



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEDAVİSİ TAMAMLANMIŞ RETİNOBLASTOM HASTALARININ
GÖRME REHABİLİTASYONU**

Dr. Ulkar FEYZULLAYEVA

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEDAVİSİ TAMAMLANMIŞ RETİNOBLASTOM HASTALARININ
GÖRME REHABİLİTASYONU**

Dr. Ulkar FEYZULLAYEVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hayyam KIRATLI

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Tezimin yazım aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana destek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hayyam KIRATLI'ya, bu çalışmanın oluşmasında bana destek olan Sayın Öğretim Üyesi Dr. İrem KOÇ'a, Sayın Prof. Dr. Hande TAYLAN ŞEKEROĞLU'ya, Sayın Dr. Öğr. Görevlisi Demet YABANOĞLU'ya teşekkür ederim.

Dr Ulkar Feyzullayeva

ÖZET

Feyzullayeva U. Tedavisi Tamamlanmış Retinoblastom Hastalarının Görme Rehabilitasyonu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Retinoblastom (RB) çocukluk çağının en sık görülen primer intraoküler malignitesidir. Son yıllarda yeni tedavi modaliteleri ile RB hastalarının sağkalım oranları artmıştır. Bununla yanı sıra göz kurtarılma oranlarında da belirgin artış gözlemlenmiştir. Her ne kadar öncelik hastanın hayatını kurtarmak olsa da RB hastalarının tedavi başarıları ile artık görme fonksiyonunun korunması gündeme gelmiştir. Bu nedenle RB hastalarının görme rehabilitasyonu günümüzde önem arz etmektedir. Çalışmanın amacı RB hastalarının görme keskinliği düzeyini değerlendirmek, görme keskinliğini etkileyen faktörleri tespit etmek ve bu hastalarda kapama tedavisinin faydasını araştırmaktır.

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın 56 RB gözü analiz edilmiştir. LogMAR'a göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği $1,16 \pm 0,89$ olarak bulunmuştur.

Görme keskinliğini olumsuz etkileyen önemli faktörlerden biri olarak makula tutulumu tespit edilmiştir. Makula tutulumu olan hastalarda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama değerleri $1,6 \pm 0,6$, makula tutulumu olmayan hastalarda $0,8 \pm 0,93$ olarak saptanmıştır. Fovea ile tümör arasında ölçülen mesafe görme keskinliği ile orta derece negatif korelasyon göstermiştir. Diffüz koryoretinal atrofi daha kötü görme keskinliği ile ilişkilendirilmiştir ($p < 0,05$).

Tümör lateralitesine göre unilateral hastaların görme keskinliği düzeyi bilateral hastalara göre daha iyi olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tümörün lokalizasyonu, regresyon paterni, tanı anında Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması görme keskinliğini etkilediği tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Tümörün temporal yerleşimi görme keskinliğini olumsuz etkilerken, perifer ve inferior yerleşimli tümörlerin daha iyi görsel sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir. Regresyon paternlerinden tip II odakların tip I odaklara göre daha iyi görsel sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur. Tanı anında Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması grup B tümörlerin görme keskinlikleri grup D tümörlere göre daha iyi

olduğu saptanmıştır. Odak sayı, tümör boyutu ve çapı ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Optik koherens tomografi görüntüleri incelenmiş olan hastaların ($n=42$) santral makula kalınlığı ortalama 270 ± 86 μm olarak ölçülmüştür. Santral makula kalınlığı değerleri ile görme keskinliği arasında zayıf korelasyon bulunmuştur.

Çalışmamızda tümöre yönelik uygulanan tedavilerin görme keskinliği üzerine etkisi araştırılmıştır. İntervenz kemoterapi ve intraarteriyel kemoterapi ile RB gözlerin görme keskinliği ve santral makula kalınlığı arasında korelasyon saptanmamıştır. İntervitreal kemoterapi ile görme keskinliği arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).

Kapama tedavisi önerilen 31 hastadan 17 (%54,8)'sinde görme keskinliğinde artış tespit edilmiştir. Kapama süreleri 0,5-12 saat, ortalama kapama süresi $2,1\pm 2,9$ olarak tespit edilmiştir. Takip süreleri 6-30 ay, ortalama hastaların takip süresi 12 ay olmuştur. Hastaların görmede artış ile kapama süresi ve takip süresi arasında güçlü korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,05$). Refraksiyon kusurları analizinde 14 gözde $\geq 3,00$ miyopi, 7 gözde $\geq 3,00$ hipermetropi ve 16 gözde $\geq 2,0$ astigmatizm saptanmıştır.

Makula tutulumu ve koryoretinal atrofi olması, tümörün bilateral olması görsel prognoz açısından olumsuz etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Tümörün evresi, lokalizasyonu, regresyon paterni görme prognozunu etkileyen faktörler arasında saptanmıştır. Uygulanan kemoterapilerden sadece intravitreal kemoterapinin görme keskinliği üzerine negatif etkisi tespit edilmiştir. RB hastalarının görme keskinliğinin kapama tedavisi ve refraksiyon kursurlarının düzeltilmesi ile arttığı görülmüştür. RB hastaları tanı alınıp tümör stabilizasyonu sağlandıktan sonra en kısa zamanda rehabilitasyon programına alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Retinoblastom, refraksiyon, grme keskinliği, ambliyopi, kapama tedavisi

ABSTRACT

Feyzullayeva U. Vision Rehabilitation of Retinoblastoma Patients who Completed Treatment, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2022. Retinoblastoma (RB) is the most common primary intraocular malignancy of children. In recent years, with new treatment modalities the survival rates of RB patients have increased. In addition, there was observed a significant increase in eye salvage rates. Although the priority is to save the patient's life, the preservation of visual function has come to the fore with the success of treatment in RB patients. Therefore, nowadays visual rehabilitation of RB patients has become important. The aim of the study is to evaluate the visual acuity of RB patients, to determine the factors affecting visual acuity and to investigate the benefit of occlusion therapy in these patients.

56 RB eyes of 47 patients included in the study were analyzed. The best corrected visual acuity according to LogMAR was found to be 1.16 ± 0.89 .

Macular involvement has been identified as one of the important factors that negatively affect visual acuity. The mean best corrected visual acuity values were found to be 1.6 ± 0.6 in patients with macular involvement, and 0.8 ± 0.93 in patients without macular involvement. The distance measured between the fovea and the tumor showed a moderate negative correlation with visual acuity. Diffuse chorioretinal atrophy was associated with worse visual acuity ($p < 0.05$).

According to tumor laterality, visual acuity level of unilateral patients was found to be better than bilateral patients ($p < 0.05$).

Tumor localization, regression pattern, and International Classification of Retinoblastoma Classification at the time of diagnosis were found to affect visual acuity ($p < 0.05$). While the temporal location of the tumor adversely affects visual acuity, peripheral and inferior tumors have been shown to have better visual outcomes. From the regression patterns, type II tumor were found to have better visual results than type I tumor. At the time of diagnosis, the visual acuity of the

International Retinoblastoma Classification group B tumors was found to be better than group D tumors. No significant correlation was found with tumor number, tumor size and diameter ($p>0.05$).

The mean central macular thickness of the patients ($n=42$) who had optical coherence tomography was measured as 270 ± 86 μm . A weak correlation was found between central macular thickness values and visual acuity.

In our study, the effect of treatments that had been applied to the tumor on visual acuity was investigated. There was no correlation between intravenous chemotherapy and intraarterial chemotherapy with visual acuity and MT of RB eyes. A positive correlation was found between intravitreal chemotherapy and visual acuity ($p<0.05$).

Visual acuity improved in 17 (54.8%) of 31 patients for whom occlusion therapy was recommended. Patching time was found to be 0.5-12 hours, and the mean patching time was 2.1 ± 2.9 . The follow-up period was 6-30 months, and the mean follow-up period of the patients was 12 months. A strong correlation was found between the patients' visual acuity, patching time and follow-up time ($p<0.05$). Analysis of refractive errors revealed ≥ 3.00 myopia in 14 eyes, ≥ 3.00 hyperopia in 7 eyes, and ≥ 2.0 astigmatism in 16 eyes.

Macular involvement, chorioretinal atrophy, and bilateral tumor were found to have a negative effect on visual prognosis. The stage, localization and regression pattern of the tumor were found among the factors affecting the visual prognosis. Of the chemotherapies administered, only intravitreal chemotherapy had a negative effect on visual acuity. It was observed that the visual acuity of RB patients improved with occlusion therapy and correction of the refractive errors. It was concluded that RB patients should be included in the rehabilitation program as soon as possible after diagnosis and tumor stabilization.

Keywords: Retinoblastoma, refraction, visual acuity, amblyopia, occlusion therapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Retinoblastom Epidemiyolojisi	3
2.2. Retinoblastom Etiyolojisi	3
2.3. Retinoblastom Genetiği	4
2.4. Retinoblastom Patolojisi.....	4
2.5. Retinoblastom Klinik Bulguları	5
2.6. Retinoblastom Sınıflaması.....	5
2.7. Retinoblastom Tanısı.....	7
2.7.1. Ultrasonografi	8
2.7.2. Optik Koherens Tomografi.....	9
2.7.3. Fundus Flöreseyin Anjiyografi	9
2.7.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	9
2.8. Retinoblastom Ayırıcı Tanısı	10
2.9. Tedavi.....	11
2.9.1. İntravenöz Kemoterapi	11

2.9.2. İntraarteriyel Kemoterapi.....	12
2.9.3. İntravitreal Kemoterapi.....	13
2.9.4. Lokal Tedaviler.....	14
2.9.4.1. Transpupiller Termoterapi	14
2.9.4.2. Kriyoterapi	15
2.9.5. Enükleasyon.....	15
2.9.6. Radyoterapi.....	16
2.9.7. Brakiterapi	16
2.10. Regresyon Paterni.....	16
2.11. Metastaz.....	17
2.12. Görme Keskinliği	17
2.13. Ambliyopi ve Kapama Tedavisi.....	18
2.14. Şaşılık	19
2.15. Katarakt	19
2.13. Rehabilitasyon	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Araştırma Yeri ve Örneklemi	21
3.2. Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri.....	21
3.3. Veri Toplama Araçları.....	22
3.3.1. Demografik Bilgiler, Oftalmolojik Muayene ve Tedavi	22
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR.....	27
4.1. Demografik Bilgiler.....	27
4.2 Binoküler Değerlendirilen Hastaların Muayene Bilgileri.....	29
4.3 Retinoblastom Tutulumu Olan Gözlerin Analizi	34

