB	:Retinoblastom
PHPV	:Persistan hiperplastik primer vitreus
FEVR	:Familyal eksudatif vitreoretinopati
KT	:Kemoterapi
RT	:Radyoterapi
EBRT	:Eksternal (dışsal) radyoterapi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
BT	:Bilgisayarlı tomografi
USG	:Ultrasonografi
TTT	:Transpupiller termoterapi
FFA	:Fundus flöresein anjiografi
OKT	:Optik koherens tomografi
İV	:İntravitreal
VEGF	:Vasküler endotelyal growth faktör
ROP	:Prematüre retinopatisi
ETROP	:Early Treatment for Retinopathy of Prematurity
ND	:Norrie hastalığı
İP	:İncontinentia pigmenti
ERG	:Elektroretinografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Sağ gözde lökokori	2
Şekil 2.2.	Retinoblastom olgusunda MRG'de, T2 ağırlıklı görüntülerde sağ gözdeki tümör hipointens izleniyor.....	5
Şekil 2.3.	Göz dışı retinoblastomda tümör infiltrasyonuna bağlı sağ göz küresinde büyüme	6
Şekil 2. 4.	Kemoterapi sonrası optik disk üzerini kısmen örten regrese RB odağı.....	10
Şekil 2.5.	Vİntra-arterial kemoterapi	12
Şekil 2.6.	Retinoblastomda ön segment tohumlanması	11
Şekil 2.7.	Retinoblastom olgusuna ait enükleasyon materyali ve 15 mm uzunluğunda optik sinir izlenmektedir.	12
Şekil 2.8.	Coats hastalığında subretinal eksudalar	13
Şekil 2.9.	Coats hastalarında subretinal eksuda ve eksudatif retina dekolmanı	14
Şekil 2.10.	Coats hastalığında xantokori	15
Şekil 2. 11.	Coats hastalığında B-mod ultrasonografi; retina dekolmanı ve subretinal eksuda yumağı izleniyor.	17
Şekil 2.12.	Coats hastalığı olan bir olguda, kriyoterapi ve laser fotokoagülasyon öncesi retina dekolmanı.	19
Şekil 2.13.	Şekil 2.12'deki aynı gözde kriyoterapi ve laser fotokoagülasyon sonrası retina dekolmanının kaybolduğu izleniyor.	19
Şekil 2.14.	PHPV'de lökokori.....	21
Şekil 2.15.	Persistan hiperplastik primer vitreus'da B-mod ultrasonografi; optik diskten lens arkasına uzanan yapı (Cloquet kanalı) görülüyor.....	23
Şekil 2.16.	Bilgisayarlı tomografide PHPV'de mikroftalmi; göz arkasında retina dekolmanına bağlı yüksek reflektivite seçiliyor.	23
Şekil 2.17.	Göz içi toksokariasisde arka kutup granülomu	25
Şekil 2.18.	ROP'ta zon sınırları	28
Şekil 2.19.	ROP'ta evrelendirme	28
Şekil 2.20.	Familiyal eksudatif vitreoretinopatide falsiform retinal fold.....	33
Şekil 2.21.	Sol gözde optik disk altında astrositik hamartom, lezyon şeffaf yapıda ve içinde kalsiyum odakları var	34
Şekil 2.22.	Arka kutupta koroid osteomu	38
Şekil 2.23.	Kapiller hemanjioblastom fundus görünümü	39

Şekil 2.24. Kapiller hemanjioblastomda geç evre FFA'da hiperflöresans ve sızıntı görülüyor.	39
Şekil 2.25. Morning Glory Sendrom' unda MRG'de sol bulbus arkasındaki şekil bozukluğu görünüyor.	40
Şekil 5.1. Pseudoretinoblastom sıklığı.....	52
Şekil 5.2. Pseudoretinoblastomun dağılım grafiği.....	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasında (ICRB) Hastaların Gruplandırılması	4
Tablo 2.2. Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasında (ICRB) Gözlerin Gruplandırılması	4
Tablo 4.1. Pseudoretinoblastom grubunun cinsiyet, taraf, başvuru yaşı ve izlem süresi	43
Tablo 4.2. Pseudoretinoblastomun dağılımı	44
Tablo 4.3. Pseudoretinoblastom olgularının yaş ve cinsiyet dağılımı	45
Tablo 4.4. Pseudoretinoblastomda klinik bulgular	46
Tablo 4.5. Pseudoretinoblastom olgularında izlem, cerrahi ve ek tedavi dağılımı	47
Tablo 4.6. Pseudoretinoblastomda kriyoterapi tedavisi	48
Tablo 4.7. Pseudoretinoblastomda laser fotokoagülasyon tedavisi	49
Tablo 4.8. Pseudoretinoblastomda intravitreal anti-VEGF tedavisi.....	50
Tablo 4.9. Pseudoretinoblastomda enükleasyon.....	51
Tablo 5.1. Pseudoretinoblastoma neden olan en yaygın hastalıklar	53
Tablo 5.2. Shields ve arkadaşlarının çalışmasında pseudoretinoblastoma neden olan en yaygın hastalıklar	54

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lökokori, çocuklukta retinoblastomun önemli bir göstergesidir. Şaşılık, ikinci yaygın bulgudur. Daha nadir bulgular ise tedaviye dirençli inflamasyon, buftalmus, hipopion, orbital sellülit, hifema ve heterokromidir. Lökokori, çocukluk çağında hayati tehlike ve kalıcı görme kaybına sebep olabilen patolojiler ile ilişkili olduğu için acil müdahale gerektirmektedir.¹

Lökokoriye neden olan diğer patolojiler; persistan hiperplastik primer vitreus, Coats hastalığı, oküler toksokariasis, prematüre retinopatisi, retinal displazi, kapiller hemanjiom, retina dekolmanı ve diğer hastalıklardır.^{1,2}

Pseudoretinoblastom tanısı alan hastaların tedavi yöntemleri retinoblastomdan farklıdır.³ Retinoblastom şüphesi ile yönlendirilen bir olguda kesin tanının en kısa zamanda konulması, hastanın hayati tehlike riskini ve görme kaybını azaltmak, hastaya doğru tedavi yöntemi ile müdahale etmek için gerekmektedir.⁴

Bu retrospektif çalışmadaki amacımız, Ekim 1998 - Ağustos 2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tümör Servisine 18 yaş altında retinoblastom şüphesi ile refere edilen, klinik muayene ve yardımcı yöntemler ile pseudoretinoblastom tanısı konulan olguların dağılımı ve tedavi yöntemlerini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

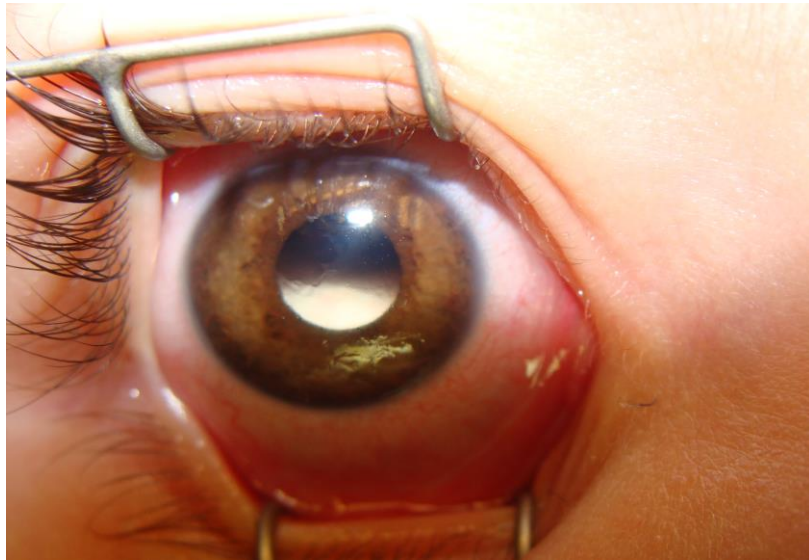
2.1 LÖKOKORİ

Pupillanın retinadan görülen normal ışık refleksi, koyu kırmızı-turuncu renktedir. Lökokori, pupillada görülen beyaz veya sarı-beyaz refledir (Şekil 2.1).

Lökokori köken olarak Yunanca bir kelimedir.

- Leuko: Beyaz
- Koria: Pupil

Pupillada görülen beyaz refle, aralarında göz içi tümörünün de bulunduğu çeşitli hastalıklar nedeniyle gelişebilir. Lökokorinin en yaygın nedeni retinoblastom (Rb)'dur. Diğer nedenleri arasında; persistan hiperplastik primer vitreus (PHPV), Coats hastalığı, toksokariasis, prematüre retinopatisi (ROP), retinal astrositik hamartom, koroid kolobomu, familyal eksudatif vitreoretinopati, retina displazileri ve retina dekolmanı bulunmaktadır.^{5,6}



Şekil 2.1. Sağ gözde lökokori

2.2 RETİNOBLASTOM (RB)

Retinoblastom, çocukluk çağının en sık görülen göz içi malign tümörüdür.⁷ Çocukluk çağında lökokorili hastaların yaklaşık %50' sinde altta yatan neden retinoblastomdur.⁸ Retinoblastom, duyu retinadan kaynaklanan bir primitif nöroektodermal tümördür. Adından da belli olduğu gibi RB, olgunlaşmamış veya primitif nöroektodermal hücrelerden oluşur. Bu hücreler, normal bir gelişim sürecinde fotoreseptör hücrelere dönüşür.⁵

2.2.1 Epidemiyoloji

15.000-34.000 canlı doğumda bir görülür.⁹ Bu oran, Afrika ülkelerinde daha yüksekken ABD'nde daha düşüktür. Bu hastalıkta, cinsiyet farklılığı bulunmamaktadır.

Retinoblastom, nadiren doğumdan hemen sonra teşhis edilir. ABD'nde ortalama tanı yaşı 18 aydır. Hastaların %90'ı tanı konulduğunda 5 yaş altındadır. Az gelişmiş ülkelerde hastalara, daha ileri yaşta tanı konulur.¹⁰ Olguların yaklaşık 2/3'ü unilateral, kalan 1/3'ü bilateralidir.¹¹

2.2.2 Klinik bulgular

Hastaların çoğu asemptomatiktir ve anormal ışık refleksi ile başvururlar. Lökokori, en yaygın başvuru bulgusu(%70) olmasına rağmen, belirli açılarda ve ışıklı ortamlarda görülebilmektedir. Şaşılık, tümöre bağlı olarak santral görme ve fiksasyonun bozulması sonucunda gelişir. Olguların yaklaşık %20'sinde görülmektedir. Buftalmus, iris heterokromisi, rubeozis iridis, ön segment inflamasyonu ve endoftalmi benzeri yoğun vitreus hücreleri ise diğer bulgular arasında yer almaktadır.^{5,8}

2.2.3 Tanı yöntemleri

Oftalmoskopik Muayene: Genel anestezi altında, genişletilmiş pupilladan indirekt oftalmoskop ile retinanın tüm kadrantları ve özellikle perifer retinaya bası uygulanarak muayene edilmelidir.¹²

2.2.4 Sınıflandırma

Muayene bulgularına göre tümör, uluslararası retinoblastom derecelendirme sistemine göre sınıflandırılır.¹³

Tablo 2.1. Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasında (ICRB) Hastaların Gruplandırılması

Grup	Tanımlama
Grup 0	Sadece göz içinde tümör var
Grup I	Enükleasyon ile tümörün tümü alınmış
Grup II	Orbitada tümör kalıntısı
Grup III	Bölgesel ve metastatik hastalık

Tablo 2.2. Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasında (ICRB) Gözlerin Gruplandırılması

Grup	Tanımlama
Grup A	Küçük tümörler, Retinoblastom < 3mm
Grup B	Büyük tümörler: Retinoblastom ≥3 mm Makula: Makulayı tutan retinoblastom (foveolaya ≤3 mm) Jukstapapiller: Optik diske yakın retinoblastom (optik diske ≤1.5 mm) Retina altı sıvı: Retinoblastom çevresinde (tümör ≤3 mm) retina altı sıvı
Grup C	Lokal tümör yayılımı (tümör<3 mm. retina altı ve/veya vitreusta tümör tohumları)
Grup D	Diffüz tümör yayılımı (tümör ≥3 mm. retina altı ve/veya vitreus tümör tohumları)
Grup E	Kurtarılamayacak gözler (Globun %50'sinden fazlasını dolduran tümörler, neovasküler glokom, yoğun göz içi kanaması, yoğun tümör nekrozuna bağlı aseptik orbita sellüiti, fitizis bulbi, tümörün lens gerisine kadar büyümüş olması, ön segmentte tümör tohumları, lamina kribrozayı aşan optik sinir tutulumu, koroid, sklera ve orbita invazyonu ve diffüz infiltran retinoblastom)

2.2.5 Radyolojik yöntemler

Ultrasonografi

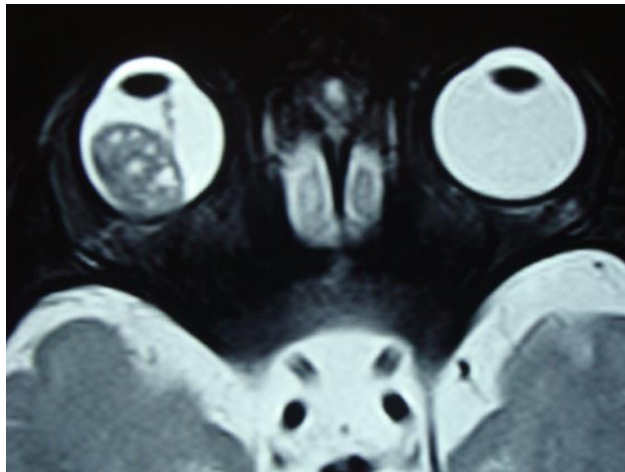
Fundusun iyi görülmediği olgularda tümör varlığını saptamak, ayrıca tümör boyutlarını ve kalsifikasyon içerip içermediğini belirlemek amacıyla yapılmaktadır.¹²

Bilgisayarlı Tomografi

Tümör tanısı için patognomonik olan kitle içindeki kalsifikasyonlar, bu yöntem yardımıyla net olarak seçilebilir ancak iyonizan radyasyon maruziyeti nedeniyle az kullanılmaktadır.^{5,12}

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kalsifikasyonların saptanması açısından bilgisayarlı tomografi daha üstünken, orbita ve optik sinir infiltrasyonu gibi yumuşak doku değişiklikleri, pineablastom ve parasellar tümörler, MRG ile daha sağlıklı değerlendirilir.¹² Kitle MRG'de T-1 sekanslarında vitreusa göre isointens veya hafif hiperintensir, T-2 sekanslarında ise hipointensir (Şekil 2.2).⁹



Şekil 2.2. Retinoblastom olgusunda MRG'de, T2 ağırlıklı görüntülerde sağ gözdeki tümör hipointens izleniyor.

Diğer yöntemler

Metastatik hastalık, göz dışına yayılmamış Rb olgularında çok nadiren görülür. Lomber ponksiyon ve serebrospinal sıvı analizi, kemik iliği aspirasyonu ve kemik taraması rutin olarak yapılmamaktadır. Fakat ileri evre göz içi tutulumu olan veya göz dışı yayılımı olan olgularda sistemik metastaz incelemesi yapılmalıdır (Şekil2.3).¹⁴



Şekil 2.3. Göz dışı retinoblastomda tümör infiltrasyonuna bağlı sağ göz küresinde büyüme

2.2.6 Patogenez

RB1 geni, tümör gelişimini suprese eden gendir. Bu gen, 13. kromozomun uzun kolunun 14. bölgesinde bulunmaktadır.¹⁵ Retinoblastom hastalarının yaklaşık %60'ı somatik, non herediter mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastaların %40'ı germline mutasyon sonucunda ortaya çıkar; bunlar önceden ailede var olan (%10) veya yeni başlangıçlı germline mutasyonlardır (%30).¹⁶

2.2.7 Histoloji

Tümör, sensoryel retinanın primitif nükleer hücrelerinden köken alan beyaz bir kitledir. Tümör hücreleri küçük ve yuvarlaktır. Nükleusları büyük ve hiperkromatiktir, mitotik aktiviteleri artmıştır. Hücrelerin diferensiasyon

dereceleri her tümör için farklı olabilir. Bazı tümörlerde hücreler iyi diferensiye iken bazılarında az diferensiye veya hiç diferensiye olmamıştır. Diferensiye olmamış tümörlerin malignite derecesi yüksektir, bol mitoz içerirler. İyi diferensiye tümörlerde hücreler tipik dizilimler göstererek rozet ve flöret yapıları oluşturur. Az diferensiye tümörlerde ise yer yer rozet yapıları bulunur.

Retinoblastomda histopatolojik incelemede görülen rozet yapıları şunlardır:

- Flexner-Wintersteiner rozetleri,
- Homer-Wright rozetleri,
- Flöretlerdir.

Flexner-Wintersteiner rozetleri: Retinoblastomda, histopatolojik olarak en çarpıcı bulgu, tümör hücrelerinin fotoreseptörlere farklılaşmasını temsil eden *Flexner-Wintersteiner* rozetleri ve değişik derecede kalsifikasyon varlığıdır. Büyük tümörlerde iskemi sonucu gelişen nekroz gibi dejeneratif değişiklikler görülebilir. Flexner- Wintersteiner rozetleri, retinoblastoma has yapılarıdır. Merkezinde bir boşluk bulunan dairesel dizilmiş bir sıra hücreden oluşmaktadır. Lümen, dış limitans olduğu kabul edilen bir zar ile çevrelenerek etrafındaki hücrelerden ayrılmıştır. İçerisinde mukopolisakkarid bulunur ve rozeti oluşturan hücrelerin nükleusları, lümeninden uzakta yer alır.¹⁷

Homer-Wright rozetleri: Nöroektodermal tümörlerin belirleyicisidir. Daha çok medülloepiteliyoma ve nöroblastomda görülür. Rozet merkezinde, lümen yerine nörofibriler bir ağ bulunur.