4.4 Sağlıklı G6zlerin Analizi.....	46
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

- BT** : Bilgisayarlı tomografi
- GK** : Görme keskinliği
- IIRC** : İntroaküler Retinoblastom Sınıflaması (International Intraocular Retinoblastoma Classification)
- İAK** : İntroarteriyel kemoterapi,
- İKT** : İntrovenöz kemoterapi
- İvitK** : İntrovitreal kemoterapi
- KRD** : Kemoreduksiyon
- KT** : Kemoterapi
- MK** : Makula kalınlığı
- MRG** : Manyetik rezonans görüntüleme
- PHPV** : Primer hiperplastik persistan vitreus
- PRH** : Progenitör retinal hücre
- RB** : Retinoblastom
- RE** : Reese-Ellsworth
- RG** : Renkli görme
- RT** : Radyoterapi
- SE** : Sferik eşdeğer
- Tm** : Tümör
- TTT** : Transpupiller termoterapi
- USG** : Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Sağ göz lökokori.....	5
Şekil 2.2. Canlı RB odağı fundus görüntülemesi.	8
Şekil 2.3. Retinoblastom hastası USG görüntüsü.....	8
Şekil 2.2. Sağ retinoblastom MRG.....	10
Şekil 2.5. İAK sonrası oftalmik arter tıkanıklığına bağlı atrofi gösteren fundus fotoğrafı.	13
Şekil 2.6. Retinoblastomda regresyon paternleri.....	17
Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı	28
Şekil 4.2 Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk muayenede dinamik retinoskopi bilgileri.....	30
Şekil 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların regresyon paternlerine göre görme keskinliği.	40
Şekil 4.4. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin SE, sferik ve silindirik değerlerinin dağılımlarını gösteren diagram.....	43

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Retinoplastom hastalarının tanı bulgusu.....	5
Tablo 2.2.	Reese-Ellsworth Sınıflaması.....	6
Tablo 2.3.	Uluslararası Retinoplastom Sınıflandırması.....	7
Tablo 2.4.	Retinoplastomu taklit eden hastalıklar	11
Tablo 4.1.	Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri.....	27
Tablo 4.2.	Çalışmaya dahil edilen hastaların aile öyküsüne ait veriler.....	28
Tablo 4.3.	Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör lateralitesine ait verileri.....	29
Tablo 4.4.	Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında bulgularına ait veriler...	29
Tablo 4.5.	Çalışmaya dahil edilen hastaların primer pozisyonuna ait veriler.....	30
Tablo 4.6.	Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama kapama süreleri.....	31
Tablo 4.7.	Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süreleri.	31
Tablo 4.8.	Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı rehabilitasyon arası, kapama ve takip süreleri	32
Tablo 4.9.	Çalışmaya dahil edilen hastaların Krinsky, sferik anizometri, silindirik anizometri, az gören gözlerin ilk ve son görme keskinliği değerleri	32
Tablo 4.10.	Çalışmaya dahil edilen hastaların görme keskinliğinde artış olan hasta oranı	33
Tablo 4.11.	Çalışmaya dahil edilen hastaların görme artışına göre yaş, tanı yaşı, tanı rehabilitasyon arası süre, kapama süresi ve takip süresi karşılaştırma sonuçları	33
Tablo 4.12.	Çalışmaya dahil edilen hastaların görme artışına göre yaş gruplar açısından karşılaştırma sonuçlar	34
Tablo 4.13.	Çalışmaya dahil edilen hastaların görme artışına göre lateralite açısından karşılaştırma sonuçları	34

Tablo 4.14.	Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görmede artış oranı, disk, makula ve makula tutulumu açısından dağılımı	35
Tablo 4.15.	Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin odak, regresyon tip, lokalizasyon ve koryoretinal atrofi açısından dağılımı.....	35
Tablo 4.16.	Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin tabloda yer alan sayısal değişkenler açısından ortalamaları.....	36
Tablo 4.17.	Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görme keskinliği ilk ve son sonuçları açısından dağılımı.....	37
Tablo 4.18.	Makula tutulumu olan ve olmayan hastaların LogMAR'a göre ortalama görme keskinlikleri.	37
Tablo 4.19.	Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin tümör lateralite, grup, aile öyküsü ve enükleasyon durumuna göre görme keskinliği açısından karşılaştırma sonuçları.....	38
Tablo 4.20.	Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görmede artış, disk, makula, makula tutulumu ve odak durumuna göre görme keskinliği açısından karşılaştırma sonuçları	39
Tablo 4.21.	Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin regresyon tipi, lokalizasyon ve koryoretinal atrofi durumuna göre görme keskinliği açısından karşılaştırma sonuçları.....	40
Tablo 4.22.	Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görme keskinliği ile yaş, tanı yaşı, İVM, İAK, İVK, MK, odak sayısı, tümör boyutu, tümör çapı, SE, sferik ve silindirik değerler arasında uygulanan korelasyon analizi sonuçları	41
Tablo 4.23.	Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin SE ile aldığı tedaviler arasında uygulanan korelasyon analizi sonuçları.	43
Tablo 4.24.	Çalışmaya dahil edilmiş hastaların refraksiyon değerlerinin dağılımı.....	44
Tablo 4.25.	Çalışmaya dahil edilen RB gözlere ait veriler	44

Tablo 4.25. Çalışmaya dahil edilen doğal gözlerin İVK, santral MK, sferik, silindirik ve SE değerleri	47
Tablo 4.26. Çalışmaya dahil edilen doğal gözlerin görme keskinliği ve Log mar ilk ve son değerleri.....	48
Tablo 4.27. Çalışmaya dahil edilen doğal gözlerin kemoterapi alma durumuna göre santral makula kalınlığı açısından karşılaştırma sonuçları.....	48
Tablo 4.28. Görme keskinliği tam olmayan sağlıklı gözlere ait veriler.....	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retinoblastom (RB), çocukluk çağının en sık görülen retinadan köken alan birincil intraoküler kötü huylu tümördür. 16000-18000 canlı doğumda bir görülmektedir. Pediatrik malignitelerin %3'ünü oluşturmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde retinoblastomlu hastaların prognozu son 50 yılda iyiye doğru giderek artık %100'e yakın bir sağkalım oranına ulaşmaktadır (1). Yüksek gelirli ülkelerde retinoblastom tedavi edilebilir bir hastalık olarak görülmektedir ve son yıllarda dikkat göz kurtarma ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır (1).

RB tümör supresyonundan sorumlu Rb geninde biallelik mutasyon sonucu gelişmektedir. Mutasyonun geliştiği hücrelerden kaynaklı olarak kalıtsal ve kalıtsal olmayan formları mevcuttur. Kalıtsal RB %60 görülmekte olup genelde bilateral ve multifokaldir. Kalıtsal olmayan RB %40 görülüp genelde unilateral ve tek odak şeklinde gözlemlenmektedir (2).

1990'lara kadar enükleasyon ve ışın tedavisi ana tedavi yöntemini oluşturmaktaydı. 1990'lardan sonra kemoterapinin uygulamaya geçmesi ile sağkalım oranları ve göz kurtarılma oranları artmıştır. Günümüzde ana tedavi yöntemleri olarak sistemik ve lokal kemoterapi uygulanmaktadır (3).

RB hastalarının tedavisinde hedef öncelikli olarak hastaların hayatını kurtarmaktır. Erken evrede saptandığı durumda uygulanan tedaviler ile gözün korunması ikinci amaçtır. İlk ikisi sağlanması şartı ile hastaların görme fonksiyonunu korumak ve geliştirmek üçüncü bir hedef olmalıdır.

Literatürde RB hastalarının görme keskinliğine dair bilgi içeren kısıtlı sayıda yayın mevcuttur. Bu hastalarda görme keskinliği düzeyi, görme düzeyini etkileyen tümörün özelliklerine bağlı faktörler, uygulanan tedavilerin etkisi, hastaların rehabilitasyonu ile ilgili geniş bilgiye ulaşılamamaktadır. Ayrıca kapama tedavisinin bu hastalarda ne kadar fayda sağladığını gösteren az hasta örneği içeren sayılı yayın mevcuttur.

Bu nedenle tarafımızca RB hastalarının görme fonksiyonunu değerlendirecek, tedavi planlarını çizmekte yardımcı olacak ve ailelere görme beklentilerine dair bilgi vermekte yardımcı olacak bir çalışma yapmak amaçlanmıştır. Bu tez çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Oküler Onkoloji ve Şaşılık birimleri tarafından ortak rehabilitasyon programına alınmış hastaların sonuçları değerlendirilmiştir. RB hastalarında görme keskinliği ve görme keskinliği düzeyini etkileyen faktörler, refraksiyon kusurları, kapama tedavisinin bu hastalarda faydası araştırmak amaçlanmıştır. Sonuçlarımız RB hastalarının rehabilitasyon programına alınması ve tedavi planının çizilmesine yardımcı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Retinoblastom Epidemiyolojisi

Retinoblastom (RB) çocukluk çağının en sık görülen primer intraoküler malignitesidir. 16000-18000 canlı doğumda bir görülmektedir (4,5). Bu da her yıl 9000 yeni vakaya tekabül etmektedir (6). Irk ve cinsiyet ile ilgili önemli bir farklılık bildirilmemektedir (4).

Dünya çapında RB hastalarının %95'i 5 yaşından önce tanı almaktadır. Ortalama tanı yaşı bilateral vakalar için 12 ay, unilateral vakalar için 24 aydır. RB vakalarının %80'inin görüldüğü düşük ve orta gelirli ülkelerde prognoz kötü olmaktadır ve bunun geç tanı ve tedaviye bağlı olduğu düşünülmektedir (7,8).

Gelişmiş ülkelerde sağkalım oranı %98-99 oranına ulaşmaktadır. Fakat gelişmekte olan ülkelerde bu oran halen %70 olarak görülmektedir. Göz kurtarılma oranı tanı anındaki Uluslararası RB Sınıflamasına göre bu şekilde bildirilmiştir (9):

Grup A %100

Grup B %93

Grup C %90

Grup D %47

Grup E için halen prognoz kötü olarak değerlendirilmektedir.

2.2. Retinoblastom Etiyolojisi

Retinoblastom vakalarının %95'inden fazlası tümör baskılayıcı gen RB1'in biallelik kaybıyla başlar (10) ve ek genetik/epigenetik değişikliklerden sonra gelişir (11,12). Retinoblastom iki farklı klinik formda kendini gösterir; birincisi tümörlerin bilateral ve multifokal olduğu, daha erken yaşta ortaya çıktığı kalıtsal formu; ikincisi tümörlerin genelde tek taraflı, tek odaklı olduğu ve daha sonraki yaşlarda ortaya çıktığı kalıtsal olmayan formu. Kalıtsal olmayan retinoblastom vakaların çoğunluğunu (%60) oluşturur ve her iki RB1 alleli lokal olarak etkilenen retinada

mutasyona uğramıştır. Kalıtsal RB (%40), RB1 germline predispozan varyantı ve ardından diğer allelin somatik inaktivasyonu ile ilişkilidir (13).

2.3. Retinoblastom Genetiği

1986'da lokalize edilen ve klonlanan retinoblastom duyarlılığı veya RB1 geni, tanımlanan ilk insan tümör baskılayıcı genidir. 13q14 kromozomu üzerinde yer alır, 180 kb'lik bir alana yayılır ve 27 ekzona sahiptir (14).

1971'de Knudson, gelişmekte olan bir retina hücresindeki iki mutasyon olayının retinoblastomda tümör oluşumuna yol açtığını açıklayarak “Çift Vuruş” Hipotezi'ni önerdi (13). Kalıtsal olan retinoblastom hastalarında kalıtsal bir germ hattı mutasyonu (ilk “vuruş”) ve ardından retinaları geliştikçe edinilmiş ikinci mutasyon (ikinci “vuruş”) bulunmaktadır. Kalıtsal olmayan retinoblastom hastalarında gelişen retinanın somatik hücrelerinde retinoblastom geninin her iki allelinde edinilen iki farklı mutasyon görülmektedir.

Kalıtsal retinoblastom otozomal dominant bir şekilde aktarılır ve hastaların sadece %6-10'unda pozitif bir aile retinoblastom öyküsü vardır (15).

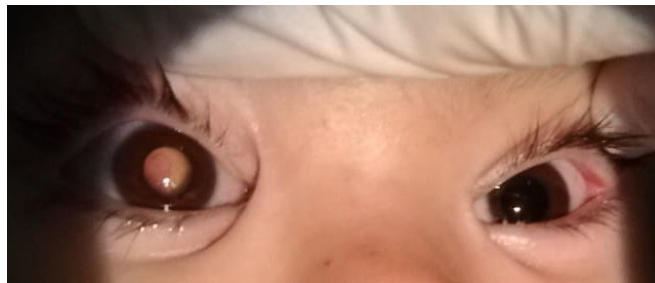
Kalıtsal retinoblastom veya kansere yatkınlık oluşturan bir retinoblastom gen mutasyonunun heterozigot taşıyıcıları; osteosarkomlar, yumuşak doku sarkomları ve melanomlar gibi ikincil maligniteler geliştirme riski altındadır (15).

2.4. Retinoblastom Patolojisi

Retinoblastomla ilgili en çok tartışılan konulardan biri tümör hücresinin kökenidir. Retinoblastom optik kabın iç tabakasından nöroektodermal kökenli hücrelerden türetilir. Muhtemel köken aldığı hücre horizontal, amakrin, Müller ve fotoreseptörler dahil olmak üzere çoklu retina hücre tiplerine farklılaşma kabiliyetine sahip olan retinoblast veya ilkel retinal progenitör (PRH) veya öncü hücredir. Diğer çalışmalar insan retinoblastomunun bir koni öncü hücresinin özelliklerini sergilediğini göstermektedir (16). Gen ekspresyonu profillemesinden elde edilen son kanıtlar zayıf farklılaşmış retinoblastomun köken aldığı hücresinin ilkel PRH olduğunu ve iyi farklılaşmış tümörler için koni öncü hücresi olduğunu göstermektedir(17).

2.5. Retinoblastom Klinik Bulguları

Lökokori (Şekl 2.1) retinoblastomun en sık görülen bulgusudur, bunu şaşılık, ağrılı göz ve görme kaybı izlemektedir (18).



Şekil 2.1 Sağ göz lökokori

Daha az sıklıkla psödohipopiyon, rubeosis iridis, vitreus kanaması, spontan hifema, glokom, anizokori, orbital selülit, fitizis bulbi , proptozis, ağrılı göz ve ateş gibi bulgularla tanı alır (19). Metastatik hastalık durumunda çocuklar muayenede kilo kaybı, baş ağrısı, bulantı, kusma ve nörolojik anormallikler gibi sistemik semptomlarla gelebilirler (20).

Tablo 2.1. Retinoblastom hastalarının tanı bulgusu (18).

Lökokori	56%
Şaşılık	20%
Kırmızı, ağrılı göz	7%
Görmede azalma	5%
Aseptomatik	3%
Orbital selülit	3%
Unilateral midriyazis	2%
İris heterokromisi	1%
Hifema	1%

2.6. Retinoblastom Sınıflaması

Doğru tedavinin başlanabilmesi, cevap ve prognoz açısından bir öngöründe bulunulabilmesi için tanı konmasını takiben tümörün doğru sınıflandırılması önem arz etmektedir. Bu amaca yönelik olarak günümüzde intraoküler RB için farklı

sınıflamalar kullanılmaktadır. Bunların ilki 1960’larda geliştirilmiş olan Reese-Ellsworth (RE) sınıflamasıdır. Bu sınıflama RB’ye birincil konservatif yaklaşımın eksternal ışın tedavisi olduğu bir zamanda tasarlanmıştır olup çok odaklılık, periferik yerleşim ve büyük boyut gibi ışın ile tedaviyi zorlaştıran değişkenlerin varlığına veya yokluğuna göre gözleri sınıflandırır (21).

1990'ların ortalarında eksternal ışın tedavisinin yerini büyük ölçüde, RB için birincil konservatif tedavi olarak lokal konsolidasyon (kriyoterapi, transpupiller termoterapi gibi) ile sistemik kemoredüksiyon (KRD) aldı. RE sınıflaması (Tablo 2.2) artık tedavi yanıtı için ana sınırlayıcı değişkenler içermediği için KRD ile tedavi yanıtını doğru bir şekilde öngörememiştir. KRD döneminde vitreus ve subretinal tohumlamanın yönetimi gibi faktörler daha önemli hale gelmiştir. Bu nedenle yeni “Uluslararası Göz içi Retinoblastom Sınıflaması” (International Intraocular Retinoblastoma Classification; IIRC) geliştirilmiştir. IIRC sınıflaması tümörün boyutu, konumu ve retinoblastom "tohumlarının" ve/veya retina dekolmanı dahil olmak üzere ek özelliklerine bağlı olarak A-E şeklinde gruplandırmaktadır. Bu sınıflama 2006’da ileri evre olan D ve E gruplarının tanımı modifiye edilerek “Uluslararası Retinoblastom Sınıflandırması” (International Classification of Retinoblastoma; ICRB) olarak yayınlanmıştır (Tablo 2.3) (9).

Cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirme ile patolojik evrelendirmede ise güncellenmiş TNM sınıflaması geçerliliğini korumaktadır (22).

Tablo 2.2. Reese-Ellsworth Sınıflaması (23)

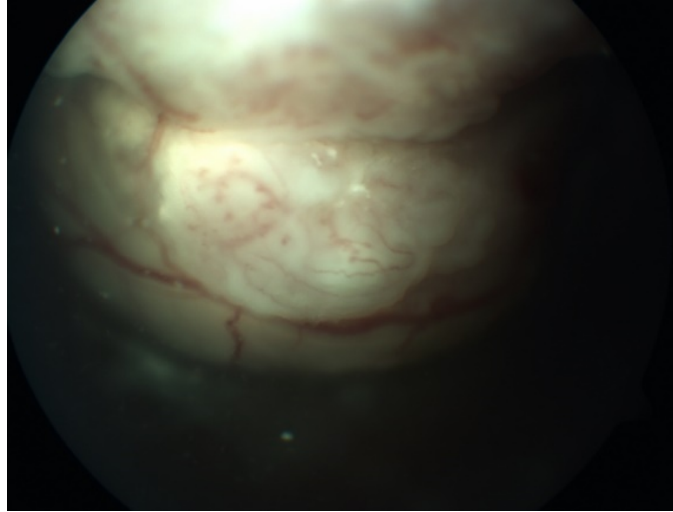
Grup	Göz Kurtarılma	Özellikler
I	Çok Olumlu	1a: Ekvator veya gerisinde 4 disk çapından küçük tümör 1b: Ekvator veya gerisinde birden fazla 4 disk çapından küçük tümör
II	Olumlu	2a: Ekvator veya gerisinde 4-10 disk çapında tümör 2b: Ekvator veya gerisinde 4-10 disk çapında birden fazla tümör
III	Şüpheli	3a: Ekvatorun önünde herhangi bir büyüklükte bir tümör 3b: Ekvatorun gerisinde 10 disk çapından büyük tümör
IV	Olumsuz	4a: Bazıları 10 disk çapından büyük çok sayıda tümör 4b: Ora serrataya uzanan herhangi bir tümör
V	Çok Olumsuz	5a: Retinanın yarısından fazlasını tutan tümörler 5b: Vitreus tohumlanması

Tablo 2.3. Uluslararası Retinoblastom Sınıflandırması (ICRB “International Classification of Retinoblastoma”).

Grup	ICRB
A (Küçük tümörler)	Retinoblastom taban çapı <3 mm (optik diske 1,5 mm ve foveaya 3 mm mesafe ile ayrılmış)
B (Büyük tümörler)	Retinoblastom taban çapı > 3 mm Makula Makulayı tutan retinoblastom (fovealaya < 3 mm) Jukstapapiller Optik diske yakın retinoblastom (optik diske ≤1. 5 mm) Retina altı sıvı Retinoblastom çevresinde (tümörden ≤3 mm.) retina altı sıvı
C (Fokal Tohumlar)	Lokal tümör yayılımı (tümörden <3 mm retina altı ve/veya vitreous tümör tohumları) Retinoblastomdan ≤3 mm subretinal tohumlar Retinoblastomdan ≤3 mm vitreus tohumları Retinoblastomdan ≤3 mm subretinal ve vitreus tohumları
D (Diffüz Tohumlar)	Diffüz tümör yayılımı (tümörden >3 mm retina altı ve/veya vitreous tümör tohumları) Retinoblastomdan >3 mm subretinal tohumlar Retinoblastomdan >3 mm vitreus tohumları Retinoblastomdan >3 mm subretinal ve vitreus tohumları
E (Yaygın retinoblastom)	Globun %50'sinden fazlasını dolduran tümörler, neovasküler glokom, yoğun göz içi kanaması, yoğun tümör nekrozuna bağlı aseptik orbital sellülit, fitizis bulbi, tümörün lens gerisine kadar büyümüş olması, ön segmentte tümör tohumları, lamina kribrozayı aşan optik sinir tutulumu, koroid, sklera ve orbita invazyonu, diffüz infiltran retinoblastom

2.7. Retinoblastom Tanısı

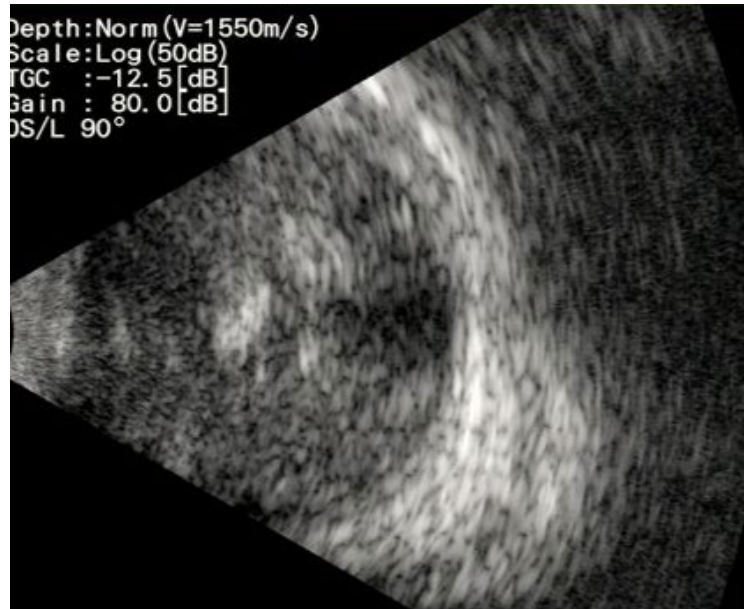
Retinoblastom teşhisinde ilk adım genellikle anestezi altında yapılan tam bir dilatasyonlu göz muayenesidir. Geniş alan renkli fundus görüntülemesi, ön segment ve fundus fotoğraf çekimi (Şekil 2.) takibi kolaylaştırmaktadır. Rb hastalarında oftalmolojik muayeneye ek olarak ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi tetkik yöntemleri kullanılmaktadır.