Flöretler: Tümörde daha iyi bir farklılaşma olduğunu gösterir. Fotoreseptör iç segmentlerine uyan, geniş sitoplazmaları, küçük nükleusları, eozinofilik uzantıları olan hücrelerin çiçek şeklinde dizilimi ile oluşur.

Retinoblastom histopatolojisiinde nüks veya metastaz riskini artıran faktörler; optik sinir invazyonu, yaygın koroid invazyonu, orbital yayılım, ön segment, silier cisim ve iris tutulumudur.¹²

2.2.8 Primitif nöroektodermal tümör

Germline mutasyonu olan hastaların yaklaşık %5'i intrakranial primitif nöroektodermal tümör geliştirme riski altındadır. Tipik olarak trilateral lezyonları olan hastaların kalıtsal, ailevi, multiple lezyon veya bilateral hastalık hikayeleri vardır. Bu tümör ilk olarak 1971'de tanımlandı ve 1977'de kranial metastazdan ayrıldı. İstisnalar hariç trilateral RB, genellikle pineal bez ve suprasellar/parasellar bölgeye yerleşir. Histopatolojik olarak primer nöroektodermal tümördür.^{5,18,19}

2.2.9 Tedavi

Transpupiller termoterapi

Transpupiller termoterapi, kitleye infrared ışın ile ısı uygulayarak kitlenin yok olmasına neden olan tedavi yöntemidir. Prosedür genel anestezi altında ve dilate pupil yoluyla indirekt oftalmoskopa monte infrared diod laser ile uygulanır. Tümörün tüm yüzeyini örtmek için ortalama 300-600 mW güç ve 1,2 mm'lik spot kullanılır. Amaç vasküler spazm ve ani beyazlaşma olmadan, tümörde yavaşça açık gri renk değişimi yaratmaktır. Taban çapı 3 mm'ye kadar olan tümörlerde primer tedavi olarak uygulanır.^{20,21}

Laser fotokoagülasyon

Fotokoagülasyon, tümörü besleyen tüm kan damarlarını koagüle etmek amacıyla argon laser ile yapılır. Laser tedavisi sadece küçük, fovea ve optik sinirden uzak kitlelere uygulanmaktadır.^{22,23} Laser fotokoagülasyon, tümör çevresine yapılır. Amaç tümörün beslenmesini bozmaktır. İnternal limitan

membran rüptürü oluşma riski nedeniyle tümör üzerine yapılmaz. Taban çapı 3 mm'ye kadar olan kitlelere uygulanır.^{21,24}

Kriyoterapi

Kriyoterapi, ekvatorun önünde yer alan taban çapı 5mm'den küçük tümörlerde uygulanabilir. Bu yöntem, tümörü -80°C'ye kadar hızlı dondurarak, protein yapısının bozulması, PH değişimi ve hücre rüptürüne neden olur. Damarlarda endotel bozukluğu ile kitlenin tromboz ve enfarktına da sebep olmaktadır. Tümöre tipik olarak 3'lü dondur-boşalt işlemi uygulanır.^{25,26}

Plak radyoterapi

Bu yöntem, retinoblastomlu hastaların bazılarında uygulanmaktadır. Tedavi endikasyonları; ekvatorun önünden ora serrataya kadar yerleşen, büyüklüğü 16 mm'den küçük ve kalınlığı 8 mm'den küçük tümörlerdir. Primer veya sekonder tedavi olarak uygulanabilir.^{27,28}

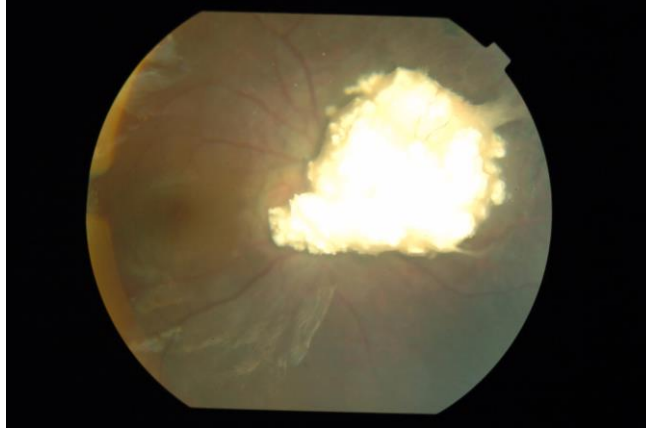
Eksternal radyoterapi (EBRT)

Günümüzde EBRT, kemoterapiye cevap vermeyen ve diğer tedavilere rağmen nüksleri olan hastalarda kullanılmaktadır. Eğer histopatolojide göz dışı yayılım saptanırsa EBRT uygulanabilir. Bu yöntemin komplikasyonları; kuru göz, katarakt, radyasyon retinopatisi ve papillopatisi, kafa kemiklerinde gelişme geriliği ve nonoküler malignite riskinde artıştır.¹²

Sistemik kemoterapi

Son yıllarda RB tedavisinde ilk seçenektir. Genelde vinkristin, etoposid, karboplatin uygulanır (Şekil 2.4). İlk 2 kür KT sonrasında tümör tabanında %50 ve kalınlığında %35 azalma görülmektedir. Tedavinin, kriyoterapi ve TTT ile kombine edilmesi gerekmektedir. Kemoterapi nadiren tek başına yeterli olur. Sistemik KT'nin yan etkileri; alopesi, kemik iliği supresyonu,

yüksek dozlarda sitopeni, allerjik reaksiyonlar ve nadiren işitme kaybıdır. Vinkristin ve etoposid kullanan hastalarda sırasıyla periferik nöropati ve çok nadir olarak sekonder akut myeloid lösemi bildirilmiştir.^{29,30}



Şekil 2. 4. Kemoterapi sonrası optik disk üzerini kısmen örten regrese RB odağı

Subkonjonktival/ Subtenon kemoterapi

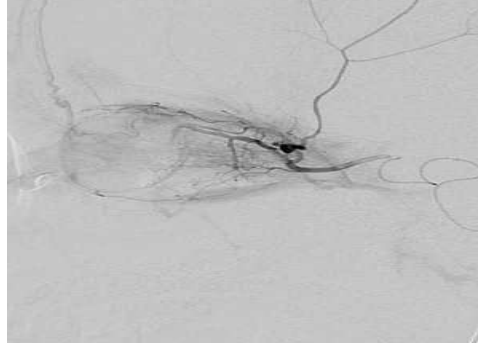
Kemoterapi ajanlarının subkonjonktival veya subtenon enjeksiyonu sistemik kemoterapiye ek, vitreus ve retina altı tohumlanması olan grup C ve D retinoblastomlarda uygulanmaktadır.³¹

İntravitreal kemoterapi

İntravitreal melfalan enjeksiyonunda sistemik KT'ye göre, ilaç tümör bölgesine daha yüksek konsantrasyonda ulaşır ve daha az sistemik toksisitesi vardır. İntravitreal KT göz dışı yayılımı azaltır. Bu yöntem ile tedavi olan hastaların yaklaşık %68'inde vitreus tohumlanmasında remisyon sağlanmıştır. İntravitreal KT, hastalarda güvenilir ve etkili bir yöntem olarak uygulanmaktadır.³²

İntra-arterial kemoterapi

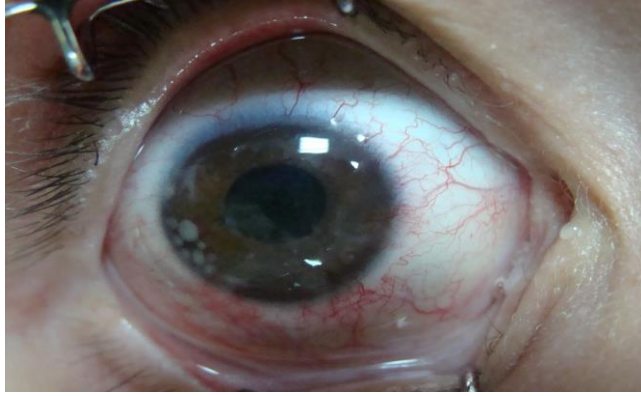
Son yıllarda intra-arterial kemoterapi, nüks gösteren tümörlerin tedavisinde olduğu kadar primer tedavi olarak da kullanılmaktadır (Şekil 2.5). Yan etkileri sistemik KT'ye göre daha azdır, çünkü ilaç, hedef bölgeye verilmektedir.³³



Şekil 2.5.İntra-arterial kemoterapi
Dr Kivılcım Yavuz'un izniyle

Enükleasyon

Son yıllarda primer enükleasyon oranı azalsa da bu tedavi hala ön segmentte invazyon (Şekil 2.6), iris neovaskülarizasyonu, sekonder glokom, vitreusun %50'sinden fazlasını tutan tümör, hifema veya vitreus hemorajisi nedeniyle detaylı muayene yapılamayan ileri derece göz içi RB'da bir tedavi seçeneğidir. Retinoblastomlu bir gözü enükle ederken ameliyat sırasında, perfore etmekten kaçınmak için ihtiyatlı davranmak önem taşımaktadır.³⁴ Optik sinir uzun kesilmelidir (en az 10 mm) ve daha sonra makroskopik olarak ekstraoküler yayılım açısından dikkatlice muayene edilmelidir (Şekil 2.7).¹²



Şekil 2.6.Retinoblastomda ön segment tohumlanması



Şekil 2.7. Retinoblastom olgusuna ait enükleasyon materyali ve 15 mm uzunluğunda optik sinir izlenmektedir.

2.3 COATS HASTALIĞI

Coats hastalığı, idiyopatik bir oftalmik hastalıktır ve retina damarlarının gelişiminde defekt nedeniyle ortaya çıkan retinal telenjiyektaziler, retinal hemoraji, intraretinal ve subretinal eksudalar (Şekil 2.8) ile karakterizedir.^{35,36}

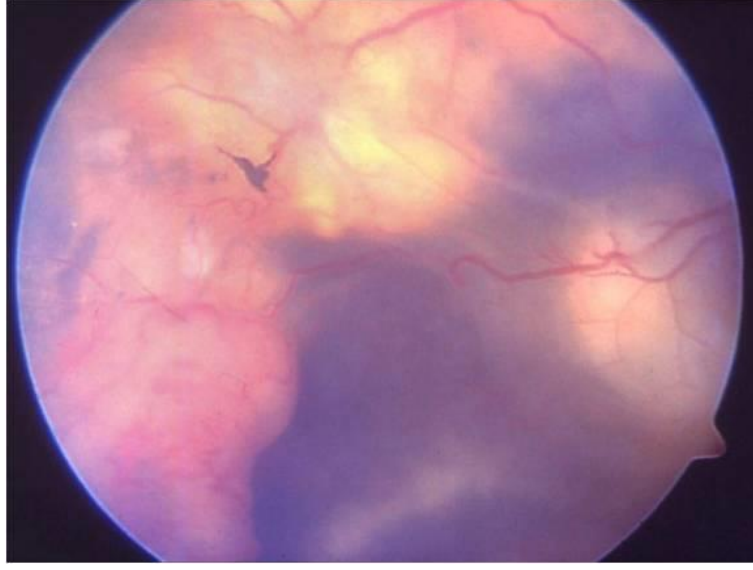


Şekil 2.8. Coats hastalığında subretinal eksudalar

1908 yılında, George Coats bu hastalığı genellikle genç erkeklerde tek taraflı olarak görülen ve retina damarlarından gelişen kanamalar ve eksudasyonlarla kendini gösteren bir klinik tablo olarak tanımlamıştır. 4 yıl sonra Leber, Coats hastalığı gibi yaş ve cinsiyet eğilimi gösteren ve multipl retinal anevrizmalar ve bunların yol açtığı retina dejenerasyonu şeklinde seyreden bir klinik tablo tariflemiştir. Her iki klinik tablonun benzer özellikleri olmasına rağmen, bu iki durum uzun yıllar Coats hastalığı ve Leber'in miliyer anevrizması isimleriyle ayrı hastalıklar olarak kabul edilmiştir. 1955 yılında Reese, her iki tablonun da aynı hastalığın farklı aşamalarını teşkil ettiğini belirtmiştir ve hastalığa Coats ismini vermiştir.³⁷

2.3.1 Patogenez

Coats hastalığı genellikle tek taraflı ve ilerleyici bir hastalıktır ve büyük oranda erkekleri etkilemektedir. Ortalama tanı yaşı 8-16 yıldır.^{38,39} Hastalık, sert eksudalar, telenjektazik damarlar ve anevrizmal genişlemeler ile seyretmektedir (Şekil 2.9).⁴⁰



Şekil 2.9. Coats hastalarında subretinal eksuda ve eksudatif retina dekolmanı

Coats hastalığında iki patolojik süreç tanımlanmıştır:

i. Kan retina bariyerinin endotel seviyesinde bozulması sonucunda plazma, damar duvarlarının içine akarak damar duvarını kalınlaştırması sonucunda, nekroz ve anevrizmal genişlemeler oluşmaktadır.⁴¹

ii. Perisit ve endotel hücre kaybı sonucu retina kan damarlarında dejenerasyon meydana gelmektedir. Retina damarlarında anevrizmalar oluşur. Damarlardaki bu dejeneratif değişiklikler sonucunda retinada iskemi oluşur.⁴²

Sonuç olarak endotel/perisit hücre kaybı, dilate telenjiyektazik arteriyollerden, retina içine lipitten zengin eksuda sızar, retinada kalınlaşma, retina dekolmanı ve retinal kist oluşur.

Hastalığın nedeni kesin olarak bilinmemektedir. İnflamatuar ve endokrinolojik nedenler öne sürülse de, bu hipotezler yaygın olarak kabul görmemiştir. Yapılan çalışmalarda, NDP geninde mutasyon olduğu ve bunun Norrin protein eksikliğine yol açarak hastalığa neden olduğu bildirilmiştir.^{19,43,44}

2.3.2 Klinik bulgular

Muayenede, hastalığın evresine göre farklı oftalmoskopik bulgular tespit edilebilir. Coats hastalığında, xantokori (sarı refle); retinoblastomda ise lökokori (beyaz refle) görülür (Şekil2.10). Retinada telenjiektaziler, mikroanevrizmalar ve retina damarlarında kılıflanma görülebilmektedir. Bu damarların çoğu temporal ve inferior kadranlarda yer almaktadır.⁴⁵



Şekil 2.10. Coats hastalığında xantokori

Başlangıçta sadece damar anomalileri görülürken zamanla eksuda ve subretinal sıvı birikintileri oluşabilir.³⁷ Hastalığın ileri evrelerinde maküler fibrozis ve subfoveal nodül görülebilir. Vitreus, genelde saydamdır ancak retina dekolmanı veya vitreus hemorajisine sekonder olarak kondensasyon görülebilir.⁴⁶

Vasküler anomaliler periferde ise görme etkilenmeyebilir ancak eksudalar makulaya ilerlediyse görme keskinliği azalır. Makula ödemi ve eksudatif retina dekolmanı görülebilir.⁴⁷

2.3.3 Ayırıcı Tanı

Coats hastalığının ayırıcı tanısında en önemli hastalık, çocukluk çağının en yaygın göz içi malign tümörü olan retinoblastomdur. İleri evre Coats

olgularında yanlış enükleasyonların en yaygın sebebi retinoblastom yanlış tanısıdır. Diğer ayırıcı tanılar arasında prematüre retinopatisi, persistan hiperplastik primer vitreus, familial eksudatif vitreoretinopati, kapiller hemanjioblastom, pars planit, incontinentia pigmenti ve toksokariasis sayılabilir.⁴⁶

2.3.4 Tanı yöntemleri

Oftalmoskopik muayene

Olguların büyük çoğunluğuna, detaylı funduskopik muayene ile tanı konulabilir. Bazı olgularda yardımcı testler gerekebilir.⁴⁸

Fundus flöresein anjiyografi (FFA)

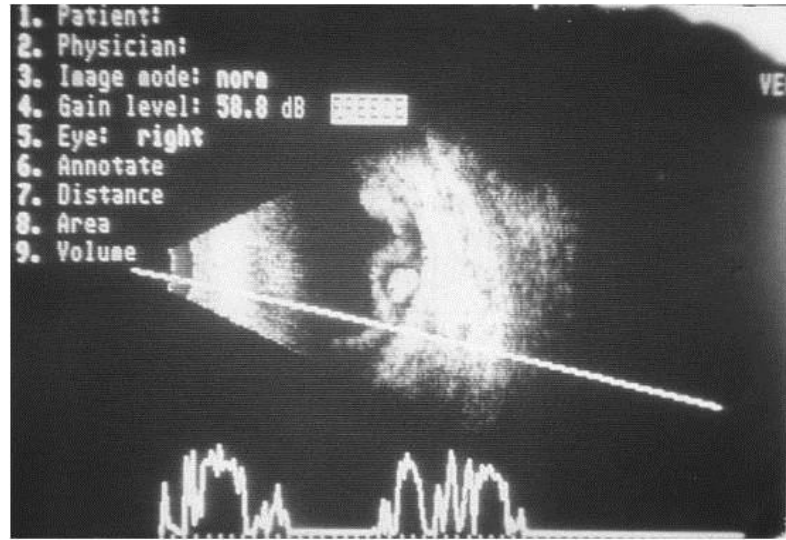
Fundus flöresein anjiyografinin damarların net görüntüsünü vermesi nedeni ile Coats hastalığının tanısı ve ilerlemesinin değerlendirilmesinde önemli bir rolü vardır. Telenjiektaziler hiperflöresans, eksudalar ise hipoflöresansa sebep olur. Ayrıca light bulb olarak tarif edilen anevrizmal genişlemeler ve mikroanevrizmalar bu yöntemle rahatça görülebilir.^{35,37}

Optik koherens tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi makula ödemi, kistik değişiklikler ve tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek için yararlı bir yöntemdir. Subretinal sıvı, eksuda, hemoraji ve retina tabakalarını en iyi biçimde değerlendirmek için Coats hastalığında kullanılabilir bir yöntemdir. Bu yöntem arka kutupta kullanılır. Periferde subretinal sıvısı olan olguları normal görebiliriz.^{49,50}

Ultrasonografi

Coats hastalığını retina dekolmanından ayırt etmekte yardımcı bir yöntemdir. Bu yöntemde retina altındaki eksudalar görülür (Şekil 2.11). Bu yöntem, retinoblastomu ekarte etmekte kullanılabilir.³⁷



Şekil 2. 11. Coats hastalığında B-mod ultrasonografi; retina dekolmanı ve subretinal eksuda yumağı izleniyor.