Şekil 2.2. Canlı RB odağı fundus görüntülemesi.

2.7.1. Ultrasonografi

Oküler ultrasonografi, 10-MHz frekans kullanılarak 150 mikrona yaklaşan çözünürlüğe sahip kritik bir tanı yöntemidir. B-tarama ultrasonografisinde retinoblastom atenüe yuvarlak kitle olarak görülmektedir. İçerisinde kalsifikasyona denk gelen ve devamında gölgelenme gösteren fokal hiperekojenik alanlar görüntülenmektedir. Ultrasonografi (USG) tümörün yapısını, boyutlarını, içerdiği kalsifikasyonları göstermektedir (24).



Şekil 2.3. Retinoblastom hastası USG görüntüsü.

2.7.2. Optik Koherens Tomografi

Spektral alan OKT retina hastalıklarının yönetiminde vazgeçilmez olan güçlü bir tanı aracı olarak bilinmektedir. Elde taşınan OKT geliştirilmesiyle pediatrik Rb hastalarının takibinde de kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle arka kutupta yerleşen tip IV veya tip II odaklarda yeni küçük lezyonları ortaya çıkarmak ve tohumlama yoluyla ikincil papiller tutulumu tespit edebilmek için çok değerlidir. Tip IV odaklarda subklinik relapsın saptanması, tam kat OCT çekimini zorlaştıran kompleks eleve kalsifiye tip I odaklardan daha kolaydır (25).

Optik koherens tomografi anjiyografisi intravenöz boya enjeksiyonu olmadan retina damar sistemini görüntülemekte ve gelecekte teşhis ve izlem için faydalı olabileceği düşünülmektedir (26).

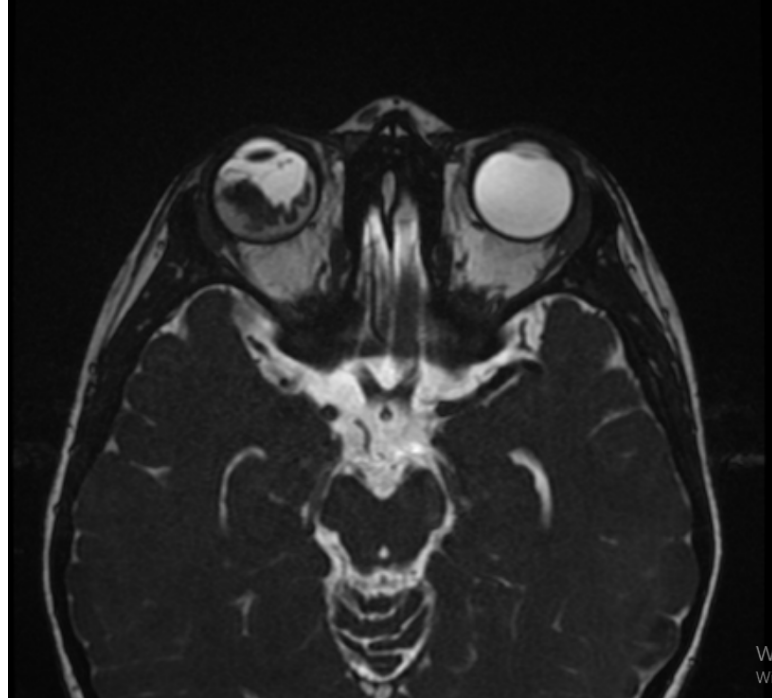
2.7.3. Fundus Flöreseyin Anjiyografi

Fundus flöreseyin anjiyografi (FFA) retina damar sisteminden kan akışının doğrudan görüntülenmesi için intravenöz sodyum flöreseyin boyası kullanılmaktadır. Boya, mavi ışık (465-490 nm) ile uyarıldıktan sonra yeşil flöresan ışığı (520–530 nm) yansıtmaktadır. Bu tekniğin vurgulayabileceği temel görüntüleme özellikleri arasında iris neovaskülarizasyonu, dilate tümörle ilişkili retinal damarlar, intrinsik tümör damarlanması, venöz sızıntı ve küçük damarlarda oluşan değişiklikler yer almaktadır (27). Tam perfüzyonlu tümörlerle karşılaştırıldığında, kısmi perfüzyonlu tümörler daha az intraarteriyel kemoterapi siklusu gerektirebilmektedir (28). Ayrıca FFA tedaviye bağlı iskemik yan etkileri de saptayabilmektedir (29).

2.7.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Yüksek çözünürlüklü kontrastlı MRG optik sinir invazyonu, ekstraoküler tümör yayılımı ve intrakraniyal tutulum, pineoblastom gibi retinoblastomlu çocuklarda tedavi kararlarını etkileyen temel özelliklerin optimal değerlendirmesi için önemlidir (30). MRG'de tümör T1 ağırlıklı görüntülerde vitreusa göre hafif hiperintens, T2 ağırlıklı görüntülerde koyu görüntülenir, difüzyon ağırlıklı görüntülerde azalmış difüzyon gösterir ve gadolinyum ile heterojen kontrastlanma

gösterir. Duyarlılık ağırlıklı sekanslarda sinyal boşlukları olarak tümör kalsifikasyonu belirgin olabilmektedir (31).



Şekil 2.2. Sağ retinoblastom MRG.

2.8. Retinoblastom Ayırıcı Tanısı

Retinoblastomu taklit eden hastalıklar psödoretinoblastom olarak bilinmektedir. En sık retinoblastomla karışan 3 hastalık: Coats hastalığı, primer hiperplastik persistan vitreus (PHPV) ve vitreus kanamasıdır. Bunun dışında retinoblastomla karışabilecek hastalıklar tabloda verilmiştir. Yaşa göre hastalık sıklığı farklılık göstermektedir. Bir yaşa kadar en sık görülen psödoretinoblastom PHPV'dir, 1 yaş üzeri Coats hastalığı retinoblastomu en sık taklit etmektedir (32).

Tablo 2.4. Retinoblastomu taklit eden hastalıklar (33).

Coats
Primer hiperplastik persistan vitreus (PHPV)
Vitreus kanaması
Toksokariaz
Ailesel eksudatif vitreoretinopati
Regmatojen retina dekolmanı
Nonregmatojen retina dekolmanı
Kolobom
Astroitik hamartom
Kombine hamartom
Endojen endoftalmi
Miyelin sinir lifi
Konjenital katarakt
Periferik üveoretinit
Prematüre retinopatisi
Medulloepitelyoma
X'e bağlı retinoskizis
Jüvenil ksantagranülom
Norrie hastalığı
Vazoproliferatif tümörler
Koroidal osteom
“Morning glory” disk anomalisi
Retina kapiler hemanjiyom
Retrolental fibrozis
Toksoplazmoz

2.9. Tedavi

RB tedavisinin ana amacı hastanın hayatını kurtarmaktır. İkincil olarak gözün korunması, görmenin korunması ve geç dönem yan etkilerden korunma hedeflenmektedir.

Günümüzde retinoblastom tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleri: intravenöz kemoterapi (İKT), intraarteriyel kemoterapi (İAK), intravitreal kemoterapi (İvitK), intrakameral kemoterapi, konsolidasyon tedavileri (kriyoterapi ve transpupiller termoterapi [TTT]), radyasyona dayalı tedaviler (eksternal ışın radyoterapisi [EIRT] ve brakiterapi) ve enükleasyon (3).

2.9.1. İntravenöz Kemoterapi

1990'ların başında tanıtılan sistemik İVK, retinoblastom tedavisi için önemli bir araç olmaya devam etmektedir. İVK genellikle, toplam ardışık 6-9 kür şeklinde bir merkezi veya periferik kateter yoluyla uygulanan 2, 3 veya 4 kemoterapötik

ajandan oluşur. DNA çapraz bağlama ajanları (karboplatin, sisplatin), DNA topoizomerez 2 inhibitörleri (etoposid, topotekan) ve vinka alkaloidleri (vinkristin) en sık kullanılan ajanlardır. En yaygın kullanılan protokol ise vinkristin, etoposid ve karboplatindir (“VEC” protokolü) (34).

İVK için günümüzde geçerli endikasyonlar: bilateral olması, doğrulanmış germ hattı mutasyonu, ailede retinoblastom öyküsü, şüpheli optik sinir veya koroid invazyonu olmasıdır (34). Ek olarak, İVK sekonder kanserlerin, metastazların ve pineoblastomun önlenmesinde koruyucu bir rol oynar (35,36). Postlaminer optik sinir invazyonu, masif koroid invazyonu (>3 mm çap) veya ekstraoküler yayılım gibi yüksek riskli özelliklerin varlığında, metastazların önlenmesi için adjuvan İVK gerekmektedir (37).

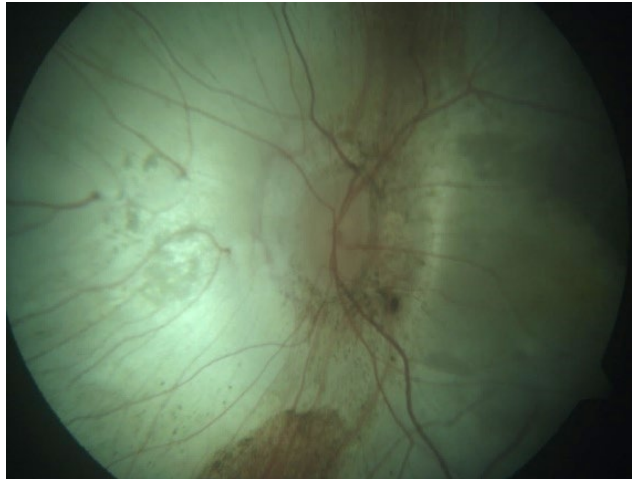
2.9.2. İntraarteriyel Kemoterapi

İAK özellikle tek taraflı tümörler için retinoblastomun modern tedavisinde çok önemli bir rol kazanmıştır. İVK ile karşılaştırıldığında, İAK, doğrudan göze verilen kemoterapi dozunun 10 katı ile sonuçlanır (38,39). ICRB grup B ve C, genellikle 5 mg doz melfalan ile tek ilaç tedavisinden fazlasını gerektirmemektedir (40). İAK için endikasyonlar (39): birincil tedavi/birinci basamak yönetimi, tek taraflı retinoblastom: B, C ve D grupları (cT1b, cT2, cT3, cT4), bilateral retinoblastom: D ve E grupları (cT3); önceki tedavi başarısızlığından sonra ikincil tedavi/ikinci basamak yönetimi, tekrarlayan tümör, subretinal tohumlar veya her ikisi, rezidüal tümör, subretinal tohumlar veya her ikisi. İAK için kontrendikasyonlar: neovasküler glokom, hifema, vitreus kanaması, aseptik preseptal veya orbital selülit ve prefitizik olan gözler, optik sinir veya skleral uzanımın radyolojik kanıtı, retinoblastomun ekstraoküler veya orbital yayılımı olması, trilateral retinoblastom, sistemik metastaz olan hastalar: hematojen ve/veya merkezi sinir sistemi, fokal transpupiller termoterapi, kriyoterapiye uygun tümörler.