Bilgisayarlı tomografi

Retinoblastomu ekarte etmekte önemli bir yöntemdir. Retinoblastomda görülen kalsifikasyonlar, Coats hastalığında görülmez. Ancak Coats hastalığında da ileri evrelerde lineer kalsifikasyonlar oluşabilir ve bu durum yanıltıcı olabilir.⁵¹

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Retinoblastomda T1 sekansında lezyon vitreusa göre hiperintens, T2 sekansında ise hipointenstir. Coats hastalığında bunun aksine T1 sekansında lezyon hipointens, T2 sekansında izointens veya hiperintenstir.⁵¹

2.3.5 Tedavi

Vasküler ablasyon

Kriyoterapi: Eksudatif retina dekolmanına sebep olan periferik telenjiyektazik damarlara, laser fotokoagülasyon uygulanabilir. Ancak subretinal sıvı ile birlikte bulunduğunda kriyoterapi kullanılmaktadır.⁵² Kriyoterapi, indirekt oftalmoskop ile yapılabilir. Beyaz dondurma reaksiyonu görülene kadar anormal bölge ve etrafındaki normal dokuya 3 kez uygulanır. 4-6 hafta sonra anormal bölge ve etrafındaki doku kontrol edilir ve gerekirse kriyoterapi tekrarlanır.⁵³

Bazı çalışmalarda, kriyoterapinin epiretinal membran ve retinal traksiyon riskini artırdığı bildirilmiştir.⁵⁴ Ancak kriyoterapi eksuda, telenjiyektazi ve retina altı sıvısı varlığında çok etkili ve kullanılabilir bir yöntemdir.⁵³

Laser fotokoagülasyon: Fotokoagülasyon, Coats hastalığında ilk olarak Meyer-Schwickerath tarafından önerilmiştir ve o zamandan beri uygulanmaktadır.^{55, 56} Coats hastalığında amaç, anormal damarlar ve geniş geçirgen telenjiyektazileri yok etmektir. Ancak hemoglobinin emici özelliği nedeniyle anormal damarları laserlemek için 532 nm dalga boyu kullanılır. Ancak subretinal sıvı varlığında, laser fotokoagülasyon uygulanamaz. Fotokoagülasyon, retinanın anormal kan damarlarını yakarak eksudatif prosesi durdurur. Tedavi sonrasında nüks açısından yakın takip gerekmektedir (Şekil 2.12, Şekil 2.13).⁵⁷



Şekil 2.12.Coats hastalığı olan bir olguda, kriyoterapi ve laser fotokoagülasyon öncesi retina dekolmanı.



Şekil 2.13.Şekil 2.12'deki aynı gözde kriyoterapi ve laser fotokoagülasyon sonrası retina dekolmanının kaybolduğu izleniyor.

Anti VEGF tedavisi

Vasküler endotelial growth faktör seviyesi Coats hastalığında, hümör aköz, vitreus ve subretinal sıvıda artış göstermektedir.^{58,59} VEGF 'ün, retinal vasküler hastalıkların bir çoğunun patogenezinde rolü vardır ve VEGF'ü baskılamak, bu hastalıkların tedavisinde etkilidir.⁶⁰ Anti VEGF tedavi, kombine veya monoterapi olarak Coats hastalığında da ödem, eksuda ve bazen total retina dekolmanı gelişmesini önlemekte etkilidir.⁵⁸

Anti VEGF ve vasküler ablasyon ile kombine tedavi: Son yıllarda Anti VEGF ve vasküler ablasyon kombine tedavisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Anti VEGF ile tedavi edilen hastalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Makula ödemi ve eksudası olan hastalarda, anti VEGF enjeksiyonlarını izleyerek laser/kriyo ile yapılan retina ablasyon tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.^{61,62}

Vitreoretinal cerrahi

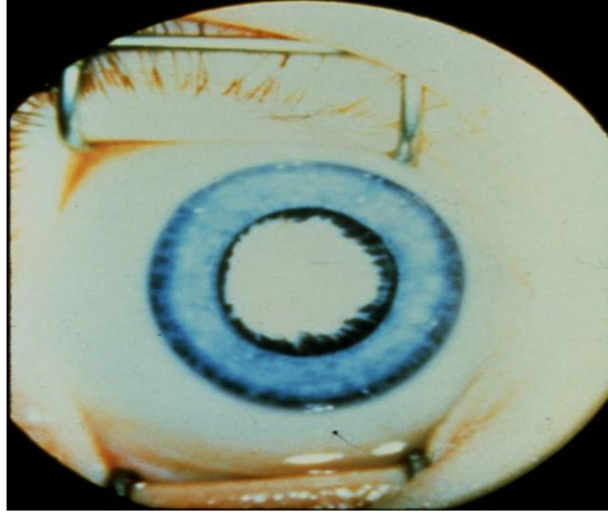
İleri evre Coats hastalığında, kriyoterapi ve laser fotokoagülasyon yeterli olmayabilir.^{52,57,63} Yaygın retina altı sıvısı ve eksuda, kriyoterapinin etkinliğini azaltır. Ayrıca retina dekolmanının varlığında telenjektazik damarlara laser yapılamaz. Bu olgularda, nöral retina ve retina pigment epitelini tekrar yapıştırmak için subretinal eksudaları ve retina altı sıvısını drene etmek gerekmektedir.^{52,63}

Pars plana vitrektomi (PPV) yöntemi, Coats hastalığında büllöz retina dekolmanı, epiretinal membran veya proliferatif vitreoretinopati varlığında uygulanmaktadır.^{63,64} Pars plana vitrektomi sonrası fitizis bulbi gelişen olgular bildirilmiştir.⁵⁵

2.4 PERSİSTAN HİPERPLASTİK PRİMER VİTREUS (PHPV)

Primer vitreus 3. haftada gelişmeye başlar ve 9. haftada gelişimini bitirir. Mezodermal hücre kökenli olarak optik sinirden göz içine arteria hyaloidea denilen arter girer ve lens taslağını ve arka segmenti besler. Doğumdan sonra kapanır ama kapanmazsa artık olarak kalır ve buna cloquet kanalı denir. Gelişimin ileri evrelerinde bu sistem tamamen geriler ve yerini retinal vasküler yapıya bırakır. Bazı vakalarda bu sistem 3. ve 9. aylar arasında regrese olamaz. Persistan fetal vasküloza (PFV) primer vitreusun gerilemesindeki yetersizlik sonucu gelişir.^{65,66}

Persistan hiperplastik primer vitreus lökokorinin ikinci yaygın sebebidir ve tüm lökokorili olguların %28'ini oluşturmaktadır (Şekil 2.14). Cinsiyet ayırımı yoktur ve her zaman tek taraflıdır.⁶⁷



Şekil 2.14. Persistan hiperplastik primer vitreusta lökokori

2.4.1 Klinik bulgular

Persistan hiperplastik primer vitreus genellikle tek gözde izlenir. Lökokori, mikroftalmi, katarakt, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı ve sekonder glokom görülebilir.⁵ Bilateral PHPV, diğer anomaliler ve genetik hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir. Bu hastalıklardan bazıları aşağıda anlatılmıştır:

- Trizomi 13: Kafatası, yüz bölgesi, kalp, böbrek, mide malformasyonları, fiziksel anomaliler

- Warburg hastalığı: Bilateral lökokori ve mikroftalmi (PHPV), hidrosefali, lisensefali, mental retardasyon

- Norrie hastalığı: X'e bağlı kalıtım, bilateral lökokori ve mikroftalmi (PHPV), retina gangliyon hücre yokluğu, sağırılık, mental retardasyon ⁶⁸

2.4.2 Sınıflandırma

- 1) Anterior: En yaygın şeklidir. Dar ön kamara, mikroftalmi, uzun siliyer cisimler ve lens arkasında membran(siklitik membran) ile karakterizedir. Lensin arka kapsülünün yırtılması sonucu, katarakt ve açı kapanması glokomu görülebilir. Glokom, açıdaki anomali nedeniyle de görülebilir.^{69,70}
- 2) Posterior: Daha nadir görülen şeklidir. Ön kamara derinliği normal ve lens saydamdır. Arka segmenti etkiler. Papilladan çıkan ve lens arkasına ilerleyen doku, retinal fold, traksiyonel retina dekolmanı görülebilir. Traksiyonel retina dekolmanı genellikle alt kadranlarda olur. Retinal fold periferde doğru açılır. Optik disk üzerinde ve bazen arka kutupta Bergmeister papilla olarak adlandırılan glial proliferasyon görülebilir.^{71,72}

2.4.3 Tanı yöntemleri

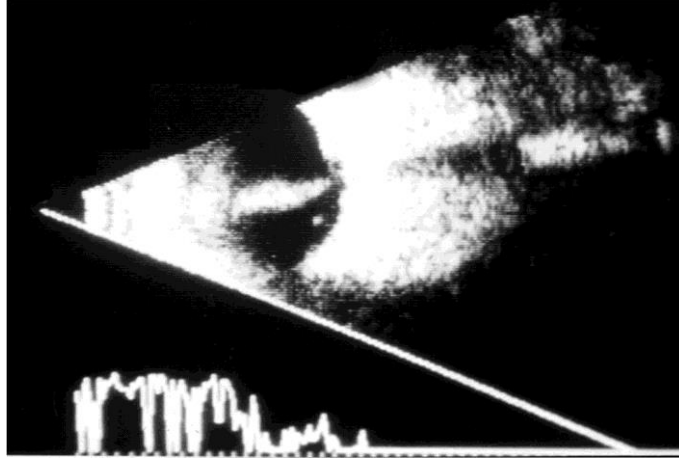
2.4.3.1. Oftalmoskopik muayene

Katarakt, dar ön kamara ve lens saydam ise lens arkasından optik diske uzanan cloquet kanalı, retinal fold ve retina dekolmanı oftalmoskopik muayenede görülebilir.

2.4.3.2. Radyolojik yöntemler

Ultrasonografi

Retina dekolmanı, cloquet kanalı ve mikroftalmi tanısında yardımcı bir yöntemdir (Şekil 2.15).⁶⁸



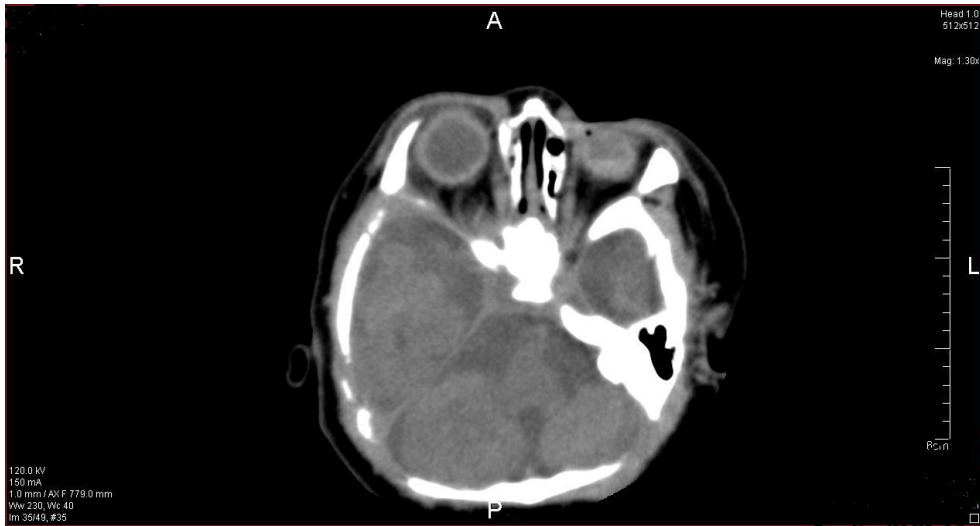
Şekil 2.15. Persistan hiperplastik primer vitreus'ta B-mod ultrasonografi; optik diskten lens arkasına uzanan yapı (Cloquet kanalı) görülüyor.

Bilgisayarlı tomografi

Bu yöntem ile göz içinde kalsifikasyon yokluğu, vitreusta dansite artışı, mikroftalmi ve küçük düzensiz lens değerlendirilebilir (Şekil 2.16).⁷³

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Cloquet kanalı, retina dekolmanı, subretinal sıvı, mikroftalmi ve vitreus hemorajisi MRG ile değerlendirilebilecek durumlardır.⁷⁴



Şekil 2.16.Bilgisayarlı tomografide PHPV'ta mikroftalmi; göz arkasında retina dekolmanına bağlı yüksek refleksivite seçiliyor.

2.4.4 Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda retinoblastom, Coats hastalığı, retina dekolmanı, prematüre retinopatisi, familyal eksudatif vitreoretinopati ve norrie hastalığı yer almaktadır.⁷⁵

2.4.5 Tedavi

Hafif ön tip olgularda, katarakt cerrahisi ve göz içi lensi implantasyonu uygulanabilir.^{76,77} Pars plana lensektomi veya pars plana vitrektomi cerrahi yöntemler olarak sekonder glokom ve pupil bloğunda kullanılır fakat retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi gibi ileri evre durumlarda etkili değildir. Cerrahi tedavi sonrası göz anatomisinin aksine görme prognozunda iyileşme saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda cerrahi müdahale sonrası hastalarda glokom, retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi riski artmıştır.⁶⁶

2.5 OKÜLER TOKSOKARIAZİS

Toksokariasis, hayvandan insana bulaşan en yaygın enfeksiyonlardandır.^{78,79} 1952'de Beaver, üç çocuğun karaciğerindeki eozinofilik granülom biyopsisinde toksokara kanis larvasını bulmuştur.⁸⁰ Dört yıl sonra Nikol, malignansi ön tanısı ile enükleasyon yapılan 24 çocuğun gözünde toksokara kanis larvasını göstermiştir.⁸¹ Toksokara kanis yumurtası veya larvası, enfekte hayvanların dışkıları veya tam pişmemiş ürünlerle bulaşmaktadır.^{78,79}

2.5.1 Klinik bulgular

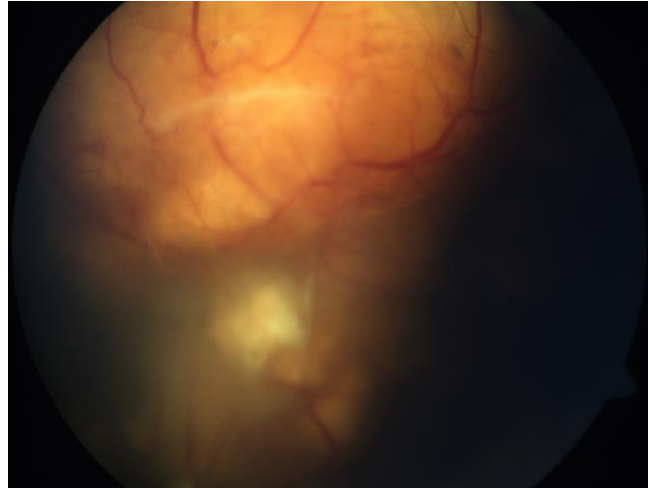
Klinik tablo, larvanın yerleştiği yer ve hastanın inflamasyon cevabına bağlı olarak asemptomatik hastalıktan organ hasarına kadar ilerleyebilir.⁷⁸ Oküler toksokariasis hem çocukları hem de yetişkinleri etkilemektedir. Çocukluk çağı görme kayıplarının en önemli sebeplerindendir.⁸² Erkeklerde daha sık görülmektedir.⁸³ Olguların %60'ı unilateral; %40'ı bilateralidir.⁸⁴

Hastalığın dört klinik şekli tanımlanmıştır:

- 1) Arka pol granülomu: Arka kutupta beyaz-sarı renkli, subretinal veya intraretinal inflamatuvar kitle ve vitreusta hücre izlenebilir.⁸⁵
- 2) Periferik granülom: Beyaz-sarı nodül, retina periferinde membranlar veya pigmenter değişiklikler, pars planada snowbank benzeri eksudatif görünüm, fibrotik bantlara bağlı traksiyonel veya regmatogen retina dekolmanı görülür.^{82,86,87}
- 3) Nematod endoftalmisi: Panüveit tablosu ile karşımıza çıkmaktadır.⁸⁶
- 4) Atipik prezentasyon: İnflamasyon, optik sinir başında ödem, subretinal larva, diffüz koryoretinit gibi görüntüler oluşabilir.^{78,82}

2.5.2 Tanı yöntemleri

Oküler toksokaranın kesin tanısı, enfekte dokunun biyopsisi ile konulmaktadır.⁷⁸ Retinada, arka kutup veya periferde granülom olması toksokara için tipiktir (Şekil 2.17).⁸⁵



Şekil 2.17. Göz içi toksokariazisde arka kutup granülomu

Hücre ve kondansasyon nedeniyle vitreusun bulanıklaşması sonucu retina detaylarının görülemediği olgularda ultrasonografi, retina dekolmanı ve göz içi granülomunun izlenmesinde yardımcıdır.^{78,85}

2.5.3 Tedavi

A. Medikal: Topikal ve sistemik kortikosteroid ilaçlar, göz içi inflamasyonun azalmasını sağlamaktadır.^{85,88} Çalışmalarda albendazol, mebendazol gibi antihelmintik ilaçların özellikle kortikosteroidler ile birlikte kullanıldıklarında hastalığın bulgularını hafiflettiği görülmüştür.^{89,90}

B. Cerrahi: Retina dekolmanı, epiretinal membran, vitreus opasiteleri gibi durumlarda uygulanabilir.⁸⁷

2.6 PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP)

Prematüre retinopatisi, retinanın vasküler yapısının anormal gelişimidir. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekleri etkilemektedir. Prematür doğumda, retina damar gelişimi tamamlanmamıştır. Vasküler yapının anormal gelişimi haftalar ve aylar içinde olabilir. Bu değişiklikler, sistemik hastalıklar ve ortamın oksijen seviyesinin karşılıklı etkileşiminden etkilenmektedir.⁹¹

2.6.1 Patogenezis

Preterm yeni doğanda vaskülarizasyon prosesi tamamlanmamıştır ve rahim dışında gelişmeye devam etmektedir. Prematüre retinopatisi hastalığının patogenezinde iki faz olduğu bildirilmiştir.⁹²

1. Faz 1: Doğum sonrası yeni doğan bebek yüksek seviyede oksijene maruz kalır. Bu yüksek oksijen miktarı, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve insülin-like growth faktör (IGF-1) gibi vasküler

growth faktörlerin üretimini azaltır. Bu faktörler retinanın vasküler yapısının gelişimi için gereklidir. Böylece retina damarlarının perifere doğru ilerlemesi durur.⁹¹

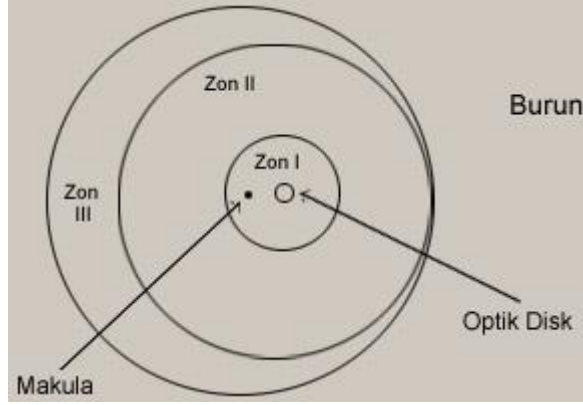
2. Faz 2: Bu fazda, periferik retina metabolik olarak aktifleşir ve bu bölgeye en yakın damarlardan oksijen alır. Böylece periferik retina hücreleri VEGF üretmeye başlar. Ancak önceden ilerlemesi duran damarlar, iskemik retinaya ulaşamazlar.⁹¹

2.6.2 Klinik bulgular

28 haftanın altında doğan veya doğum ağırlıkları 1500 gramdan az olan bebekler, ROP açısından muayene edilmelidir. Doğum ağırlığı 1500-2000 gr arası olup, klinik durumları stabil olmayan bebeklerde ROP açısından değerlendirilmelidir. Muayene, doğumdan 4-6 hafta sonra veya gestasyon yaşı 30/31 hafta olduğunda yapılmalıdır.⁹¹

Dilate fundus muayenesi bulguları üç kategoride değerlendirilir.

1. Normal retina damarlanması
2. İmmatür retina damarlanması
3. Prematüre retinopatisi: Bu gruptaki hastalar proliferasyonun lokalizasyonu (zon), şiddeti (evre) ve artı hastalığı olup olmadığına göre değerlendirilir.
 - I. Zon 1: Optik disk merkezli, disk ile fovea arası mesafenin 2 katı yarıçaplı dairesel alan
 - II. Zon 2: Nazalde ora serratadan geçen zon 1 dairesine paralel alan
 - III. Zon 3: Alt ve üst nazalden başlayan geri kalan temporal retina sahası (Şekil 2.18)



Şekil 2.18. ROP'nde zon sınırları

- A. Evre 1: Demarkasyon hattı
- B. Evre 2: Ridge
- C. Evre 3: Ridge üzerinde retina neovaskülarizasyonu ve fibrovasküler doku
- D. Evre 4: Subtotal retina dekolmanı
 - a. Makula tutulumu yok: 4a
 - b. Makula tutulumu var: 4b
- E. Evre 5: Total retina dekolmanı (Şekil 2.19)^{93,94}



Şekil 2.19.ROP'ta evrelendirme

www.blindbabies.org

Artı (plus) hastalığı, progresyonun şiddetini gösterir:

- 1) İriste vasküler engorjman
- 2) Pupil dilatasyon güçlüğü
- 3) Vitreusta haze

- 4) Retinanın en az 2 kadranında venlerde genişleme ve arterlerde kıvrımlanma artışı

Agresif posterior ROP (rush hastalığı) posterior pozisyonda iyi tanımlanmayan evrede retinopatidir. 1000 gr veya 28 hafta altında infantlarda görülür. Hızla ilerleyen (3-5 haftada) ve zone 1 de bulunan bilateral ROP vardır. Tedavisi zor ve prognozu kötüdür. İndirekt lazer oftalmoskop ile erken bilateral ablasyon gereklidir.⁹³

2.6.3 Tedavi endikasyonları

1. Tip 1 ROP: Risk altında oldukları için hemen tedavi gerekmektedir
 - a. Zon 1 + evre 1,2,3 + artı hastalığı
 - b. Zon 1 + evre 3 + artı hastalığı var veya yok
 - c. Zon 2 + evre 2,3 + artı hastalığı
2. Tip 2 ROP: Bu hastalarda yakın takip gerekmektedir
 - a. Zon 1+ evre 1,2
 - b. Zon 2+ evre 3

2.6.4 Tedavi

Kriyoterapi

1980'den beri prematüre retinopatisi tedavisinde kullanılmaktadır. Aktif hastalığı kontrol etmekte başarılı bir yöntemdir. Avasküler bölgeye, fibrovasküler hattın anterior tarafına yapılmaktadır.⁹⁵

Laser fotokoagülasyon

Prematüre retinopatisi tedavisinde laser son yıllarda, kriyoterapiye göre daha çok tercih edilmektedir.^{96,97} Laser tedavisi hem pupilla hem de sklera yoluyla uygulanabilir.⁹⁸

ETROP çalışmasında, periferik retinaya laser ile ablasyon yapıldığında hasar azalmasına rağmen görme keskinliği özellikle zon 1 hastalarda hala kötü seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda laser ile yeterli ablasyon uygulanan hastaların %12'sinde retina dekolmanı geliştiği bildirilmiştir.⁹⁹ Ayrıca laserin diğer komplikasyonları arasında kornea ödemi, ön kamara reaksiyonu, intraoküler hemoraji, katarakt, göz içi basıncında artış sayılabilir. Periferik görme periferik retina ablasyonundan sonra belirgin bir şekilde azalıyor. Şaşılık, glokom, yüksek miyopi ve retina dekolmanı uzun dönem yan etkiler olup daha çok hastalığın şiddetine bağlı olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁰

Intravitreal anti-VEGF

Birçok çalışma, anti-VEGF'lerin ROP tedavisinde başarılı olduğunu kanıtlamıştır.^{32,101} Intravitreal anti-VEGF alan hastalar, tedavi aldıktan sonra ilk başta regresyon göstermektedirler. Ancak tedaviden birkaç ay sonra nüks görülmektedir. İlk tedavi olarak anti-VEGF alan bebekler, retina vaskülarizasyonu tamamlanana kadar yakın takip edilmelidirler.¹⁰² Avastin (bevacizumab) ROP hastalarına uygulanan intravitreal anti-VEGF ajandır. Ancak tedavi dozu ve enjeksiyon aralıkları açısından çalışmalar devam etmektedir. Literatürde değişik dozlarda tedavi uygulaması bildirilmiştir (0.625 mg, 0.5 mg, 0.375 mg gibi). Bu konuda yapılan çalışmalarda düşük veya yüksek doz ilaç uygulamalarından sonra tedavi etkinliği yönünden herhangi bir fark görülmemiştir. Düşük doz uygulamaların özellikle potansiyel sistemik yan etkileri en aza indirme açısından daha uygun olduğu mevcut çalışmalarda ön görülmüştür.

Cerrahi tedavi

Bazı bebeklerde laser ablasyona rağmen retina dekolmanı gelişebilir.¹⁰³ Retina dekolmanı gelişen hastalarda görme prognozu kötüdür. Günümüzde cerrahi, sadece retina dekolmanı gelişen evre 4 ve 5 ROP hastalarında

uygulanmaktadır. Cerrahi komplikasyonları arasında katarakt, glokom ve endoftalmi sayılabilir.⁹¹

2.7 KORÖİD KOLOBOMU

Koroid kolobomu, embriyonik fissürün kapanmasında defekt nedeniyle oluşan nadir bir konjenital malformasyondur.¹⁰⁴

2.7.1 Klinik bulgular

Şiddetli kolobomların çoğu ölümcül hastalıklar ile beraberdir. Orta veya izole kolobomlar, makula veya optik sinir tutulumu nedeniyle farklı derecelerde görme kaybına neden olabilmektedir. Hastalar genelde çocukluk çağında olup, yapısal anomaliler, lökokori, az görme, nistagmus veya şaşılık ile karşımıza çıkabilmektedir.¹⁰⁴

Kolobomun yapısında koroid, retina pigment epiteli ve retinanın dış katmanları bulunmamaktadır. Retinanın iç katmanları normal yapı ve kalınlığını kaybetmiştir. Atrofik delikler kolobomun etrafında olabilir ve retina dekolmanına sebep olabilmektedir. Bu hastalarda profilaktik laser fotokoagülasyon önerilmektedir.¹⁰⁵ Yapılan çalışmalarda vitreomaküler traksiyon nedeniyle maküler hole gelişen hastalarda traksiyonu ortadan kaldırıp ve göz içi gaz tamponu verilerek vitrektomi, hem anatomik ve hem görme fonksiyonunda iyileşme göstermiştir.¹⁰⁴

2.8 NORRİE HASTALIĞI (ND)

Norrie hastalığı, X'e bağlı geçiş gösteren ve genellikle erkekleri etkileyen bir hastalıktır. Bilateral retrolental opasiteler oluşur. Mental retardasyon ve işitme kaybı görülebilir.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

2.8.1 Klinik bulgular

Norrie hastalığının en önemli özelliği retina dekolmanına sebep olabilen bilateral retrolental vaskülerize kitledir. Retrolental kitle ve katarakt nedeniyle hastalarda bilateral lökokori izlenmektedir. Diğer semptomlar arasında ön ve arka sineşi, korneal opasiteler, iris atrofisi ve vitreus hemorajisi bulunmaktadır.^{107,108}

Hastaların oküler bulgularının 3. trimester veya doğumdan sonra olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁹ Sensorinöral sağırılık ve mental retardasyon ekstra oküler ciddi anomalilerdir. İşitme kaybı, hastaların 1/3'ünde vardır. Bu kayıp değişik seviyelerde olabilmektedir.¹⁰⁸ Ultrasonografi, 3. trimesterden sonra olası retina dekolmanının tanısında kullanılabilen bir yöntemdir.¹¹⁰

2.8.2 Tedavi

Pars plana vitrektomi ve lensektomi, parsiyel retina dekolmanı ve/veya katarakt ile seyreden hafif hastalık bulgularında önerilebilir. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda düşük görme potansiyeli veya total retina dekolmanı olduğu için önerilmemektedir.¹¹¹

2.9 FAMILİYAL EKSUDATİF VİTREORETİNOPATİ (FEVR)

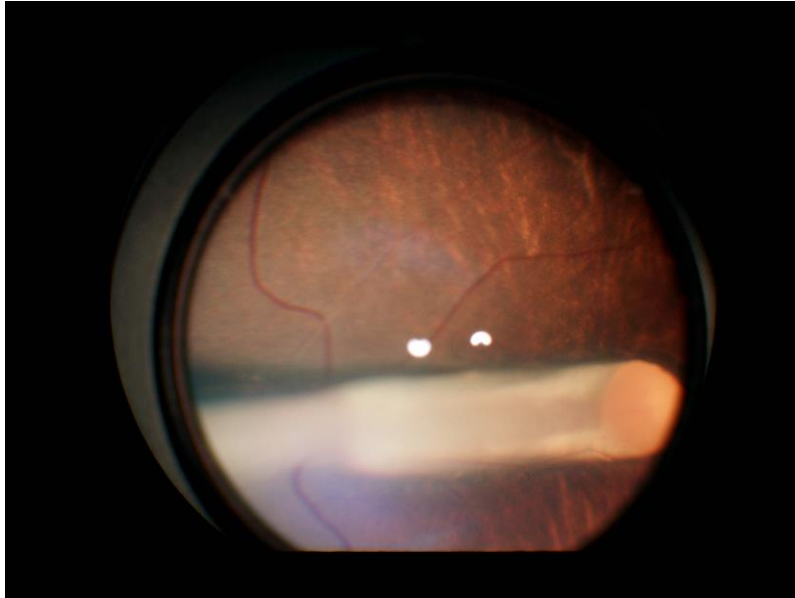
Familiyal eksudatif vitreoretinopati, 1966'da Criswick ve Schepens tarafından tanımlanmıştır.¹¹²

2.9.1 Klinik bulgular

Temporal retinanın eksik vaskülarizasyonu sonucu, periferik retinada iskemi, retinada neovaskülarizasyon, etrafında hemoraji ve enflamasyon, retina dekolmanı ve falsiform fold görülür (Şekil 2.20).^{113,114}

2.9.2 Tedavi

Retina dekolmanı, FEVR hastalarında görme kaybının en önemli sebebidir. Bu yüzden tedavide ilk amaç, dekolmanı önlemektir. Avasküler değişiklikleri olan hastaların yakından izlenmeleri gerekmektedir. Erken dönem proliferatif değişiklikleri olan hastalarda, laser fotokoagülasyon ile avasküler retina kapatılır ve böylece proliferasyonun ilerlemesi engellenebilir.^{115,116} Geç tanı alan, retina dekolmanı veya vitreus hemorajisi gelişen hastalarda, pars plana vitrektomi yapılabilir.¹¹¹



Şekil 2.20. Familyal eksudatif vitreoretinopatide falsiform retinal fold

2.10 RETİNAL ASTROSİTİK HAMARTOM

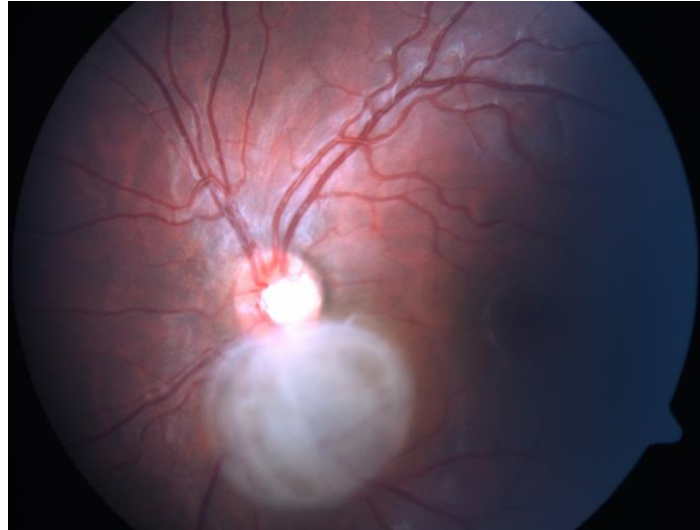
Retinal astrositik hamartom, astrositlerden kaynaklanan sinir tabakasındaki glial hücrelerin benign proliferasyonudur. İzole, tuberoskleroz veya nörofibromatözis gibi sistemik hastalıkların bir belirtisi olabilir.^{117,118}

2.10.1 Klinik bulgular

Retinal astrositik hamartom, genellikle iç retinada gelişir ve morfolojik olarak çeşitli türleri vardır.¹¹⁷

- Tip 1: Düz, beyaz translüsent lezyon, genelde retina damarlarının üstünde yerleşir.
- Tip 2: Kabarık, sarı, kalsifiye dut benzeri lezyonlar, tipik olarak disk etrafında veya retinanın midperiferinde bulunur (Şekil 2.21).
- Tip 3: Miks tiptir. Etrafı düz, translüsent, merkezi kabarık ve kalsifiyedir.¹¹⁹

Genellikle geniş drene eden/besleyici damar yoktur (Şekil 2.21). Astrositik hamartom genelde benign seyretmektedir. Uzun süreli izlemeler nadiren lezyonun büyüdüğünü veya tip 1'den tip 2'ye dönüşümünü göstermiştir.^{117,120} Nadir durumlarda lezyon, agresif şekilde büyüyüp retina dekolmanı, vitreus hemorajisi ve neovasküler glokom oluşturabilir.¹²¹



Şekil 2.21. Sol gözde optik disk altında astrositik hamartom, lezyon şeffaf yapıda ve içinde kalsiyum odakları var.