Küçük çaplı damarlar nedeniyle, İAK kullanımı tipik olarak 3 veya 4 aydan büyük hastalara uygulanmaktadır (35). Daha genç hastalarda, ağırlık 6 kg'a ulaşana kadar İVK ile köprü tedavisi uygulanmaktadır (34).

Kemoterapötik ajanların lokalize verilmesine rağmen, IAK'yi takiben sistemik toksik etki gözlemlenmiştir. Sistemik toksik etkiler: Bulantı ve kusma, geçici nötropeni, anafilaksi, anafilaktoid reaksiyon, bronkospazm, alında hiperemi, hipotansiyon, bradikardi, ateş. Bu bulgular sık görülmemekle beraber çoğu hafif ve geçici olduğu bildirilmiştir (41).

Genel olarak, göz kapağı ödemi ve eritem, IAK'yi takiben en sık bildirilen oküler komplikasyon olarak görülmektedir. Oküler advers olayların çoğunun geçici bir karaktere sahip olduğunu ve genellikle günler ile aylar içinde çözüldüğünü vurgulamak önemlidir. Vasküler tıkanıklıklar, koryoretinal atrofi, retina dekolmanı, neovasküler glokom ve kranial sinir felçleri gibi diğer ciddi komplikasyonların potansiyel riski ihmal edilmemelidir (42). İntraarteriyel kemoterapötik ajanın dozunun hastanın yaşına göre ayarlanmasının oküler yan etkileri önemli ölçüde azaltabileceği ve gözü yüksek oranda kurtarabileceği öne sürülmüştür (43).



Şekil 2.5. İAK sonrası oftalmik arter tıkanıklığına bağlı atrofi gösteren fundus fotoğrafı.

2.9.3. İntravitreal Kemoterapi

İlk olarak 2003 yılında Kaneko ve Suzuki tarafından tanımlanan intravitreal kemoterapi (IvitK), aksi takdirde kaybedilecek olan birçok göz için IAK ile kombinasyon halinde faydalı bulundu. İvitK için mevcut endikasyonlar, diğer tedavileri takiben refrakter veya tekrarlayan tohumların varlığıdır. İvitK'de en sık kullanılan ilaçlar tek başına veya kombinasyon halinde melfalan ve topotekandır. Her

2-4 haftada bir önerilen 20-30 µg dozlarının, toksik yan etkilerden kaçınırken tohumları verimli bir şekilde kontrol ettiği bulunmuştur (44).

Katarakt, vitreus ve retina altı kanama, oküler hipotoni, fitizis bulbi, tuz ve biber retinopatisi, ön segment toksisitesi, konjonktival kemozis, enjeksiyon yerinde episkleral pigmentasyon, iris heterokromisi, arka sineşi, ön üveit, optik disk ödemi ve hemorajik retinal nekroz dahil olmak üzere ciddi oküler advers olaylar IvitK ile ilişkilendirilebilir (45).

İlk olarak 2018'de lokalize vitreus tohumlarını tedavi etmek için hassas intravitreal kemoterapi (h-IvitK) tanıtıldı (46). Diffüz vitreus tohumlarını tedavi eden standart teknikten farklılaştırılan h-IvitK, iğneyi retina merkezine yönlendirmek yerine dolaylı oftalmoskopi altında tek veya lokalize bir vitreus tohum grubuna yakın bir yere kemoterapötik ilacı enjekte etmek için tasarlanmıştır. H-IvitK'de, enjekte edilen ilaçların istenmeyen dağılımını önlemek için enjeksiyondan sonra göz sallanmaz. Bunun yerine, göz sabit tutulur ve kafa, makula veya diğer istenmeyen bölgelere maruz kalmayı en aza indirmek için yerçekimi kullanılarak vitroz tohumlar altta olacak şekilde konumlandırılır. Bu modalite, ilaç işlevselliğini iyileştirme sağladığı, bu da ortalama 4-5 enjeksiyonun 2,6 enjeksiyona düşmesine neden olduğu iddia edilmektedir. On aylık takipte olguların %13'ünde ve foveoladan uzakta retinal pigment epitelyal beneklenme gözlenmiştir (47).

2.9.4. Lokal Tedaviler

Lokal tedaviler küçük retinoblastomlar için birincil tedavi olabilir, ancak tipik olarak konsolidasyon için IVK ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Periferik tümörler için üçlü donma-çözme tekniği ile kriyoterapi kullanılırken, tipik olarak arka kutup yerleşimli tümörler için diyot lazerli transpupiller termoterapi kullanılmaktadır.

2.9.4.1. Transpupiller Termoterapi

Diyot lazerli transpupiller termoterapi, modern retinoblastom tedavisinin donanımında büyük ölçüde lazer fotokoagülasyonun yerini almıştır. TTT genellikle sürekli modda 810 nm diyot lazer kullanılarak indirekt oftalmoskop ile

uygulanmaktadır. Bu tedavinin amacı tümöre giden tüm kan akışını pıhtılaştırmaktır. Tüm tümörü kaplamak için genellikle birden fazla atış gerekir. Amaç, gri-beyaz bir görüntü elde edilene kadar yeterli uygulama süresi sağlamaktır. Düz bir skar veya tamamen kalsifiye bir tümör oluşması için genellikle 4 haftalık aralıklarla 2-6 arasında değişen çoklu TTT seansları gerekmektedir (48).

TTT ile ilişkili komplikasyonlar arasında iris atrofisi, ön veya arka sineşi ve fokal katarakt yer almaktadır. Uygun kullanımda görmeyi tehdit eden retinal ven tıkanıklığı, vitreus kanaması, retina neovaskülarizasyonu, vitreoretinal traksiyon ve retina dekolmanı gibi daha ciddi komplikasyonlar nadir görülmektedir (49).

2.9.4.2. Kriyoterapi

Kriyoterapi, tümör dokusunun hızla donmasına, bu da ikincil tromboz ve tümör dokusunun enfarktüsü ile vasküler endotelde hasara neden olmaktadır. Kriyoterapi küçük periferik tümörler için veya daha önce başka yöntemlerle tedavi edilen küçük tekrarlayan tümörler için birincil tedavi olarak kullanılabilir. Tümörler tipik olarak, aylık aralıklarla bir veya iki seansla üçlü donma-çözme tekniği ile tedavi edilir. Geçici konjonktival ödem ve geçici lokalize seröz retina dekolmanı oluşabilmektedir. Büyük veya önceden ışın tedavisi almış tümörlerde vitreus kanaması görülebilmektedir (50).

2.9.5. Enükleasyon

Enükleasyon, özellikle tümör tek taraflı ise yaygın RB için tercih edilen bir yaklaşım olmaya devam etmektedir. Özellikle fundusun kötü görüntülenmesi, optik sinir veya ekstraoküler uzantı için endişe varsa tipik olarak ileri grup E tümörler için tercih edilmektedir. Enükleasyon bazen ileri evre RB olan hastaların yaşamını korumak için uygulanmaktadır. Diğer tedavilerin başarısız olduğu tümörler de enükleasyon gerektirebilir (51). Enükleasyon uygulanmış gözün histopatolojisinde yüksek riskli özellikler varsa, metastatik hastalığın önlenmesi için ek sistemik kemoterapi gerekmektedir (52).

Bilinen komplikasyonlar arasında kemozis, konjonktival kistler, piyojenik granülom, blefaroptoz, lagoftalmi, superior sulkus defekti, enoftalmi, semblefaron, implantın açılması ve enfeksiyon yer almaktadır (51).

2.9.6. Radyoterapi

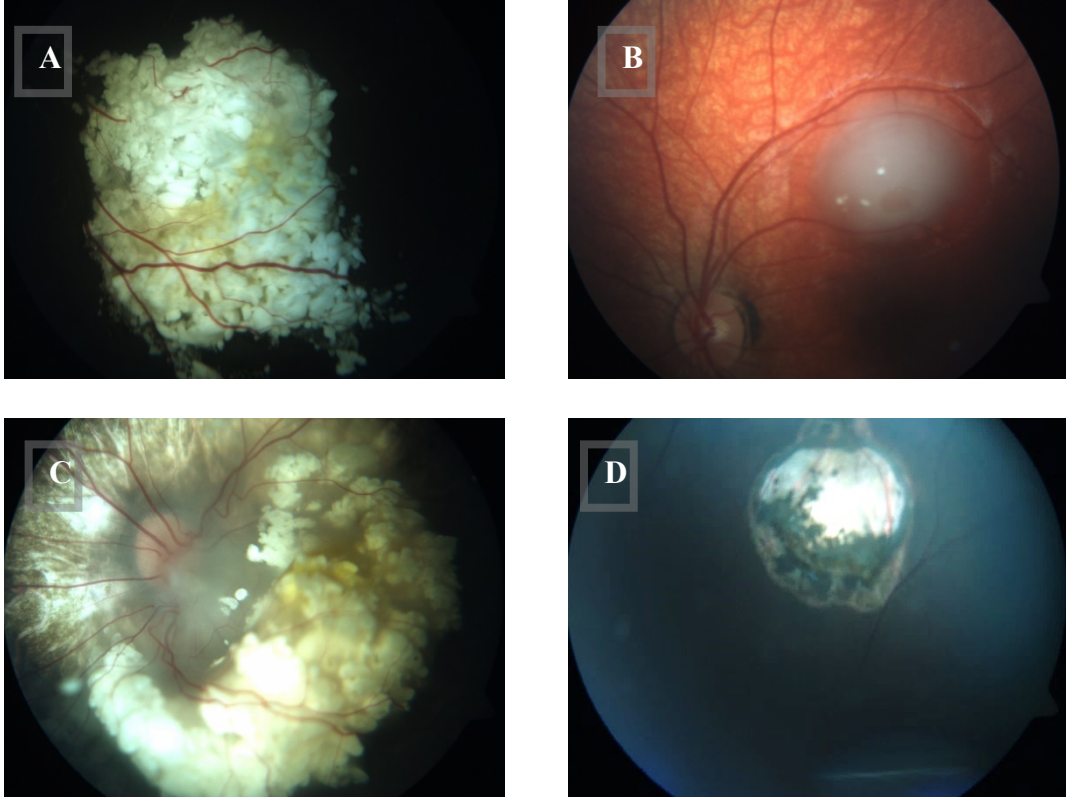
Radyoterapi olası yan etkileri nedeniyle tercih edilen ilk tedavi yöntemi değildir. Bunların en ciddiisi, özellikle germline retinoblastom olan hastalarda, sekonder malignite riskinin artmasıdır (53). EIRT ekstraoküler tümör yayılım, orbital nüks ve enükleasyonun ardından pozitif optik sinir sınırı gibi durumlarda tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (54).

2.9.7. Brakiterapi

Brakiterapi olarak bilinen plak radyasyon tedavisi, genellikle kemoterapiye dirençli olan küçük ile orta büyüklükteki tümörler veya lokalize nüks için ikincil tedavi olarak lokal düşük doz radyasyon sağlar (55). Plak radyoterapisini takiben mükemmel tümör kontrolüne rağmen katarakt (%20-43), radyasyon makulopatisi (%25), radyasyon papillopatisi (%26) ve vitreus kanaması (%54) gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. EIRT'den farklı olarak plak radyasyon tedavisi ikincil kanserler için risk artışı ile ilişkili değildir (56).