2.10.2 Tedavi

Stabil lezyonlarda tedaviye gerek yoktur. Büyüyen lezyonlarda laser fotokoagülasyon ve fotodinamik tedavi yöntemleri uygulanır.¹²¹ İntravitreal anti-VEGF koroid neovaskülarizasyonu olan hastalarda kullanılabilen bir tedavi seçeneğidir. Pars plana vitrektomi vitreus hemorajisi olan hastalarda uygulanmaktadır.¹²²

2.11 İNCONTINENTİA PİGMENTİ (İP)

Incontinentia pigmenti, Bloch-Sulzberger sendromunun bir parçası olarak tanımlanır. Hastalık doğumdan bir kaç gün sonra ortaya çıkan karakteristik cilt lezyonlarıyla ve daha sonra oftalmolojik, dental ve nörolojik bulgularla seyretmektedir.¹²³ Hastalık, X'e bağlı (Xq28) geçiş gösterir ve erkeklerde görülür.¹²⁴

2.11.1 Klinik bulgular

Hastaların yaklaşık %25-80'inde oküler bulgular vardır.¹²⁵ Oküler bulgular, retinal ve non-retinal olarak 2 grupta değerlendirilir:

- Non-retinal bulgular: Şaşılık, nistagmus, optik atrofi, konjonktival hiperpigmentasyon, iris hipoplazisi, üveit
- Retinal bulgular: Fovea hipoplazisi, retina pigment epitel atrofisi, retinal iskemi, neovaskülarizasyon, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı ve buna bağlı lökokori ¹²⁶

Bu hastalarda görme kaybı primer olarak mevcut olabilir veya retina dekolmanı, optik atrofi veya makula hasarına sekonder oluşabilir.¹²⁷

2.11.2 Tanı yöntemleri

İncontinentia pigmenti tanısı genellikle anamnez ve klinik bulgularla konulur. Yeni doğan bebeklerde cilt pigmentasyonu, lökokori ve nörolojik bulgular hastalığın belirtileri olabilmektedir.¹²⁸

2.11.3 Tedavi

Yapılan çalışmalar, laser fotokoagülasyon ve kriyoterapinin, vaskülopatinin ilerlemesini önlemekte etkili olduğunu göstermiştir. Retina dekolmanı varlığında vitrektomi yönteminin başarısı sınırlıdır.^{129,130}

2.12 X-e BAĞLI RETİNSKİZİS

X-e bağlı retinoskizis, genç erkeklerde makula dejenerasyonuna sebep olan yaygın hastalıklardan biridir. 5000-20000 doğumdan birinde görülmektedir.¹³¹

2.12.1 Klinik bulgular

Makulada, retinanın iç katmanlarında kistoid değişiklikler ile karakterize bilateral foveal skizise bağlı görme kaybı en yaygın semptomdur. Olguların yaklaşık %50'sinde inferotemporal bölgede, periferik skizis saptanabilir.^{132,133} Görmeyi tehdit eden en yaygın komplikasyonlar arasında vitreus hemorajisi (%4-20) ve retina dekolmanı (%5-22) yer almaktadır.¹³³

2.12.2 Tanı yöntemleri

Elektroretinogram (ERG)

ERG'de B dalgasında amplitüd azalması ve A dalgasında kısmi korunma gözlenir.¹³⁴

Optik koherens tomografi (OKT)

Spektral domain OKT yönteminde foveomaküler skizisin erken evrelerinde genelde iç nükleer tabaka, nadiren dış nükleer tabaka ve dış pleksiform tabakalar etkilenebilir. Enükleasyon yapılan gözlerin histopatoloji sonuçlarına dayanarak iç limitan membran, retina sinir lifi tabakası, dış nükleer ve dış pleksiform tabaka etkilenmiştir.¹³⁵

2.13 JUVENİL KSANTOGRANÜLOM

Juvenil ksantogranülom, bebeklik ve erken çocukluk döneminde görülen, spontan regresyon gösteren, benign histiyositik hücreli bir tümördür. Langerhans hücreli histiositozis grubundadır. Etiyolojisi bilinmemektedir. Çoğunlukla tek lezyon şeklinde olup, özellikle yüz, boyun ve skalp yerleşimlidir. Bu lezyonlar en fazla 1 cm çapa sahip papilomaküler lezyon şeklindedir.^{136,137}

2.13.1 Tedavi

Erken tanı ve tedavi, hastanın görme prognozu açısından önem taşımaktadır. Topikal steroid ve anti glokomatöz ilaçlar önerilmektedir. Bazen lezyonlar, topikal steroid etkisi ile küçülmektedir. Perioküler ve sistemik steroidler topikal tedaviye cevap vermeyen ağır klinik durumlarda kullanılmaktadır.¹³⁸

2.14 KOROİD OSTEOMU

Koroid osteomu oldukça nadir rastlanan, genellikle genç kadınlarda 2. yada 3. dekatta görülen kemik yapısında benign bir tümördür. Nadiren çocuklarda da görülebilir. Papillaya komşu bölgede veya makulada yer alabilir. Genellikle tek taraflıdır. Koroid osteomunun nedeni bilinmemektedir. Histopatolojik olarak koroid seviyesinde kemik oluşumu görülür.Yıllar içinde

genişleyebilir, dekalsifiye olabilir ya da koroid neovaskülarizasyonu gelişimine neden olabilir (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. Arka kutupta koroid osteomu

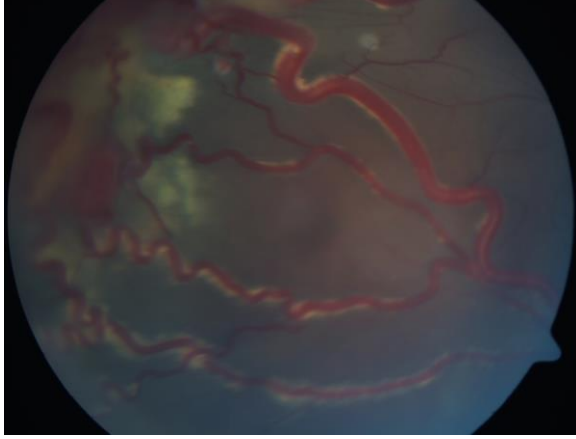
2.14.1 Tedavi

Asemptomatik olgularda izlem gerekir. Koroid neovaskülarizasyonu (KNVM) gelişirse laser fotokoagülasyon, PDT, anti-VEGF tedaviler uygulanabilir. Ekstrafoveal KNVM'lerde PDT, laser fotokoagülasyon; subfoveal olanlarda anti-VEGF tedavisi yapılır.¹³⁹

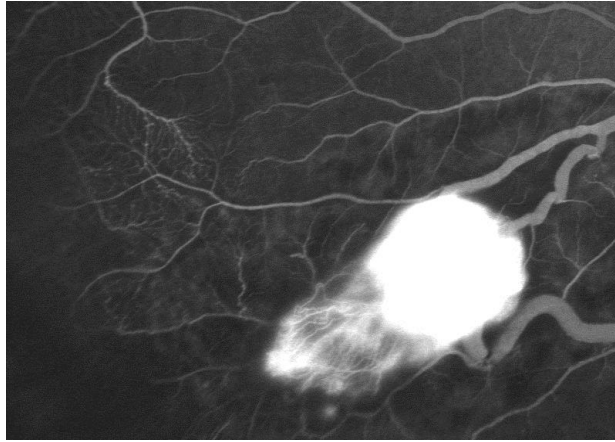
2.15 HEMANJİOBLASTOM (RETİNAL KAPİLLER HEMANJİOM)

Hemanjioblastomlar sıklıkla retinada yerleşmekle birlikte, %15 oranında optik disk üzerinde de yerleşebilir. Olguların %30'unda çok sayıda olabilir, endofitik veya egzofitik gelişim gösterebilir. Hemanjioblastomlar küçük ise iri bir mikroanevrizmaya benzeyebilir. Lezyonlar daha büyük ise turuncu-kırmızı renkli olup besleyici ve boşaltıcı damarları belirgindir (Şekil 2.23) . Lezyonlar genellikle yavaş seyirli bir büyüme gösterir. Nadiren gerileyebilir veya aynı kalır. Tümörün büyümesinin, tümördeki stroma hücrelerinden salgılanan vasküler büyüme faktöründen (VEGF) kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Tanı, klinik muayene ile kolaylıkla konulabilir. Flöresein anjiyografi (FFA) ile

besleyici ve boşaltıcı damarlar net olarak izlenir (Şekil 2.24). Görme azlığının nedeni hemanjioblastomun yol açtığı retina içi veya altı eksudasyon, epiretinal membran, traksiyonel veya seröz dekolman ve vitreus içi kanamalardır.



Şekil 2.23. Kapiller hemanjioblastom fundus görünümü



Şekil 2.24. Kapiller hemanjioblastomda geç evre FFA'de hiperflöresans ve sızıntı görülüyor.

2.15.1. Tedavi

Retinal hemanjioblastomlar tedavi edilmezlerse çeşitli komplikasyonlara neden olabilirler. Komplikasyonlar arasında traksiyonel/yırtıklı retina dekolmanı sayılabilir. Tedavide lezyonun büyüklüğüne ve yerleşim yerine göre izlem, laser fotokoagülasyon, plak radyoterapi, kriyoterapi, fotodinamik tedavi, intravitreal anti-VEGF tedavi veya vitreoretinal cerrahi uygulanabilir.¹⁴⁰

2.16. MORNING GLORY SENDROM (MGS)

Morning Glory Sendromu, ilk olarak 1970 yılında Kindler tarafından adlandırılmış olup, koryoretinal pigmenter değişiklikler ve subretinal fibrogliyal doku ile çevrelenmiş bir optik sinir displazisidir. Sıklıkla diskin ortasında fibrogliyal doku mevcuttur. Disk sınırından ince retinal damarlar ışınal olarak çıkmaktadır. Peripapiller pigmentasyon zamanla retina pigment epiteli hiperplazisinin, fibrogliyal dokuya metaplasisine bağlı olarak azalma gösterebilir. Morning Glory Sendromu sıklıkla izole bir oftalmik bulgu olmakla beraber göz kapağı hemanjiyomu, şaşılık, nistagmus, katarakt, lens kolobomu, siliyer cisim kisti, aniridi, retina dekolmanı ve retinal vasküler anormaliler, mikroftalmi, Duane retraksiyon sendromu gibi oküler anomaliler, orta hat defektini gösteren nörolojik ve kraniofasiyal değişiklikler, renal hipoplazi, Aicardi sendromu ve Joubert sendromuna eşlik edebilir.



Şekil 2.25. Morning Glory Sendrom'unda MRG'de sol bulbus arkasındaki şekil bozukluğu görünüyör.

Morning Glory Sendromu, progresif bir hastalık değildir ve tedavi gerektirmez. Ancak özellikle retina dekolmanı riskinin yüksek olması nedeniyle tanısı ve takibi önem taşımaktadır.^{141,142}

2.17.RETİNOBLASTOMU TAKLİT EDEN DİĞER HASTALIKLAR

• Tümör

- Lösemi
- Koroid hemanjiomu

• Fakomatoz

- Sturge weber sendromu
- Nörofibrimatozis 1

• Konjenital malformasyonlar

- Retinal fold
- Miyelinize sinir lifi

• İnflamatuvar hastalıklar

- Konjenital toksoplazma
- Konjenital CMV
- Herpes simpleks retinit
- Ölümcül koryoretinit
- Pseudoüveit
- Endoftalmi

• Travma

- Glob kontüzyonu
- Sarsılmış bebek sendromu
- Göz içi yabancı cisim

• Diğer

- Retina dekolmanı
- Strabismus
- Stickler sendromu

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tümör Servisine Ekim 1998 - Ağustos 2014 yılları arasında 18 yaş altında retinoblastom ön tanısı ile başvuran ve sonrasında klinik, radyolojik veya patolojik olarak tanısı konulan toplam 335 olgu dahil edildi.

Olgu dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların başvuru yaşı, cinsiyeti, göz tutulumu (sağ-sol), klinik muayeneleri ve tedavi yöntemleri değerlendirildi. Tüm olguların, ameliyathane şartlarında genel anestezi altında ön segment ve fundus muayeneleri yapılarak kesin tanı konuldu. Daha sonra gerekirse ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi yöntemleri ile muayene bulguları göz önünde bulundurularak tanı, evre ve gerekli endikasyonlar doğrultusunda izlem ile takip, cerrahi veya ek tedavi yapıldı. Pseudoretinoblastom hastalarına izlem, cerrahi veya ek tedavi uygulandı.

Tedavi seçenekleri arasında: Kriyoterapi, laser fotokoagülasyon, intravitreal anti VEGF, fakoemülsifikasyon, vitrektomi ve enükleasyon bulunmaktadır. Yaş gereği tüm tedaviler, ameliyathane şartlarında ve genel anestezi altında uygulandı. Olguların tanısı ve hastalığın evresine göre takip veya tedavi süresince belirli aralıklarda genel anestezi altında ön segment ve fundus muayenesi tekrar edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 paket programında yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasındaki karşılaştırmalar, Ki-Kare analizi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Tanımlayıcı bilgiler için ortalama±sapma ve yüzdeler kullanıldı.

4.BULGULAR

Araştırmaya Ekim 1998-Ağustos 2014 tarihleri arasında tümör servisine 18 yaş altında retinoblastom ön tanısı ile refere edilen 335 hasta dahil edilmiştir. Olguların 262'si (%78) retinoblastom ve 73'ü (%22) pseudoretinoblastom idi.

Pseudoretinoblastom tanısı alan hastaların 26'si (%36.5) kız, 47'si (%63.5) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 39.0 ± 50.4 ay idi. Hastaların izlem süresi 28.9 ± 36.5 ay idi. Otuz bir hastada (%43.2) sağ göz, 22 hastada (%29.7) sol göz ve 20 hastada (%27.0) bilateral tutulum saptandı. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Pseudoretinoblastom grubunun cinsiyet, taraf, başvuru yaşı ve izlem süresi

Tanı		Pseudoretinoblastom
Cinsiyet	Kız n(%)	26(%36.5)
	Erkek n(%)	47(%63.5)
Taraf	Sağ n(%)	31(%43.2)
	Sol n(%)	22(%29.7)
	Bilateral n(%)	20(%27.0)
Başvuru Yaşı(ay)		39.0 ± 50.4
İzlem Süresi(ay)		28.9 ± 36.5

Pseudoretinoblastom olgularında, tanılar tablo 4.2'de verilmiştir. Pseudoretinoblastomlu olguların 18'i (%24.3) PHPV, 17'i (%23.0) Coats hastalığı, 6'sı (%8.1) retinal displazi, 6'sı (%8.1) astrositik hamartom, 4'ü (%5.4) koroid kolobomu, 3'ü (%4.05) koroid osteomu, 3'ü (%4.05) familyal eksudatif vitreoretinopati, 3'ü (%4.05) prematüre retinopatisi, 2'si (%2.7) medulloepitelyoma, 2'si (%2.7) kapiller hemanjiom, 1'i (%1.35) subretinal hemoraji, 1'i (%1.35) koroidal neovaskülarizasyon sekeli, 1'i (%1.35) lenfoma, 1'i (%1.35) lösemi, 1'i (%1.35) juvenil ksantogranülom, 1'i (%1.35) toksokariasis, 1'i (%1.35) konjenital glokom, 1'i (%1.35) stafilom ve 1'i (%1.35) Morning Glory Sendromu olarak saptandı.

Tablo 4.2. Pseudoretinoblastomun dağılımı

Tanı	Olgu sayısı n (%)
Pseudoretinoblastom	74 (%100)
Persistan Hiperplastik Primer Vitreus	18 (%24.3)
Coats hastalığı	17 (%23.0)
Retinal Displazi	6 (%8.1)
Astrositik Hamartom	6 (%8.1)
Koroid Kolobomu	4 (%5.4)
Koroidal Osteom	3 (%4.05)
Familiyal Eksudatif Vitreoretinopati	3 (%4.05)
Prematüre retinopatisi	3 (%4.05)
Medulloepitelyoma	2 (%2.7)
Kapiller Hemanjiom	2 (%2.7)
Subretinal Hemoraji	1 (%1.35)
Koroid Neovaskülarizasyon Sekeli	1 (%1.35)
Lenfoma	1 (%1.35)
Lösemi	1 (%1.35)
Juvenil ksantogranülom	1 (%1.35)
Toksokariasis	1 (%1.35)
Konjenital Glokom	1 (%1.35)
Stafilom	1 (%1.35)
Morning Glory Sendrom	1 (%1.35)

Pseudoretinoblastom olgularının yaş ve cinsiyet eğilimi tablo 4.3'de verilmiştir. Pseudoretinoblastom grubunda başvuru yaş ortalaması; Coats hastalığında 52.9 ± 47.2 ay, PHPV'de 5.3 ± 4.4 ay, retina displazisinde 12.1 ± 13.8 ay, hamartomda 76.8 ± 83.7 ay, koroid kolobomunda 23.2 ± 32.7 ay, FEVR'de 46.3 ± 72.4 ay, prematüre retinopatisinde 1.0 ± 0.0 ay ve koroid osteomunda 69.3 ± 27.2 ay idi.

Coats hastalığı tanısı olan olguların 15'i (%88.2) erkek ve 2'si (%11.8) kız idi. PHPV tanısı alan olguların 10'u (%55.55) erkek ve 8'i (%44.44) kız; retina displazisinde 2'si (%33.3) erkek, 4'ü (%66.7) kız; hamartom'da 2'si (%33.3) erkek, 4'ü (%66.7) kız; koroid kolobomunda, FEVR 'de ve prematüre retinopatisinde tamamı erkek ve koroid osteomunda 2'si (%66.7) erkek, 1'i (%33.3) kız idi.

Tablo 4.3. Pseudoretinoblastom olgularının yaş ve cinsiyet dağılımı

Tanı	Yaş ortalama± standart sapma	Cinsiyet	
		Erkek n (%)	Kız n (%)
Pseudoretinoblastom	39.0±50.4	47(%63.5)	26(%36.5)
Coats hastalığı	52.9±47.2	15(%88.2)	2(%11.8)
Persistan Hiperplastik Primer Vitreus	5.3±4.4	10(%55.55)	8(%44.44)
Retinal Displazi	12.1±13.8	2(%33.3)	4(%66.7)
Astrositik Hamartom	76.8±83.7	2(%33.3)	4(%66.7)
Koroid Kolobomu	23.2±32.7	4(%100)	-
Koroidal osteom	69.3±27.2	2(%66.7)	1(%33.3)
Familyal Eksudatif Vitreoretinopati	46.3±72.4	3(%100)	-
Prematüre retinopatisi	1.0±0.0	3(%100)	-
Medulloepitelyoma	100.0±28.2	1(%50)	1(%50)
Kapiller Hemanjiom	150±32.7	-	2(%100)
Subretinal Hemoraji	8.0	1(%100)	-
Koroid Neovaskülerizasyon Sekeli	60.0	1(%100)	-
Lenfoma	42.0	-	1(%100)
Lösemi	70.0	1(%100)	-
Juvenil ksantogranülom	1.0	-	1(%100)
Toksokariasis	120.0	1(%100)	-
Konjenital Glokom	1.0	1(%100)	-
Stafilom	6.0	-	1(%100)
Morning Glory Sendrom	7.0	-	1(%100)

Klinik bulgular, hastaların ilk muayene ve sonraki takiplerinde yapılan muayenelerinde kaydedilmiştir. Hastaların dosyalarındaki lökokori varlığı, şaşılık ve katarakt değerlendirilmiştir.