2.10. Regresyon Paterni

Kemoreduksiyon ile gerileyen RB odakları sıklıkla skar bırakmaktadır. Regresyon sonucu oluşan skarlar 5 gerileme paterninden birinde sınıflandırılır (Şekil 2.6). Bu paternler klinik özelliklere dayanır ve kitlenin oftalmoskopik görünümünü ve kitle içinde kalsifikasyon varlığını veya yokluğunu yansıtır (57). İlk olarak Dunphy tarafından 1964'te tarif edilen bu paternler uzun yıllardır çeşitli terapilere tümör tepkisini değerlendirmek için kullanılmıştır. Paternler: Tip 0, tümörün kaybolması; tip I, tamamen kalsifiye skar; tip II, hiç kalsifiye olmayan skar; tip III, kısmen kalsifiye skar; ve tip IV, atrofik skar (58). Kemoreduksiyon ve adjuvan yöntemlerle yönetilen çoğu retinoblastom en sık tip III veya tip IV gerileme paterni göstermektedir (59).



Şekil 2.6. Retinoblastomda regresyon paternleri (A: tip I regresyon paterni, B: tip II regresyon paterni, C: tip III regresyon paterni, D: tip IV regresyon paterni)

2.11. Metastaz

RB hematogen, bulbar duvar yoluyla veya optik sinir ve onun meningeal kılıfı yoluyla doğrudan yayılabilmektedir (60,61). Bu nedenle, metastaz ve lokal nüks için mevcut risk faktörleri arasında lamina kribrozanın arkasındaki optik sinirin invazyonu (özellikle cerrahi rezeksiyon sınırında tümör varsa), ön segment veya oküler katların yaygın invazyonu yer almaktadır (masif koroid ve skleral invazyon) (62).

2.12. Görme Keskinliği

Retinoblastom hastalarının görme keskinliği birçok faktörün etkisiyle değişkenlik göstermektedir. Görme keskinliğini etkileyen en önemli faktör tümör

lokalizasyonudur (63,64). Makula tutulumu ve fazla odak sayısı daha düşük görme keskinliği ile ilişkilendirilmektedir (65).

Yapılan çalışmalarda RB'nin neden olduğu makulopatili gözlerin tedavi sonrası görme keskinliği 0,1 (logMAR 1,0) veya daha düşük düzeyde saptanmıştır. Fovea dışındaki tüm tümörlerin 0,5 (logMAR 0,3) veya daha iyi bir görme keskinliğine sahip olduğu, foveadaki tüm tümörlerin ise 0,3 (logMAR 0,5) veya daha kötü bir keskinliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır (66). Buna rağmen, makuler yerleşim her zaman kötü bir görsel prognoza işaret etmemektedir, bazı çalışmalar tedavi edilen tümörlerin %33'ünün foveanın 1.5 D mesafe içinde 0,5 (logMAR 0,3) veya daha iyi bir görme keskinliği elde ettiğini bildirmektedir (67).

Kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği için A/B/C grup tümörlerinin uzun vadeli kontrolü D/E gruplarından farklı olarak iyi değerlendirilmektedir, ve bu durum aynı zamanda görsel sonuçları da etkilemektedir (68).

Tip IV regresyon paterni gözlemlenen gözlerin, tümörün boyutu ve konumu ile ilişkili olarak daha iyi nihai görsel sonuçlara sahip olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (69).

Tedaviden sonra görülen regresyon patern tipi ile hastanın tanı yaşı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Tip IV patern daha genç yaşla ilişkilendirildiğinden ve tip IV regresyon daha iyi görsel prognoz ile ilişkili olduğu için görsel sonuç daha erken yaşlarda tanı alan hastalarda daha iyi olarak tespit edilmiştir (48).

Ek olarak, göze uygulanan tedaviler, özellikle makula etrafına uygulandığında veya sistemik etki ile makulayı etkilediğinde görme keskinliği daha düşük olarak görülmektedir (68).

2.13. Ambliyopi ve Kapama Tedavisi

Refraksiyon kusuru ve gözde kayma ambliyopi oluşumu için risk faktörleridir (70). RB hastalarında altta yatan sebep öncelikli olarak tümör olması nedeniyle organik ambliyopi olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda aynı zamanda anizometri nedeniyle fonksiyonel ambliyopi de katkıda bulunmaktadır (71). RB

hastalarında RB'den etkilenen gözler ve kontralateral normal gözlerde yüksek oranda ambliyojenik refraktif risk faktörleri bildirilmektedir (72).

Organik retina patolojilerinde hastaların ambliyopi tedavisinden fayda gördüğü gösterilmiştir (73). Ambliyopi tedavisi sonrasında foveal tümörlü çocuklarda görsel iyileşmeyi bildiren çalışmalar da olmuştur. Çocuklarda görme keskinliğinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve sikloplejik refraksiyon yapılması, gerekirse gözlük verilmelidir. Gözler arasında 0,2 logMAR'dan daha büyük görme keskinliği farkı olduğuna dair kanıt varsa, kapama tedavisi başlatılmalıdır (74).

Bu hastalarda altta yatan organik hastalığın düzeltilmesi, uygun refraksiyonun reçete edilmesi, ambliyopik olmayan göz için kapama/penalizasyon tedavisinin uygulanması gerekmektedir (75).

2.14. Şaşılık

RB hastalarının %20'nin tanı bulgusu şaşılık oluşturmaktadır. Şaşılık RB hastaların başarılı bir konservatif tedaviyi takiben yaygın olarak görülmektedir. Hastaların büyük kısmında genelde ekzotropya görülmektedir. Başvuru sırasında fovea tutulumu şaşılık için önemli bir risk faktörüdür (76).

2.15. Katarakt

RB'li çocuklarda katarakt, tümöre sekonder lens travması, merceğe dokunan retina dekolmanı, TGF- β 'ye ikincil biyokimyasal değişiklikler, radyoterapiye maruz kalma, intraarteriyel kemoterapiye bağlı vasküler değişiklikler, intravitreal kemoterapi sırasında lens travması veya kemoterapötik ajanların sitotoksik etkisi ile gelişebilmektedir (77–79).

RB'de katarakt medyayı opaklaştırdığı ve tümörün görüntülenmesinde ve izlenmesinde zorluğa neden olduğu için tedavisi önem arz etmektedir. Tedavi edilen RB'de katarakt cerrahisinin endikasyonu sadece görme rehabilitasyonu değil, aynı zamanda tümörün net bir şekilde görüntülenmesi ve böylece uygun tedavinin planlanmasıdır.

RB'lı hastalarda katarakt cerrahisi, %55 gözde görme kurtarma ve %90 gözde glob kurtarma ile güvenlidir. Ekstraoküler tümör yayılımı riski olmakla birlikte nadirdir (%3) (80).

2.13. Rehabilitasyon

Sağkalım oranı artışı ve göz kurtarılma oranının artması ile hastaların rehabilitasyonu gündeme gelmektedir. Rehabilitasyon olarak hastaların iyi gören gözlerine koruyucu gözlük, refraksiyon kusurlarının düzeltilmesi, ambliyopi tedavisi, şaşılık ameliyatı, katarakt ameliyatı uygulanabilmektedir. RB hastalarının rehabilitasyon tedavi programını belirlerken hem çocuk hem de aile için zor olabilen aktif tedavi görmekte oldukları ve kanser hastaları oldukları göz önünde bulundurulmalıdır (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM.

3.1. Araştırma Yeri ve Örneklemi

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Eylül 2019 ile Ocak 2022 tarihleri arasında retinoblastom tanısı ile tarafımızca muayene edilen 47 hastanın bilgileri dahil edilmiştir. Oküler onkoloji ve Şaşılık birimleri tarafından takip edilen 47 RB hastasının 56 hasta ve 19 sağlıklı gözü dahil edilmiştir. Araştırma retrospektif olarak tasarlanmıştır.

3.2. Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri:

1. RB hastalığına sahip olunması
2. Hastalığın son 6 ayda remisyonda olması
3. HÜTF Oküler Onkoloji ve Şaşılık birimleri tarafından rehabilitasyon programında takip ediliyor olması
4. RB hastalığının tanı ve takibine imkân veren rutin oftalmolojik ve ortoptik muayenelerinin düzenli olarak yapılmış olması
5. 20 yaş altında olması
6. Hastaların aileleri/18 yaş üzeri hastalar için kendileri tarafından klinik bilgilerin araştırmada kullanılmasına izin verilmiş olmasıdır.

Hariç tutulma kriterleri:

1. Görme keskinliğini etkileyen serebral patoloji olması
2. Takip sırasında aktivasyon gelişmesi
3. 20 yaş üzerinde olması
4. Ailenin/18 yaş üzeri hastalar için kendisinin klinik bilgilerin araştırmada kullanılmasına izin vermemesi.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Demografik Bilgiler, Oftalmolojik Muayene ve Tedavi

Çalışmada kullanılacak veriler Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nın arşiv dosyalarındaki "Retinoblastom hastalarının rehabilitasyon takip formu"ndan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi medikal bilgi sistemi Nucleus (Monad Yazılım ve Danışmanlık, Türkiye) sisteminden geriye dönük taranarak elde edilmiştir.

Hasta bilgilerini toplamak amacıyla hasta tarama formu oluşturulmuştur. Oluşturulan form ile demografik olarak; hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, ailede retinoblastom öyküsü not edilmiştir. Hastada ilk olarak hangi bulgunun farkedildiği ve kaç aylıkken tanı konulduğu anamnez notundan öğrenilmiştir.

Hastalık tutulumu unilateral veya bilateral, hastaların enükleasyon olup olmadığı, monoküler veya binoküler olduğu not edilmiştir.

Hastaların tanı anında tümör sınıflandırılması kaydedilmiştir. Retinoblastom klinik evrelendirmesi için 'Uluslararası Retinoblastoma Sınıflandırması (International Classification of Retinoblastoma- ICRB) Los Angeles türev kullanılmıştır.

Hastalara uygulanan tedaviler dosyalardan öğrenilmiştir. Hastanın sistemik kemoterapi alıp almadığı ve kaç kür uygulandığı, intravitreal veya intraarteriyel kemoterapi uygulanma durumu ve sayısı dosyalardan not edilmiştir.

Ayrıca hastaların telefon bilgilerine ulaşıp eksik bilgiler aileler aranarak tamamlanmıştır.

Hastaların görme keskinliği düzeyi dosyalarından kaydedilmiştir. Hastaların görmeleri genel olarak Snellen eşeli ile bakılmış olup, bazı hastalarda LEA eşeli ile bakılmıştır. Görme keskinliği düzeyi kantitatif olmayan yöntemlerle de bakılmış olması üzerine tüm görme keksinlikleri istatistiksel analizlerde kolaylık sağlamak amacıyla logMAR eşdeğerlerine çevrilmiştir Bunun için Schulze-Bonsels ve ark. 2006 ve Lange ve ark. 2009 tarafından kantitatif olmayan değerlerin LogMar çeviri

önerileri örnek alınmıştır (82,83). Hastaların görme keskinliğinin çevirisinde kullanılan değerler tablo 3.1. de yer almaktadır.