Kırmızı refle testi ile lökokori olup olmadığı değerlendirildi. Pseudoretinoblastom ile olguların 28'inde (%37.8) lökokori mevcut idi. Daha sonra hastaların şaşılık muayenesi yapıldı. Hirschberg testi ve mümkünse örtme testi ile şaşılık değerlendirildi. Pseudoretinoblastom tanısı alan hastaların 28'inde (%37.8) şaşılık saptandı.

Genel anestezi altında dilate fundus muayenesi tüm hastalara yapıldı ve katarakt değerlendirildi. Pseudoretinoblastom olgularının 6'sında (%8.1) muayenede katarakt saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Pseudoretinoblastomda klinik bulgular

Tanı	Klinik Bulgular		
	Lökokori n(%)	Şaşılık n(%)	Katarakt n(%)
Pseudoretinoblastom			
Coats hastalığı	4(%23.5)	12(%70.6)	-
Persistan Hiperplastik Primer Vitreus	13(%76.7)	3(%17.7)	3(%17.7)
Retina Displazisi	3(%50)	3(%50)	-
Astroitik Hamartom	1(%16.7)	3(%50)	-
Koroid kolobomu	3(%75.0)	2(%50)	1(%25.0)
Koroidal Osteom	-	-	-
Familyal Eksudatif Vitreoretinopati	-	2(%66.7)	-
Prematüre Retinopatisi	1(%33.3)	-	-
Medulloepitelyoma	-	-	-
Kapiller Hemanjium	-	-	-
Subretinal Hemoraji	1(%100)	-	-
Koroidal Neovaskülarizasyon Sekeli	-	1(%100)	-
Lenfoma	1(%100)	1(%100)	-
Lösemi	-	-	-
Juvenil Ksantogranülom	-	-	-
Toksokariasis	-	1(%100)	-
Konjenital Glokom	-	-	-
Stafilom	1(%100)	-	-
Morning Glory Sendrom	-	-	1(%100)

Ayrıca medulloepitelyoma tanısı olan 1 hastada (%7.1) nistagmus, Coats hastalığı ile takip edilen 1 hastada (%7.1) neovasküler glokom ve oküler toksokariasis tanısı olan 1 olguda (%7.1) vitreus hemorajisi saptanmıştır.

Olguların kesin tanısı konulduktan sonra tanıya göre izlem veya tedavi düzenlendi (Tablo 4.5). Tedavi uygulanan hastalara, anestezi bölümüne yönlendirilerek genel anestezi onayı alındı.

Tablo 4.5. Pseudoretinoblastom olgularında izlem, cerrahi ve ek tedavi dağılımı

Tanı	Tedavi	
	İzlem-Takip n(%)	Cerrahi ve ek tedavi n(%)
Pseudoretinoblastom		
Coats Hastalığı	6(%35)	11(%65)
Persistan Hiperplastik Primer Vitreus	16(%88.9)	2(%11.11)
Retinal Displazi	6(%100)	-
Astrositik Hamartom	6(%100)	-
Koroid Kolobomu	3(%75)	1(%25)
Koroidal Osteom	1(%33.3)	2(%66.7)
Familiyal Eksudatif Vitreoretinopati	1(%33.3)	2(%66.7)
Prematüre Retinopatisi	1(%33.3)	2(%66.7)
Medulloepitelyoma	1(%50)	1(%50)
Kapiller Hemanjiom	1(%50)	1(%50)
Subretinal Hemoraji	1(%100)	-
Koroid Neovaskülarizasyon Sekeli	1(%100)	-
Lenfoma	-	1(%100)
Lösemi	-	1(%100)
Juvenil Ksantogranülom	-	1(%100)
Toksokariasis	-	1(%100)
Konjenital Glokom	-	1(%100)
Stafilom	1(%100)	-
Morning Glory Sendrom	-	1(%100)

Uygulanan tedaviler arasında kriyoterapi, trans pupiller termoterapi, laser fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi, vitrektomi, enükleasyon, glokom ameliyatı, fakoemülsifikasyon, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ve kemoterapi mevcuttur. Bir hasta (%7.1), oküler toksokariasis nedeniyle çocuk enfeksiyon servisine yönlendirilmiş ve hastaya albendazol tedavi verilmiştir.

Tablo 4.6. Pseudoretinoblastomda kriyoterapi tedavisi

Tanı	Kriyoterapi n(%)
Coats hastalığı	8(%47.1)
Persistan Hiperplastik Primer Vitreus	-
Retinal Displazi	-
Astrositik Hamartom	-
Koroid Kolobomu	-
Koroidal Osteom	-
Familiyal Eksudatif Vitreoretinopati	1(%33.3)
Prematüre Retinopatisi	1(%33.3)
Medulloepitelyoma	-
Kapiller Hemanjiom	1(%50)
Subretinal Hemoraji	-
Koroid Neovaskülarizasyon Sekeli	-
Lenfoma	-
Lösemi	-
Juvenil Ksantogranülom	-
Toksokariasis	-
Konjenital Glokom	-
Stafilom	-
Morning Glory Sendromu	-

Laser fotokoagülasyon hastaların yaşları nedeniyle ameliyathane şartlarında, genel anestezi altında ve indirekt oftalmoskop ile yapılmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Pseudoretinoblastomda laser fotokoagülasyon tedavisi

Tanı	Laser Fotokoagülasyon n(%)
Coats hastalığı	4(%23.5)
Persistan Hiperplastik Primer Vitreus	-
Retinal Displazi	-
Astrositik Hamartom	1(%16.6)
Koroidal Kolobom	1(%25.0)
Koroidal Osteom	1(%33.3)
Familiyal Eksudatif Vitreoretinopati	1(%33.3)
Prematüre Retinopatisi	1(%33.3)
Medulloepitelyoma	-
Kapiller Hemanjiom	1(%50)
Subretinal Hemoraji	-
Koroid Neovaskülarizasyon Sekeli	-
Lenfoma	-
Lösemi	-
Juvenil Ksantogranülom	-
Toksokariasis	-
Konjenital Glokom	-
Stafilom	-
Morning Glory Sendrom	-

Pseudoretinoblastom ile takipli Morning Glory Sendromu tanısı alan 1 olguda (%1.3) , katarakt gelişimi nedeniyle dış merkezde, genel anestezi altında fakoemülsifikasyon uygulanmıştır. Konjenital glokom tanısı alan 1 hastaya (%1.35), genel anestezi altında Ahmet glokom valvi, seton implant uygulanması yapılmıştır.

İntravitreal anti-VEGF tedavisi için kullanılan ilaç, ranibizumab içeren LUCENTİS(R)'tir. Enjeksiyon, ameliyathane şartlarında ve genel anestezi altında, yaşa göre limbusun 2.5-3.0 mm gerisinden yapılmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Pseudoretinoblastomda intravitreal anti-VEGF tedavisi

Tanı	İV anti VEGF n(%)
Coats hastalığı	1(%5.9)
Persistan Hiperplastik Primer Vitreus	-
Retinal Displazi	-
Astroitik Hamartom	-
Koroidal Kolobom	-
Koroidal Osteom	1(%33.3)
Familiyal Eksudatif Vitreoretinopati	2(%66.6)
Prematüre Retinopatisi	-
Medulloepitelyoma	-
Kapiller Hemanjiom	-
Subretinal Hemoraji	-
Koroid Neovaskülarizasyon Sekeli	-
Lenfoma	-
Lösemi	-
Juvenil Ksantogranülom	-
Toksokariasis	-
Konjenital Glokom	-
Stafilom	-
Morning Glory Sendrom	-

Pseudoretinoblastom grubundaki hastaların 7'sinde (%9.5) neovasküler glokom, fitizis bulbi ve ağırlı kör göz nedeniyle enükleasyon yapılmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Pseudoretinoblastomda enükleasyon

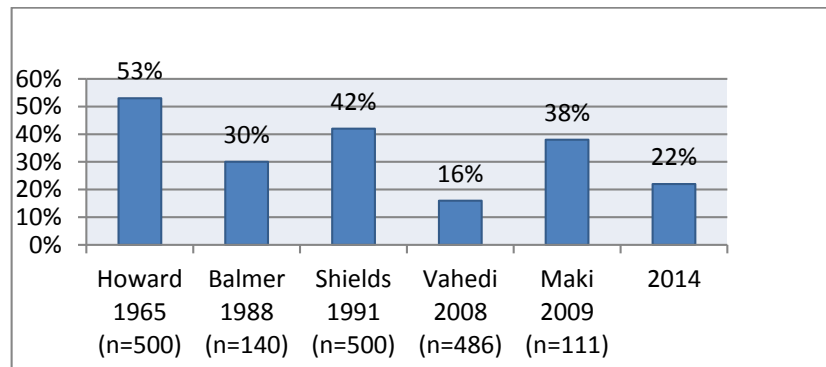
Tanı	Enükleasyon n(%)
Coats hastalığı	2(%11.8)
Persistan Hiperplastik Primer Vitreus	2(%11.8)
Retinal Displazi	-
Astroitik Hamartom	-
Koroidal Kolobom	-
Koroidal Osteom	-
Familyal Eksudatif Vitreoretinopati	-
Prematüre Retinopatisi	1(%33.3)
Medulloepitelyoma	1(%50.0)
Kapiller Hemanjiom	-
Subretinal Hemoraji	-
Koroid Neovaskülarizasyon Sekeli	-
Lenfoma	1(%100)
Lösemi	-
Juvenil Ksantogranülom	-
Toksokariasis	-
Konjenital Glokom	-
Stafilom	-
Morning Glory Sendrom	-

Bir hastaya (%1.3) juvenil ksantogranülom nedeniyle topikal stroid ve sikloplejik tedavi uygulanmıştır. İki hastaya (%2.7), malignite nedeniyle sistemik kemoterapi uygulanmıştır. Bu olguların birisinde lenfoma, diğerinde lösemi tanısı konulmuştur. Bu tedavi, çocuk onkoloji servisinde uygulanmıştır.

5.TARTIŞMA

Retinoblastom, çocukluk çağıının en yaygın göz içi malign tümörüdür. RB'un ayırıcı tanısında en yaygın lezyonlar, lökokoriye sebep olan lezyonlardır. Birçok hastalık, detaylı fizik muayene ile retinoblastomdan ayırt edilmektedir. Retinoblastomu taklit eden hastalıklar arasında Coats hastalığı, persistan hiperplastik primer vitreus, retina dekolmanı, retina displazileri, toksokariazis, prematüre retinopatisi, familyal eksudatif vitreoretinopati, kolobom ve astrositik hamartom sayılabilen lezyonlardır. Her ne kadar çocukluk çağı göz hastalıklarının birçoğunun retinoblastomu taklit ettikleri iyi bilinse de, bu durum özellikle benign bir göz içi lezyonunu andırdığında daha çok kaygılandırıcıdır.

Shields ve arkadaşları, çalışmalarında retinoblastom ön tanısı ile refere edilen 2775 hastayı değerlendirmişler. Olguların 2171'i (%78) retinoblastom, 604'ü (%22) pseudoretinoblastom olarak bildirilmiştir.¹⁴³ Shields ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında, retinoblastom ön tanısı ile onkoloji servisine yönlendirilen 500 hasta taranmıştır. Olguların 288'i (%58) retinoblastom, 212'si (%42) pseudoretinoblastom olarak saptanmıştır.¹⁴⁴ Balmer ve arkadaşlarının çalışmasında 140 olgu değerlendirilmiştir. Olguların 98'i (%70) retinoblastom, 42'si (%30) pseudoretinoblastom olarak bildirilmiştir.¹⁴⁵ Maki ve arkadaşlarının çalışmasında, retinoblastom şüphesiyle yönlendirilen 352 hastanın %62'si retinoblastom iken %38'i pseudoretinoblastom olarak bildirilmiştir.¹⁴⁶



Şekil 5.1. Pseudoretinoblastom sıklığı

Bizim çalışmamızda, olguların %78'i retinoblastom iken %22'si pseudoretinoblastom idi. Bu sonuçlar mevcut literatür verileri ile uyumlu idi.

Shields ve arkadaşları çalışmalarında, retinoblastomu taklit eden 26 hastalık bildirmiştir. Bunların arasında Coats hastalığı, persistan hiperplastik primer vitreus, vitreus hemorajisi, oküler toksokariasis, familyal eksudatif vitreoretinopati, retina dekolmanı, kolobom, astrositik hamartom, endojen endoftalmi bulunmaktadır.¹⁴³ Maki ve arkadaşlarının çalışmasında, pseudoretinoblastom grubunda yer alan hastalıklar; persistan hiperplastik primer vitreus, Coats hastalığı, primer oküler travma, retina pigment epitel tümörleri ve astrositik hamartomdur.¹⁴⁶

Bizim çalışmamızda, pseudoretinoblastom grubunda 20 farklı hastalık saptandı. Bunlar; Coats hastalığı, persistan hiperplastik primer vitreus, familyal eksudatif vitreoretinopati, koroid kolobomu, koroid osteomu, hamartom, retina displazisi, prematüre retinopatisi, medulloepitelyoma, hemanjioblastom, KNVM sekeli, subretinal hemoraji sekeli, toksokariasis, lenfoma, lösemi, juvenil ksantogranülom, konjenital glokom, stafilom ve Morning Glory Sendromudur.

Bizim çalışmamızdaki en yaygın 5 hastalık Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Pseudoretinoblastoma neden olan en yaygın hastalıklar

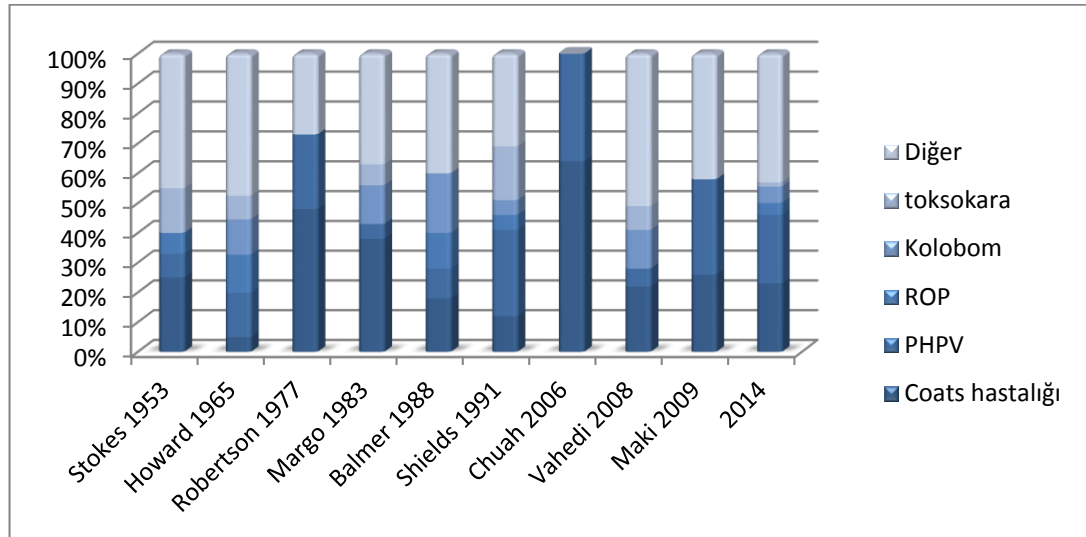
Tanı	n(%)
Persistan hiperplastik primer vitreus	18(%24.3)
Coats hastalığı	17(%23)
Retina displazisi	6(%8.1)
Astrositik hamartom	6(%8.1)
Koroid kolobomu	4(%5.4)

Shields ve arkadaşlarının çalışmasındaki en yaygın 5 hastalık Tablo 5.2'de gösterilmiştir.¹⁴⁴

Tablo 5.2. Shields ve arkadaşlarının çalışmasında pseudoretinoblastoma neden olan en yaygın hastalıklar

Tanı	n(%)
Coats hastalığı	244(%40)
Persistan Hiperplastik Primer Vitreus	158(%28)
Vitreus Hemorajisi	27(%5)
Toksokariasis	22(%4)
Familyal Eksudatif Vitreoretinopati	18(%3)

Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Shields ve arkadaşlarının çalışmasında da retinoblastomu taklit eden hastalıklar arasında en sık görülen Coats hastalığı ve persistan hiperplastik primer vitreustur.¹⁴³ Shields ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında pseudoretinoblastom grubunda ilk sırada görülen hastalık, persistan hiperplastik primer vitreus (%28) iken ikinci sırada Coats hastalığı (%16) görülmektedir.¹⁴⁴ Maki ve arkadaşlarının çalışmasında da persistan hiperplastik primer vitreus (%31) ve Coats hastalığı (%29) en yaygın hastalıklar olarak bildirilmiştir.¹⁴⁶



Şekil 5.2. Pseudoretinoblastomun dağılım grafiği

Shields ve arkadaşları, 150 Coats hastalığı tanısı alan olguyu araştırmıştır. Olguların 3'üne (%17) tedavi uygulanmadan izlenmiştir. 2'sine (%13) laser fotokoagülasyon, 6'sına (%42) kriyoterapi, 3'üne (%17) vitrektomi

ve 2'sine (%13) enükleasyon uygulanmıştır.⁴⁵ Çalışmamızda, Coats hastalığı olan hastaların 8'ine (%47.1) kriyoterapi, 1'ine (%5.9) transpupillar termoterapi, 2'sine (%11.8) laser fotokoagülasyon, 1'ine (%5.9) intravitreal anti-VEGF ve 2'sine (%11.8) enükleasyon yapılmıştır. Hastaların 6'sına (%35) herhangi bir tedavi uygulanmadan izleme alınmıştır.

Tartarella ve arkadaşlarının çalışmasında, PHPV tanısı alan 46 hastanın 53 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. 38 göze (%71.1) katarakt ameliyatı, 18 göze (%47.4) lensektomi ve vitrektomi uygulanmıştır. Onbeş hastaya (%28.3) herhangi bir tedavi uygulanmadan takip edilmiştir. Ameliyat olan gözlerin yaklaşık %80'inde görme keskinliği artmıştır ancak ameliyat sırasında ve sonrasında ameliyat olan gözlerin %50'sinde arka sineşi (3hasta), vitreus hemorajisi (2 hasta), glokom (4 hasta), retina dekolmanı (2 hasta), fitizis bulbi (3 hasta), arka kapsül kesafeti (8hasta), inflamatuvar pupil membranı (5hasta), göz içi lens dislokasyonu (1 hasta) gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmıştır.¹⁴⁷ Bizim çalışmamızda, persistan hiperplastik primer vitreus tanısı alan hastaların 2'sine (%11.11) enükleasyon yapılmış ve 16'sı (%88.9) izleme alınmıştır.

Pinero ve arkadaşlarının çalışmasında, FEVR hastaların %100'üne laser fotokoagülasyon uygulanmış. %84.7'sine kriyoterapi ve %66.6'sına vitrektomi uygulanmıştır. Başka bir çalışmada Shukla ve arkadaşları, olgularının %30'una laser fotokoagülasyon ve/veya kriyoterapi, ve %15'ine vitrektomi yapmışlardır. %55 hasta izlenmiştir.¹⁴⁸ Bizim çalışmamızda, 3 hastada familial eksudatif vitreoretinopati saptanmıştır. Bu hastaların 1'i (%33.3) izleme alınmış, 1'ine (%33.3) laser fotokoagülasyon, 1'ine (%33.3) kriyoterapi ve 2'sine (%66.6) intravitreal anti-VEGF uygulanmıştır.

Earl ve arkadaşlarının çalışmasında, medulloepitelyoma tanısı alan bir hasta sunulmuştur ve tedavi olarak malignite bulguları görüldüğü için enükleasyon uygulanmıştır.¹⁴⁹ Bizim çalışmada medulloepitelyoma olan 2 hastadan 1'ine enükleasyon uygulanmış, diğeri tedaviye gelmemiştir.

Altun ve arkadaşlarının çalışmalarında, Morning Glory Sendromlu bir hastaya herhangi bir tedavi uygulanmamıştır.¹⁵⁰ Bizim çalışmamızda 1 hastada Morning Glory Sendromu saptanmış ve hastaya dış merkezde fakoemülsifikasyon uygulanmıştır.

Russo ve arkadaşlarının çalışmasında, oküler toksokariasisi olan 16 hasta değerlendirilmiştir. Olguların 14'üne (%81.2) oral tedavi uygulanırken 2'si (%18.8) izlenmiştir.⁸⁷ Bizim çalışmamızda, oküler toksokariasis tanısı alan hastaya oral albendazol tedavi uygulanmıştır.

Khan ve arkadaşları çalışmalarında, koroid osteomu tanısı alan vakayı sunmuşlar ve tedavi olarak laser fotokoagülasyon ile intravitreal anti-VEGF uygulamışlardır.¹⁵¹ Bizim çalışmamızda, hastaların 1'ine (%33.3) laser fotokoagülasyon, 1'ine (%33.3) fotodinamik tedavi ve 1'ine (%33.3) intravitreal anti-VEGF uygulanırken 1'i (%33.3) izleme alınmıştır.

Kuo ve arkadaşlarının 2008-2010 yılları arasındaki çalışmalarında prematüre doğan 385 olgu dahil edilmiştir. Olguların 20'sine (%5) prematüre retinopatisi saptanmış ve hepsine tedavi uygulanmıştır. Olguların 365'i (%95) izlenmiştir.¹⁵² Bizim çalışmamızda, prematüre retinopatisi tanısı alan hastaların 1'ine (%33.3) vitrektomi, 1'ine (%33.3) laser fotokoagülasyon, 1'ine (%33.3) kriyoterapi ve 1'ine (%33.3) enükleasyon yapılırken 1'i (%33.3) izlenmiştir.

2014 yılında yapılan bir çalışmada kolobom nedeniyle takipli bir grup hastanın %30.7'sine profilaktik laser fotokoagülasyon ve %44'üne vitrektomi yapılmıştır. Olguların %36'sı takip edilmiştir.¹⁵³ Bizim çalışmamızda retinal kolobomu olan hastaların 1'ine (%25) laser fotokoagülasyon uygulanmış, 3'ü (%75) ise izleme alınmıştır. Javad ve arkadaşlarının bir olgu sunumunda, astrositik hamartom tanısı alan bir hastaya bizim çalışmamızda da olduğu gibi tedavi uygulanmadan takip edilmiştir.¹⁵⁴

Bizim çalışmamızda Juvenil ksantogranülom tanısı olan 1 olguya topikal steroid ve sikloplejik tedavisi kullanıldı. Juvenil ksantogranülom ile ilgili yapılan bir çalışmada, Rad ve arkadaşları, 2 olguya topikal glokomatöz damla tedavisi vermişlerdir.¹⁵⁸

çalışmamızda retinal kapiller hemanjiom tanısı olan 1 hastaya laser/kriyo uygulanmış ve bir hasta izlenmiştir. Kuo ve arkadaşlarının çalışmasında, retinal kapiller hemanjiom tanısı alan 12 hastanın 11'ine (%91) laser fotokoagülasyon, 1'ine (%9) kriyoterapi, 2'sine (%18) vitrektomi uygulanmıştır. Bir hasta (%9) izleme alınmıştır (Şekil 5.5 , Şekil 5.6).¹⁵⁹

Çalışmamızda retinal displazi ve stafilomu olan hastalar izleme alınmıştır. Diğer çalışmalara baktığımızda, retinal displazi olgularına yapılan tedaviler araştırma amaçlıdır.^{155,156} Grabuwska ve arkadaşlarının çalışmasında da stafilom tanısı alan 2 olguya izlem önerilmiştir.¹⁵⁷

Bizim çalışmamızda, oküler lenfoması olan 1 hastaya kemoterapi ve enükleasyon yapılmıştır. Çalışmamızda, KNV sekeli ve subretinal hemoraji sekeli olan olgulara, lezyonda herhangi bir aktivasyon olmadığı için müdahale yapılmadan izlenmiştir.

6.SONUÇ

Çocukluk çağında, retinoblastomu taklit eden çok sayıda hastalık mevcuttur. Bu benzerlik lökokori, benzer klinik özellikler veya benzer komplikasyonlar nedeni ile oluşmaktadır. Doğru tanıyı geciktirmeden koyabilmek özellikle retinoblastom hastalarında, görme prognozu ve hayati tehlike nedeniyle çok önemlidir. Bu yüzden bu durumlarda önce retinoblastomu ekarte etmek gerekmektedir. Lökokori veya diğer klinik bulguları olan çocukluklar retinoblastom ekarte edilene kadar, malignite şüphesi ile değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda, retinoblastom ön tanısı ile kliniğimize yönlendirilen hasta dosyaları tarandı. Hastaların cinsiyet, başvuru yaşları, tanı, klinik bulguları ve tedavi yöntemleri kaydedildi. Çalışmamızda, olgularımızın %78'i retinoblastom, %22'si pseudoretinoblastom olarak saptandı.

Retinoblastomu taklit eden hastalıklar arasında, PHPV ve Coats hastalığı en yaygın hastalıklar olarak saptandı. Yapılan diğer çalışmalarda da bizim çalışmamızla paralel sonuçlar bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda uygulanan tedaviler kriyoterapi, transpupiller termoterapi, laser fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi, intravitreal anti-VEGF, vitrektomi, enükleasyon ve kemoterapi idi. Literatürde de bizim çalışmamızla aynı tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda birkaç hastalıktaki hasta sayısı çok az olduğundan diğer çalışmalar ile kıyaslanamamıştır.

Çalışmamıza konjenital katarakt hastaları dahil edilmemiştir. Çalışmamızın kısıtlılığı, kliniğimize yönlendirilen çocukların bulgulara göre farklı bölümlere yönlendirilmesidir.

7.ÖZET

Amaç

Retinoblastomu taklit eden lezyonların türü (pseudoretinoblastom), sıklığı ve uygulanan tedavi yöntemlerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak Ekim 1998- Ağustos 2014 tarihleri arasında 16 yıllık bir süre içinde retinoblastom şüphesi ile oftalmik onkoloji servisine yönlendirilen 335 hasta değerlendirildi. Detaylı anamnez, fizik muayene, göz ile görülür oküler bulgular, biyomikroskopik muayene, ve genel anestezi altında skleral çökertme ile binoküler indirekt fundus muayenesi tüm olgulara uygulandı.

Bulgular

Retinoblastom şüphesi ile yönlendirilen 335 hastadan 262'sinde (%78) retinoblastom ve 73'ünde (%22) pseudoretinoblastom saptandı. Pseudoretinoblastom olan olgularda 20 farklı hastalık saptandı ve bunların içinde en yaygın 5 hastalık persistan hiperplastik primer vitreus(PHPV; n =18 ;%24.3),Coats hastalığı(n = 17;%23.0), retinal distrofi (n= 6 ;%8.1), astrositik hamartom (n= 6; %8.1),koroidal kolobomu (n=4; %5.4) idi.

Pseudoretinoblastom tanısı ile tedavi yapılan hastalara kriyoterapi (n=11; %13.5), laser fotokoagülasyon (n=9; %10.8), enükleasyon (n=7; %9.5), intravitreal Anti-VEGF (n=4; %5.4), fotodinamik tedavi (n=2; %2.8), kemoterapi (n=2; %2.8), fakoemülsifikasyon (n=2; %2.8), transpupiller termoterapi (n=1; %1.4), orbitotomi (n=1; %1.4) ve vitrektomi (n=1; %1.4) uygulandı.

Sonuç

Pseudoretinoblastomda en yaygın hastalıklar PHPV ,Coats hastalığı ve retinal distrofidir. Pseudoretinoblastom tanısı alan 73 hastanın 45'sine(%63) izlem ile takip önerildi ve 28'sına(%37) tedavi uygulandı.

Anahtar Sözcükler

Retinoblastom, lökokori, Coats hastalığı, PHPV, retinal distrofi

8.SUMMARY

Purpose

To determine the types and frequency of ocular conditions that simulate retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) and treatment methods used in the management of these conditions.

Material- Method

Retrospective chart review of 335 retinoblastoma-related patients seen by the ophthalmic oncology service during a 16-year period from October 1998 to August 2014. For all patients detailed history, external ocular examination, slit lamp biomicroscopy and binocular indirect ophthalmoscopy with scleral indentation were performed under anesthesia in order to diagnose the lesion.

Results

Of 335 patients referred for management of retinoblastoma, 262 patients (78%) had retinoblastoma and 73 patients (22%) had simulating lesions (pseudoretinoblastomas). There were 20 different pseudoretinoblastoma conditions, and the 5 most common included persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV; n=18; %24.3), Coats disease (n=17; %23.0), retinal dystrophy (n=6; %8.1), astrocytic hamartoma (n=6; %8.1) and choroidal coloboma (n=4; %5.4).

The patients with pseudoretinoblastomas were treated with cryotherapy (n=11; %13.5), laser photocoagulation (n=9; %10.8), enucleation (n=7; %9.5), intravitreal Anti-VEGF (n=4; %5.4), photodynamic therapy (n=2; %2.8), chemotherapy (n=2; %2.8), phacoemulsification (n=2; %2.8), transpupillary thermotherapy (n=1; %1.4), orbitotomy (n=1; %1.4) and vitrectomy (n=1; %1.4).

Conclusions

The most common pseudoretinoblastomas include PHPV, Coats disease, and retinal dystrophy. Of 73 patients with pseudoretinoblastoma 45 (%63) were followed up with serial examinations while 28 (%37) underwent treatment.

Keywords

Retinoblastoma, Leukocoria, Coats disease, persistence of hyperplastic primary vitreous, retinal dystrophy

9.KAYNAKLAR

1. Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. Clin Ophthalmol 2007;1:431-9.
2. François J. Differential diagnosis of leukokoria in children. Ann Ophthalmol 1978;10:1375-8.
3. Balmer A, Munier F, Uffer S. [Diagnostic imaging of intraocular lesions in the child]. Klin Monbl Augenheilkd 1998;212:252-6.
4. Danielson RW. The differential diagnosis of retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 1957;58:15-8.
5. Smirniotopoulos JG, Bargallo N, Mafee MF. Differential diagnosis of leukokoria: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 1994;14:1059-79.
6. Kembhavi SA, Sable N, Vora T, Arora B. Leukokoria: All that's white is not retinoblastoma. J Clin Oncol. 2011 1;29:586-7.
7. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. Br J Ophthalmol. 2009;93:21-3.
8. Howard GM, Ellsworth RM. Differential diagnosis of retinoblastoma. A statistical survey of 500 children. I. Relative frequency of the lesions which simulate retinoblastoma. Am J Ophthalmol. 1965;60:610-8.
9. Pendergrass TW, Davis S. Incidence of retinoblastoma in the United States. Arch Ophthalmol. 1980 ;98:1204-10
10. Lennox EL, Draper GJ, Sanders BM. Retinoblastoma: a study of natural history and prognosis of 268 cases. Br Med J. 1975 27;3:731-4.
11. Mafee MF, Goldberg MF, Greenwald MJ, Schulman J, Malmed A, Flanders AE. Retinoblastoma and simulating lesions: role of CT and MR imaging. Radiol Clin North Am. 1987;25:667-82.
12. Mehta M, Sethi S, Pushker N, Kashyap S, Sen S, Bajaj MS, Ghose S. Retinoblastoma. Singapore Med J. 2012;53:128-35.
13. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, Pieretti G, Arepalli SA, Caywood EH, Jabbour P, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. Ophthalmology. 2014;121:1453-60.

14. Pratt CB, Meyer D, Chenaille P, Crom DB. The use of bone marrow aspirations and lumbar punctures at the time of diagnosis of retinoblastoma. *J Clin Oncol.* 1989;7:140-3.
15. Gallie BL, Dunn JM, Chan HS, Hamel PA, Phillips RA. The genetics of retinoblastoma. Relevance to the patient. *Pediatr Clin North Am.* 1991;38:299-315.
16. Melamud A, Palekar R, Singh A. Retinoblastoma. *Am Fam Physician.* 2006 15;73:1039-44.
17. Nano HM, Baron HG, Gilabert N. [Pseudo retinoblastomas and retinoblastoma: differential diagnosis]. *Dia Med.* 1956 25;28:1220-3.
18. Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T, Nemoto N. Ectopic retinoblastoma within the 3rd ventricle. *Neurosurgery.* 1991;28:158-61.
19. Black GC, Perveen R, Bonshek R, Cahill M, Clayton S J, Lloyd IC, McLeod D. Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: a role for norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet.* 1999;8:2031-5.
20. Shields CL, Santos MC, Diniz W, Gündüz K, Mercado G, Cater JR, Shields JA. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:885-93.
21. Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology.* 2004;111:984-91.
22. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P V. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1995;32:317-22.
23. Shields JA, Shields CL, Parsons H, Giblin ME. The role of photocoagulation in the management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1990 ;108:205-8.
24. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A, Parker R, Reed E, Gomer CJ.. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1348-56.
25. Abramson DH, Ellsworth RM, Rozakis GW. Cryotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:1253-6.

26. Shields JA, Parsons H, Shields CL, Giblin ME. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1989 15;108:260-4.
27. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Minelli S, Hernandez C, Brady LW, Cater JR. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology.* 1993;100:216-24.
28. Shields CL, Shields JA, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology.* 2001 ;108:2116-21.
29. Gombos DS, Kelly A, Coen PG, Kingston JE, Hungerford JL. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumour size, location, and age. *Br J Ophthalmol.* 2002 ;86:80-3.
30. Scheffler AC, Cicciarelli N, Feuer W, Toledano S, Murray TG. Macular retinoblastoma: evaluation of tumor control, local complications, and visual outcomes for eyes treated with chemotherapy and repetitive foveal laser ablation. *Ophthalmology.* 2007;114:162-9.
31. Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Ind J Ophthalmol.* 2013;61:479-85.
32. Mintz HHA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:182-7.
33. Gonzalez Monroy JE, Orbach DB, VanderVeen D. Complications of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Semin Ophthalmol.* 2014;29:429-33.
34. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Enucleation technique for children with retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1992;29:213-5.
35. Jones JH, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA. Coats' disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2001;41:189-98.
36. Shienbaum G, Tasman WS. Coats disease: a lifetime disease. *Retina.* 2006;26:422-4.
37. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:561-71.

38. Andonegui J, Aranguren M, Berástegui L. Coats disease of adult onset. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:117-20.
39. Wang K-Y, Cheng C-K. A combination of intravitreal bevacizumab injection with tunable argon yellow laser photocoagulation as a treatment for adult-onset Coats' disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27:525-30.
40. Adam RS, Kertes PJ, Lam W-C. Observations on the management of Coats' disease: less is more. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:303-6.
41. Egbert PR, Chan CC, Winter FC. Flat preparations of the retinal vessels in Coats' disease. *J Pediatr Ophthalmol*. 1976;13:336-9.
42. Fernandes BF, Odashiro AN, Maloney S, Zajdenweber ME, Lopes AG, Burnier MN. Clinical-histopathological correlation in a case of Coats' disease. *Diagn Pathol*. 2006;30;1:24.
43. Berger W, van de Pol D, Bächner D, Oerlemans F, Winkens H, Hameister H, Wieringa B, Hendriks W, Ropers HH. An animal model for Norrie disease (ND): gene targeting of the mouse ND gene. *Hum Mol Genet*. 1996;5:51-9.
44. Dickinson JL, Sale MM, Passmore A, FitzGerald LM, Wheatley CM, Burdon KP, Craig JE, Tengtrisor S, Carden SM, Maclean H, Mackey DA. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34:682-8.
45. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H, Cater J. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:572-83.
46. Reichstein DA, Recchia FM. Coats disease and exudative retinopathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51:93-112.
47. Hsu J, Forbes B, Maguire AM. Total exudative retinal detachment in coats disease: biochemical analysis of the subretinal exudate. *Retina*. 2006;26:831-3.
48. Edward DP, Mafee MF, Garcia-Valenzuela E, Weiss RA. Coats' disease and persistent hyperplastic primary vitreous. Role of MR imaging and CT. *Radiol Clin North Am*. 1998;36:1119-31x.
49. Kessner R, Barak A, Neudorfer M. Intraretinal exudates in Coats' disease as demonstrated by Spectral-Domain OCT. *Case Rep Ophthalmol*. 2012;3(1):11-5.