Tablo 3.1 Snellen LogMAR çeviri tablosu

Snellen	LogMAR
1.0	0
0.9	0.05
0.8	0.1
0.7	0.15
0.6	0.2
0.5	0.3
0.4	0.4
0.3	0.5
0.2	0.7
0.15	0.8
0.1	1
0.05	1.3
Parmak sayımı (PS)	1.9
El hareketi (EH)	2.3
Işık hissi var (p+)	2.7
Işık hissi yok (absolü)	3.0

Hastaların ilk ve son görme keskinlikleri arasında 1 sıra artış olması görmede artış olarak kaydedilmiştir.

Renkli görme hastaların dosyalarından kaydedilmiştir. Hastaların kayıtlarında görme keskinliği uygun olan hastalara muayene sıralarında İshara kartaları ile RG bakılmış olup, görme keskinliği düşük olan bazı hastalarda makroskopik olarak kırmızı, yeşil ve mavi renklere baktırılarak kayıtlar alınmıştır.

Hastaların ortoptik muayene bilgileri, primer pozisyon, kayma tipi, kayma mevcut olduğu durumlarda Krimsky testine göre derecesi dosyalarından kaydedilmiştir.

Enükleasyon ameliyatı olmayan hastaların kapama tedavisi kaç saat uyguladığı bakılmıştır.

Kapama tedavisi önerilen hastaların rehabilitasyon kapsamında takip süreleri kaydedilmiştir.

Hastaların OKT görüntülerinde santral makula kalınlığı ölçülmüştür.

Daha önce fundus fotoğrafı cihazında çekilmiş olan fotoğraflarında Visupac Viewer (FF450, Carl Zeiss Meditec) görüntüleme programında tümör alanı cihazda kitlenin sınırlarından tam geçilerek mm² olarak ve kitlenin en geniş çapı mm olarak tarafımızca ölçülmüştür. Multiple odak olan hastalarda en büyük ve arka kutup yerleşimli tümörün ölçüsü alınmıştır. Kitle yerleşimi arkuat yerleşimli olanlar için temporal, nazal, inferior, superior ve arkuat dışı yerleşimli olanlar perifer olarak not edilmiştir. Kitlenin foveaya en yakın sınırı ile foveola arasında mesafe fundus foto görüntüsü üzerinden ölçülüp kaydedilmiştir. Aynı işlem kitlenin optik diske yakın sınırı için yapılmıştır. Arkuat dışı yerleşimli tümörlerin ölçümlerin aynı görüntüde olmaması üzerine perifer yerleşimli tümörlerin bu ölçümleri alınamamıştır.

Hastaların en son kontrol muayenelerindeki görme keskinliği düzeyi, dinamik retinoskopileri kaydedilmiştir.

Bunların dışında unilateral RB hastaların doğal gözlerinin refraksiyon kusuru, görme keskinliği derecesi, dinamik retinoskopileri kaydedilmiştir.

Hastalara uygulanan tedavilerin ne kadar fayda sağladığı refraksiyon düzeltilmesi ve kapama tedavisi ile görme keskinliğinde değişiklik durumu alınan verilere dayanarak analiz edilmiştir.

Çalışmada aşağıdaki veriler kaydedilmiştir:

1. Cinsiyet
2. Yaş (yıl)
3. Tanı yaşı (ay)
4. Tanıdan rehabilitasyon programına alınma zamanına kadar geçen süre (yıl)
5. Lateralite (unilateral veya bilateral)
6. Aile öyküsü (birinci veya ikinci derece akrabalarda retinoblastom varlığı)
7. Tanı anında her bir gözün Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasına göre belirlenen grubu (A, B, C, D, E şeklinde kaydedilmiştir)
8. Alınan intravenöz kemoterapi (İVK) kürü sayısı
9. Her bir göz için alınan intraarteriyel kemoterapi (İAK) kürü sayısı

10. Her bir göz için yapılan intravitreal kemoterapi (İVitK) sayısı
11. Hastaların refraksiyon değerleri (sferik, silindirik ve silindirik değer in aksı şeklinde kaydedilmiştir)
12. Sferik eşdeğer (SE) hesaplanarak kaydedilmiştir
13. Fundus fotoğraflarından arka kutup yerleşimli en büyük tümör odağının kapladığı alan, en geniş çapı, foveaya ve diske kadar olan mesafe ölçülmüştür
14. Tümör yerleşimi (nazal, temporal, superior, inferior, perifer)
15. Odak sayı
16. Tümörün regresyon paterni (tip I-IV)
17. OKT görüntülemelerinden santral makula kalınlıkları
18. Renkli görme
19. Primer pozisyon
20. Krimsky testi değerleri
21. Dinamik retinoskopi bilgileri
22. Kapama tedavi günlük ortalama uygulama süresi (saat)
23. Takip süresi (rehabilitasyon programı kapsamında ilk muayenesinden son kontrol muayeneye kadar geçen süre ay olarak kaydedilmiştir).
24. Ek hastalıklar

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package Social Sciences) 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Nicel veriler aritmetik ortalama (\bar{X}), standart sapma (SS), ortanca, minimum ve maksimum değer ile değerlendirilirken nitel verileri sayı ve yüzdeler ile değerlendirilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek amacıyla kolmogrov smirrov ve shapiro wilk testi uygulanmıştır. Bu test sonucunda iki bağımsız grup karşılaştırmalarında, normal dağılım gösteren verilerde bağımsız örneklem t testi

göstermeyen verilerde mann whitney u testi kullanılmıştır. Üç ve üzeri grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren verilerde varyans analizi göstermeyen verilerde kruskal wallis testi kullanılmıştır. Üç ve üzeri grup arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı bulunan değişkenler için uygulanan Post hoc analizlerde bonferroni veya conover-ıman testi kullanılmıştır. Nitel verilerin karşılaştırılmasında pearson ki kare testi veya fisher exact test kullanılmıştır. Nicel veriler arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmadaki analizlere 47 hastanın 75 gözü dahil edilmiştir. Bunlardan 56 RB ve 19 doğal göz ayrı analiz edilmiştir. Çalışma sırasında hastalardan biri aktivasyon görülmesi sebebiyle enükleasyon yapılmıştır.

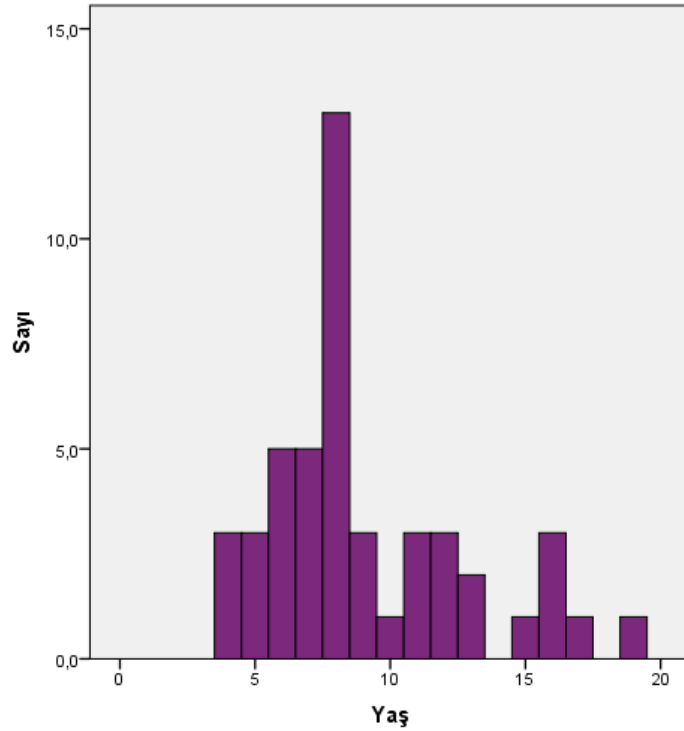
4.1. Demografik Bilgiler

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri açısından dağılımı tablo 4.1. de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 27 (%57,4)'si erkek 20 (%42,6)'si kadın hastadır.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri

		Tüm olgular (n:47)	
		$\bar{X} \pm SD$	Ortanca (Min-Maks)
Cinsiyet, n (%)	Erkek		27 (57,4%)
	Kadın		20 (42,6%)
Yaş, yıl		9,09±3,67	8 (4-19)
Tanı yaşı, ay		14,43±16,63	8 (1-66)
Aile öyküsü, n (%)	Yok		41 (87,2%)
	Var		6 (12,8%)

Hastaların yaşları 4 ile 19 yıl arasında değişmekte olup ortanca değeri 8 yaş ortalaması 9,09±3,67 yıldır (Şekil 4.1). Hastaların tanı yaşları 1 ile 66 ay arasında değişmekte olup ortanca değeri 8 ay ortalaması 14,43±16,63 aydır. Tanı yaşı ortalaması unilateral hastalar için 23,1±19,4 ay, bilateral hastalar için 7,92±10,9 aydır.



Şekil 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların aile öyküsü açısından dağılımı tablo 4.2. de verilmiştir. 47 hastadan 6 (%12,8) hastada aile öyküsü mevcuttu. 4 hastada birinci derece akraba (2 hastanın babası, 1 hastanın kardeşi, 1 hastanın annesi), 2 hastanın ikinci derece akrabasına (kuzen) RB teşhisi konulmuştur. Aile öyküsü olan 5 hastada bilateral, 1 hastada unilateral RB tespit edilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların aile öyküsüne ait veriler.

Aile Öyküsü	N	%
Yok	41	87,2
Var	6	12,8
Toplam	47	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların lateralite açısından dağılımı tablo 4.3. de verilmiştir. Hastaların 26'sı bilateral RB ve 1'i trilateral RB tanısı almıştır. Bu hastalardan 16'sının bir gözü enükleasyon uygulanmış olması üzerine sonraki analizlerde monoküler değerlendirilmiştir. 19 hasta unilateral RB tanısı almıştır.

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör lateralitesine ait verileri.

Lateralite	N	%
Bilateral	26	55,3
Unilateral	20	42,6
Trilateral	1	2,1
Toplam	47	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı bulguları açısından dağılımı tablo 4.4 de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 31 (%66,0)'inin tanı bulgusu lökokori, 11 (%23,4)'inin şaşılık, (%2,1)'inin kapakta ödem ve 2 (%4,3)'sinin eş zamanlı şaşılık ve lökokori'dir. 2(%4,3) hastanın tanısı muayene sırasında konulmuştur. İki hastadan biri prematüre retinopatisi muayenesi sırasında, diğeri rutin göz muayenesi sırasında tanı almıştır. Tanı anında başvuru bulgusu değerlendirildiğinde en sık lökokori, ikinci sırada şaşılıktır.

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anında bulgularına ait veriler.

Tanı Bulguları	N	%
Lökokori	31	66,0
Şaşılık	11	23,4
Rutin muayene	2	4,3
Kapakta ödem	1	2,1
Şaşılık ve lökokori	2	4,3
Toplam	47	100,0

Hastalarda izlem sırasında görülen ek hastalıklar ve malformasyonlar: 1 hastada osteosarkom, 1 hastada pineoblastom, 1 hastada pineal kist, 1 hastada tireoglossal kist, 1 hastada hidronefroz, 2 hastada epilepsi ve 2 hastada astım.