50. Henry CR, Berrocal AM, Hess DJ, Murray TG. Intraoperative spectral-domain optical coherence tomography in coats' disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012 ;26;43.
51. Mafee MF, Goldberg MF, Cohen SB, Gotsis ED, Safran M, Chekuri L, Raofi B. Magnetic resonance imaging versus computed tomography of leukocoric eyes and use of in vitro proton magnetic resonance spectroscopy of retinoblastoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;26;43.
52. Haik BG. Advanced Coats' disease. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1991;89:371-476.
53. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, Wilson MW, Haik BG. Current management of Coats disease. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:30-46.
54. Glaser BM, Vidaurri-Leal J, Michels RG, Campochiaro PA. Cryotherapy during surgery for giant retinal tears and intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmology*. 1993;100:466-70.
55. Fox KR. Coats' disease. *Metab Pediatr Ophthalmol*. 1980;4:121-4.
56. Hiller H. [Morbus Coats--miliary aneurysm etinitis Leber]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1971;158:223-34.
57. Nucci P, Bandello F, Serafino M, Wilson ME. Selective photocoagulation in Coats' disease: ten-year follow-up. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12:501-5.
58. Sun Y, Jain A, Moshfeghi DM. Elevated vascular endothelial growth factor levels in Coats disease: rapid response to pegaptanib sodium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1387-8.
59. He Y-G, Wang H, Zhao B, Lee J, Bahl D, McCluskey J. Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1519-21.
60. Arevalo JF, Sánchez JG, Wu L, Berrocal MH, Alezzandrini AA, Restrepo N, Maia M, Farah ME, Brito M, Díaz-Llopis M, Rodríguez FJ, Reategui G, Iturralde-Iraola J, Udaondo-Mirete P; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration at twenty-four months: the Pan-American Collaborative Retina Study. *Ophthalmology*. 2010 ;117:1974-81.

61. Bergstrom CS, Hubbard GB. Combination intravitreal triamcinolone injection and cryotherapy for exudative retinal detachments in severe Coats disease. *Retina*. 2008;28:S33-7.
62. Othman IS, Moussa M, Bouhaimed M. Management of lipid exudates in Coats disease by adjuvant intravitreal triamcinolone: effects and complications. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:606-10.
63. Mrejen S, Metge F, Denion E, Dureau P, Edelson C, Caputo G. Management of retinal detachment in Coats disease. Study of 15 cases. *Retina*. 2008;28:S26-32.
64. Jumper JM, Pomerleau D, McDonald HR, Johnson RN, Fu AD, Cunningham ET. Macular fibrosis in Coats disease. *Retina*. 2010; 30:9-14.
65. Reese AB. Persistent hyperplastic primary vitreous. *Am J Ophthalmol*. 1955;40:317-31.
66. Goldberg MF. Persistent fetal vasculature (PFV): an integrated interpretation of signs and symptoms associated with persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV). LIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:587-626.
67. Shields JA, Shields CL. Ocular tumors of childhood. *Pediatr Clin North Am*. 1993;40(4):805-26.
68. Sanghvi DA, Sanghvi CA, Purandare NC. Bilateral persistent hyperplastic primary vitreous. *Australas Radiol*. 2005;49:72-4.
69. Majima K, Kiribuchi K, Itonaga K, Yamamoto N. A case of anterior-type persistent hyperplastic primary vitreous. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002;39:355-7.
70. Silbert M, Gurwood A. Persistent hyperplastic primary vitreous. *Clin Eye Vis Care*. 2000;12:131-137.
71. Ndiaye PA, Aouizerate F, Coulon P, Verin P. Posterior form of persistent hyperplasia of the primary vitreous body associated with central serous chorioretinopathy. *J Fr Ophtalmol*. 1993;16:333-6.
72. Munteanu G. Persistent hyperplastic primary posterior vitreous. *Oftalmologia*. 1997;41:238-44.
73. Holliday RA, Curtin HD, Mafee MF, Reede DL, Smoker WR, Som PM, Swartz JD. Head and neck radiology. *Radiology*. 1994;190:614-6.

74. Sun M-H, Kao L-Y, Kuo Y-H. Persistent hyperplastic primary vitreous: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Chang Gung Med J.* 2003;26:269-76.
75. Aponte EP, Pulido JS, Ellison JW, Quiram PA, Mohny BG. A novel NDP mutation in an infant with unilateral persistent fetal vasculature and retinal vasculopathy. *Ophthalmic Genet.* 2009;30:99-102.
76. Anteby I, Cohen E, Karshai I, BenEzra D. Unilateral persistent hyperplastic primary vitreous: course and outcome. *J AAPOS.* 2002; 6:92-9.
77. Verbraeken H. Persistent hyperplastic primary vitreous. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1993;250:59-61.
78. Rubinsky-Elefant G, Hirata CE, Yamamoto JH, Ferreira MU. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. *Ann Trop Med Parasitol.* 2010;104:3-23.
79. Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:265-72.
80. Beaver PC, Snyder CH, Carrera GM, Dent JH, Lafferty JW. Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans; report of three cases. *Pediatrics.* 1952;9:7-19.
81. Nichols RL. The etiology of visceral larva migrans. I. Diagnostic morphology of infective second-stage *Toxocara* larvae. *J Parasitol.* 1956;42:349-62.
82. Stewart JM, Cubillan LDP, Cunningham ET. Prevalence, clinical features, and causes of vision loss among patients with ocular toxocariasis. *Retina.* 2005;25:1005-13.
83. Biglan AW, Glickman LT, Lobes LA. Serum and vitreous *Toxocara* antibody in nematode endophthalmitis. *Am J Ophthalmol.* 1979;88:898-901.
84. Park SP, Park I, Park HY, Lee SU, Huh S, Magnaval JF. Five cases of ocular toxocariasis confirmed by serology. *Korean J Parasitol.* 2000 ;38:267-73.
85. Wilkinson CP, Welch RB. Intraocular toxocara. *Am J Ophthalmol.* 1971;71:921-30.
86. Woodhall D, Starr MC, Montgomery SP, Jones JL, Lum F, Read RW, Moorthy RS. Ocular toxocariasis: epidemiologic, anatomic, and

therapeutic variations based on a survey of ophthalmic subspecialists. *Ophthalmology*. 2012;119:1211-7.

87. Ahn SJ, Ryoo N-K, Woo SJ. Ocular toxocariasis: clinical features, diagnosis, treatment, and prevention. *Asia Pac Allergy*. 2014 ;4:134-41.
88. Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Hauff W, Kaminski SL, Domanovits H, Theyer I, Auer H. Treatment of ocular toxocariasis with albendazole. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001;17:287-94.
89. Stürchler D, Schubarth P, Gualzata M, Gottstein B, Oettli A. Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocariasis: a clinical trial. *Ann Trop Med Parasitol*. 1989;83:473-8.
90. Magnaval JF. Comparative efficacy of diethylcarbamazine and mebendazole for the treatment of human toxocariasis. *Parasitology*. 1995;110 :529-33.
91. Asano MK, Dray PB. Retinopathy of prematurity. *Dis Mon*. 2014;60:282-91.
92. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2013;368:1162-3.
93. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:991-9.
94. Thomas Aaberg, Isaac Ben-Sira, Steve Charles, John Clarkson, Ben Zane Cohen. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:906-12.
95. Clark D, Mandal K. Treatment of retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2008;84:95-9.
96. Ng EYJ, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology*. 2002;109:928-34.
97. Connolly BP, Ng EYJ, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology*. 2002;109:936-41.

98. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1684-94.
99. Naug HL, Browning J, Gole GA, Gobé G. Vitreal macrophages express vascular endothelial growth factor in oxygen-induced retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2000;28:48-52.
100. Mutlu FM, Sarici SU. Treatment of retinopathy of prematurity: a review of conventional and promising new therapeutic options. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(2):228-36.
101. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, Prieto I, Pires G, van Velze R, Valido A, Machado Mdo C. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2007;38:233-7.
102. Mehta S, Hubbard GB 3rd. Delayed recurrent neovascularization and persistent avascular retina following intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retin Cases Brief Rep.* 2013 ;7:206- 9.
103. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: natural history ROP: ocular outcome at 5(1/2) years in premature infants with birth weights less than 1251 g. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:595-9.
104. Ahmad N, Sheard RM. Management of macular hole with choroidal coloboma. *Retin Cases Brief Rep.* 2010;4:78-80.
105. Gopal L, Khan B, Jain S, Prakash VS. A clinical and optical coherence tomography study of the margins of choroidal colobomas. *Ophthalmology.* 2007;114:571-80.
106. Andersen SR, Warburg M. Norrie's disease: congenital bilateral pseudotumor of the retina with recessive X-chromosomal inheritance; preliminary report. *Arch Ophthalmol.* 1961;66:614-8.
107. Warburg M. Norrie's disease. A congenital progressive oculo-acoustico-cerebral degeneration. *Acta Ophthalmol.* 1966:Suppl 89:1-47.
108. Warburg M. Norrie's disease--differential diagnosis and treatment. *Acta Ophthalmol .* 1975;53:217-36.
109. Parsons MA, Curtis D, Blank CE, Hughes HN, McCartney AC. The ocular pathology of Norrie disease in a fetus of 11 weeks' gestational age. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992;230:248-51.

110. Redmond RM, Vaughan JI, Jay M, Jay B. In-utero diagnosis of Norrie disease by ultrasonography. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1993;14:1-3.
111. Warden SM, Andreoli CM, Mukai S. The Wnt signaling pathway in familial exudative vitreoretinopathy and Norrie disease. *Semin Ophthalmol.* 2007;22:211-7.
112. Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1969 ;68:578-94.
113. Miyakubo H, Inohara N, Hashimoto K. Retinal involvement in familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmologica.* 1982;185:125-35.
114. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. *Ophthalmology.* 1998;105:1015-23.
115. Van Nouhuys CE. Juvenile retinal detachment as a complication of familial exudative vitreoretinopathy. *Fortschr Ophthalmol.* 1989;86:221-3.
116. Bergen RL, Glassman R. Familial exudative vitreoretinopathy. *Ann Ophthalmol.* 1983;15:275-6.
117. Nyboer JH, Robertson DM, Gomez MR. Retinal lesions in tuberous sclerosis. *Arch Ophthalmol.* 1976;94:1277-80.
118. Kiribuchi K, Uchida Y, Fukuyama Y, Maruyama H. High incidence of fundus hamartomas and clinical significance of a fundus score in tuberous sclerosis. *Brain Dev.* 1986;8:509-17.
119. Destro M, D'Amico DJ, Gragoudas ES, Brockhurst RJ, Pinnolis MK, Albert DM, Topping TM, Puliafito CA. Retinal manifestations of neurofibromatosis. Diagnosis and management. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:662-6.
120. Zimmer-Galler IE, Robertson DM. Long-term observation of retinal lesions in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:318-24.
121. Mennel S, Meyer CH, Peter S, Schmidt JC, Kroll P. Current treatment modalities for exudative retinal hamartomas secondary to tuberous sclerosis: review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85:127-32.
122. Shields JA, Eagle RC, Shields CL, Marr BP. Aggressive retinal astrocytomas in 4 patients with tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:856-63.

123. Meallet MA, Song J, Stout JT. An extreme case of retinal avascularity in a female neonate with incontinentia pigmenti. *Retina*. 2004;24:613-5.
124. Kenwrick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L, Whittaker J, Rugolotto S, Bardaro T, Esposito T, D'Urso M, Soli F, Turco A, Smahi A, Hamel-Teillac D, Lyonnet S, Bonnefont JP, Munnich A, Aradhya S, Kashork CD, Shaffer LG, Nelson DL, Levy M, Lewis RA; International IP Consortium. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;6953:1210-7.
125. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y, Fraïtag S, de Prost Y, Bodemer C. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. *Arch Dermatol*. 2003;139:1163-70.
126. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:348-53.
127. Goldberg MF. The blinding mechanisms of incontinentia pigmenti. *Ophthalmic Genet*. 1994;15:69-76.
128. Emre S, Firat Y, Güngör S, Firat AK, Karıncaoğlu Y. Incontinentia pigmenti. *Turk J Pediatr*. 2009;51:190-4.
129. Escudero J, Borrás F, Fernández MA, Domínguez C. [Fluorescein angiography with Retcam in incontinentia pigmenti. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84:529-32.
130. Sanghi G, Dogra MR, Ray M, Gupta A. Predominant exudative retinopathy in incontinentia pigmenti and clinical course after peripherallaser photocoagulation. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59:255-6.
131. Molday RS, Kellner U, Weber BHF. X-linked juvenile retinoschisis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31:195-212.
132. Sikkink SK, Biswas S, Parry NRA, Stanga PE, Trump D. X-linked retinoschisis: an update. *J Med Genet*. 2007;44:225-32.
133. Tantri A, Vrabec TR, Cu-Unjieng A, Frost A, Annesley WH, Donoso LA. X-linked retinoschisis: a clinical and molecular genetic review. *Surv Ophthalmol*. 2004;49:214-30.
134. Renner AB, Kellner U, Fiebig B, Cropp E, Foerster MH, Weber BHF. ERG variability in X-linked congenital retinoschisis patients with mutations in the RS1 gene and the diagnostic importance of fundus autofluorescence and OCT. *Doc Ophthalmol*. 2008;116:97-109.

135. Yu J, Ni Y, Keane PA, Jiang C, Wang W, Xu G. Foveomacular schisis in juvenile X-linked retinoschisis: an optical coherence tomography study. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:973-978.
136. Orsey A, Paessler M, Lange BJ, Nichols KE. Central nervous system juvenile xanthogranuloma with malignant transformation. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:927-30.
137. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:579-93.
138. Casteels I, Olver J, Malone M, Taylor D. Early treatment of juvenile xanthogranuloma of the iris with subconjunctival steroids. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:57-60.
139. Wilson MW, Moshfeghi DM, Haik BG, Syed NA, Morris WR. Choroidal osteoma in a patient with contralateral persistent hyperplastic primary vitreous. *Retina.* 2002;22:358-60.
140. Wong WT, Agrón E, Coleman HR, Tran T, Reed GF, Csaky K, Chew EY. Clinical characterization of retinal capillary hemangioblastomas in a large population of patients with von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology.* 2008;115:181-8.
141. Suzuki Y, Kawase E, Nishina S, Azuma N. Two patients with different features of congenital optic disc anomalies in the two eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:259-61.
142. Nagy V, Kettesy B, Toth K, Vamosi P, Damjanovich J, Berta A. Morning glory syndrome -- a clinical study of two cases. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2002;219:801-5.
143. Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, Shukla SY, Kaliki S, Shields JA. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. *Ophthalmology.* 2013;120:311-6.
144. Shields JA, Parsons HM, Shields CL, Shah P. Lesions simulating retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2013;120:311-6.
145. Balmer A, Gailloud C, Uffer S, Munier F, Pescia G. Retinoblastoma and pseudoretinoblastoma: diagnostic study. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1988;192:589-92.
146. Maki JL, Marr BP, Abramson DH. Diagnosis of retinoblastoma: how good are referring physicians? *Ophthalmic Genet.* 2009;30:199-205.

147. Tartarella MB, Takahagi RU, Braga AP, Fortes Filho JB. Persistent fetal vasculature: ocular features, management of cataract and outcomes. *Arq Bras Oftalmol.* 2013;76:185-8.
148. Shukla D, Singh J, Sudheer G, Soman M, John RK, Ramasamy K, Perumalsamy N. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. *Indian J Ophthalmol.* 2003;51:323-8.
149. Earl JB, Minckler DS, Lee TC, Murphree AL. Malignant teratoid medulloepithelioma with retinoblastic and rhabdomyoblastic differentiation. *J AAPOS.* 2013;17:328-31.
150. Altun A, Altun G, Kurna SA, Olcaysu OO, Aki SF. Unilateral morning glory optic disc anomaly in a case with Down syndrome. *BMC Ophthalmol.* 2014 13;14:48.
151. Khan N, Rahman NA, Uddin MS. Choroidal osteoma. *Mymensingh Med J.* 2014;23:599-602.
152. Kuo HK, Chen CC, Chen YH, Huang HC, Liu CA, Chen FS, Chung MY. Incidence and result of treatment-demanding retinopathy of prematurity using revised U.S. screening guidelines. *Am J Perinatol.* 2012;29:827-31.
153. Uhumwangho OM, Jalali S. Chorioretinal coloboma in a paediatric population. *Eye (Lond).* 2014;28:728-33.
154. Ali MJ, Honavar SG, Naik MN. Retinal astrocytic hamartoma and Bourneville's disease. *Eye (Lond).* 2014;28:728-33.
155. Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, Wong WT, Provis JM, Langmann T. Retinal Microglia: Just Bystander or Target for Therapy? *Prog Retin Eye Res* 2014.
156. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:7.
157. Joos KM, Kimura AE, Vandenberg K, Bartley JA, Stone EM. Ocular findings associated with a Cys39Arg mutation in the Norrie disease gene. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:1574-9.
158. Rad AS, Kheradvar A. Juvenile xanthogranuloma: concurrent involvement of skin and eye. *Cornea.* 2001;20:760-2.
159. Kuo M-T, Kou H-K, Kao M-L, Tsai M-H, Chen Y-J, Lin S-A. Retinal capillary hemangiomas: clinical manifestations and visual prognosis. *Chang Gung medical journal* 2002;25:672-82.