4.2 Binoküler Değerlendirilen Hastaların Muayene Bilgileri

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortooptik muayenesi sırasında primer pozisyonları açısından dağılımı tablo 4.5. de verilmiştir. Hastalarda 24 (%77,4) ekzotropeya, 3 (%9,7) hastada ezotropeya görülmüştür. 4 (%12,9) hastanın ortotropik

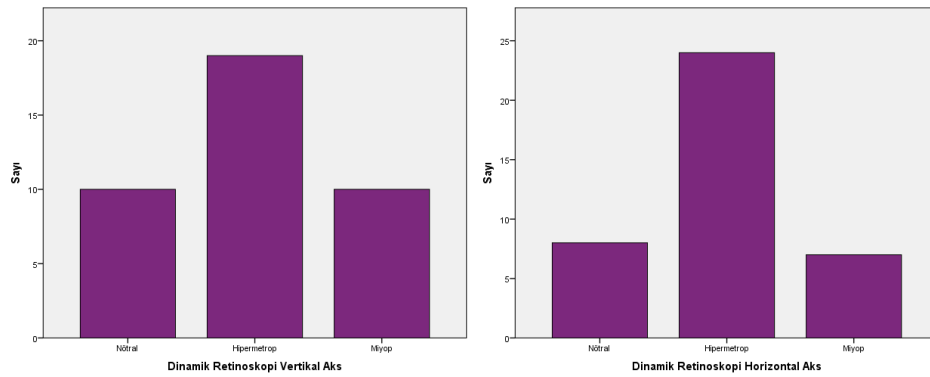
olduğu tespit edilmiştir. Enükleasyon öyküsü olmayan hastaların primer pozisyonu değerlendirildiğinde genel olarak ekzotropanya daha sık görülmektedir.

Ortotropik olan 4 hasta unilateral RB teşhisi almıştır. Ortotropik olan 3 (%75) hastada anizotropi olmadığı tespit edilmiştir. 1 (%25) hastanın anizotropisi olduğu, fakat muayene sırasında düzeltilmemiş görme keskinliğinin bilateral 0,15 düzeyinde eşit olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen hastaların primer pozisyonuna ait veriler.

Primer Pozisyon	N	%
Ortotropik	4	12,9
Ekzotropanya	24	77,4
Ezotropanya	3	9,7
Toplam	31	100,0

56 göz içerisinde 5 göz psödo-fak olması ve 12 göze ait dinamik retinoskopi bilgisi olmaması sebebiyle 39 göz akomodasyonu değerlendirilmiştir. Dinamik retinoskopi yapılan hastaların (n=39) vertikal akslarına bakıldığında 10 (%25,6) nötral, 10 (%25,6) miyop ve 19 (%48,8) hipermetrop refle olarak değerlendirilmiştir. Buradan hastaların büyük kısmının akomodasyon yapamadığı görülmektedir.



Şekil 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk muayenede dinamik retinoskopi bilgileri.

Hastaların (n=28) RG değerlendirildiğinde 12 hastanın renkli görmesi tam olduğu, 3 hastanın renkli görmesi 9-11/12 olduğu, 10 hastanın RG normal sınırlar altında olduğu görülmüştür. 2 hasta tüm görüntüleri siyah-beyaz gördüğünü

bildirmiştir. İshihara kartaları ile renkli görme değerlendirilemeyen hastaların genel olarak kırmızı rengi daha kolay gördüğü, mavi ve yeşil renklerde daha çok zorlandığı tespit edilmiştir.

Enükleasyon öyküsü olmayan hastalara 2-12 saat kapama tedavisi önerilmiştir. Hastaların 8'i kapama tedavisi uygulamamıştır. 6 hasta 1 saat veya altında kapama tedavisi uygulamış, 11 hasta 2-4 saat kapama uygulamış ve 3 hasta 6-12 saat kapama tedavisi uygulamıştır. 19 hastadan 16 hasta tek göz olması sebebiyle, 1 hastanın absölu olması ve 2 hastanın 2 göz arasında görme keskinliği simetrik olması sebebiyle kapama tedavisi önerilmemiştir.

Tablo 4.6. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama kapama süreleri.

Kapama Süresi (Saat)	N	%
Uygulamamıştır	8	17,0
0,5-1,0	6	12,8
2,0-4,0	11	23,5
6,0-12,0	3	6,4
Total	28	59,6
Önerilmemiştir	19	40,4
Toplam	47	100,0

Hastaların rehabilitasyon programında ortalama takip süresi 12 ay olmuştur. 6 ay takip edilen 8 hasta olmuştur, 7-12 ay 12 hasta, 13-24 8 hasta ve 24 ay üzeri takip edilen 2 hasta olmuştur.

Tablo 4.7. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süreleri.

Takip Süresi (Ay)	N
≤6	8
7-12	12
13-24	8
>24	2
Toplam	30

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı rehabilitasyon arası, kapama ve takip süreleri açısından dağılımı tablo 4.8. de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı rehab süresi 1 ile 17 arasında değişmekte olup ortanca değeri 6 tanı rehabilitasyon arası süre ortalaması $6,54 \pm 3,59$ 'dur. Çalışmaya dahil edilen hastaların kapama süresi 0 ile 12 arasında değişmekte olup ortanca değeri 1,5 kapama süresi ortalaması $2,11 \pm 2,63$ 'dür. Çalışmaya dahil edilen hastaların takip süreside 6 ile 30 arasında değişmekte olup ortanca değeri 12 takip süresi ortalaması $12,27 \pm 6,60$ 'dır.

Tablo 4.8. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı rehabilitasyon arası, kapama ve takip süreleri

	$\bar{X} \pm SD$	Ortanca (Min-Maks)
Tanı rehabilitasyon arası süre	$6,54 \pm 3,59$	6 (1 -17)
Kapama süresi	$2,11 \pm 2,63$	1,5 (0-12)
Takip süresi	$12,27 \pm 6,60$	12 (6 -30)

Çalışmaya dahil edilen hastaların Krimsky test sonuçları, sferik anizometri, silindrik anizometri, az gören gözlerin ilk ve son görme keskinliği değerleri tablo 4.9. da verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların Krimsky testi değerleri 0 ile 45 arasında değişmekte olup ortanca değeri 25, ortalaması $24,90 \pm 14,94$ 'dur. Anizometri Sferik değerleri 0 ile 11,75 arasında değişmekte olup ortanca değeri 1,75, ortalaması $3,15 \pm 3,56$ 'dur. Anizometri silindrik değerleri 0 ile 3,75 arasında değişmekte olup ortanca değeri 0,75, ortalaması $0,94 \pm 0,86$ 'dur. Az gören gözlerin ilk görme keskinliği değerleri logMAR 0,3 ile 3 arasında değişmekte olup ortanca değeri 1,90, ortalaması $1,84 \pm 0,72$ 'dur. Az gören gözlerin son görme keskinliği değerleri logMAR 0,2 ile 3 arasında değişmekte olup ortanca değeri 1,90, ortalaması $1,59 \pm 0,76$ 'dur.

Tablo 4.9. Çalışmaya dahil edilen hastaların Krimsky, sferik anizometri, silindrik anizometri, az gören gözlerin ilk ve son görme keskinliği değerleri

	$\bar{X} \pm SD$	Ortanca (Min-Maks)
Krimsky	$24,90 \pm 14,94$	25(0-45)
Anizometri sferik	$3,15 \pm 3,56$	1,75(0-11,75)
Anizometri silindrik	$0,94 \pm 0,86$	0,75(0-3,75)
GK İlk	$1,84 \pm 0,72$	1,90(0,3-3)
GK Son	$1,59 \pm 0,76$	1,90(0,2-3)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 17 (%54,8)inde görme artışı bulunmaktadır (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Çalışmaya dahil edilen hastaların görme keskinliğinde artış olan hasta oranı

Tüm olgular (n:47)		n	(%)
Görme	Yok	14	(45,2%)
Keskinliğinde Artış	Var	17	(54,8%)

Çalışmaya dahil edilen hastaların görme artışına göre yaş, tanı yaşı, tanı rehabilitasyon arası süresi, kapama süresi ve takip süresi karşılaştırma sonuçları tablo 4.11 de verilmiştir. Sonuçlara göre görme artışı olan hastalarda kapama süresi ($p<0,001$) ve takip süresi ($p:0,002$) görme artış olmayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir

Tablo 4.11. Çalışmaya dahil edilen hastaların görme artışına göre yaş, tanı yaşı, tanı rehabilitasyon arası süre, kapama süresi ve takip süresi karşılaştırma sonuçları

	Görme Artış (n:31)		p
	Monoküler Hastalar Dışlanmış		
	Var (n:17)	Yok (n:14)	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Yaş	8,24±2,66	9,00±4,56	0,830
Tanı yaşı	18,29±19,03	19,36±19,60	0,799
Tanı rehabilitasyon arası süre	5,59±2,43	6,36±4,58	0,860
Kapama süre	3,32±2,74	0,23±0,41	<0,001
Takip süre	15,12±7,17	8,54±3,20	0,002

Mann Whitney testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların görme artışına göre yaş grupları açısından karşılaştırma sonuçları tablo 4.12. de verilmiştir. Sonuçlara göre görme artışına göre yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.12. Çalışmaya dahil edilen hastaların görme artışına göre yaş gruplar açısından karşılaştırma sonuçlar

	Görme Artış (n:31)				p
	Monoküler Hastalar Hariç				
	Var (n:17)		Yok (n:14)		
	n	(%)	n	(%)	
1-7 yaş	5	(29,4%)	7	(50,0%)	0,058
8-15 yaş	12	(70,6%)	5	(35,7%)	
16-19 yaş	-		2	(14,3%)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların görme artışına göre lateralite açısından karşılaştırma sonuçlar tablo 4.13 de verilmiştir. Sonuçlara göre görme artışına göre lateralite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.13. Çalışmaya dahil edilen hastaların görme artışına göre lateralite açısından karşılaştırma sonuçları

Lateralite	Görme Artış (n:31)				p
	Monoküler Hastalar Hariç				
	Var (n:17)		Yok (n:14)		
	n	(%)	n	(%)	
Bilateral	7	(41,2%)	5	(35,7%)	0,756
Unilateral	10	(58,8%)	9	(64,3%)	

4.3 Retinoblastom Tutulumu Olan Gözlerin Analizi

Retinoblastom tutulumu olan 56 göz analizine ait veriler aşağıda bulunmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görmede artış oranı, disk, makula özellikleri ve makula tutulumu açısından dağılımı tablo 4.14. de verilmiştir.

Tablo 4.14. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görmede artış oranı, disk, makula ve makula tutulumu açısından dağılımı

	(n:56)	n	(%)
Görmede artış	İlk görme keskinliği tam	5	(8,9%)
	Yok	22	(39,3%)
	Var	29	(51,8%)
Disk	Doğal	45	(80,4%)
	Soluk	10	(17,9%)
	Tümör var	1	(1,8%)
Makula	Doğal	13	(23,2%)
	Min Atrofik	7	(12,5%)
	Atrofik	12	(21,4%)
Makula tutulumu	Tümör var	24	(42,9%)
	Yok	31	(55,4%)
	Var	25	(44,6%)

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin odak sayısı, regresyon paterni, lokalizasyon ve koryoretinal atrofi açısından dağılımı tablo 4.15. de verilmiştir.

Tablo 4.15. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin odak, regresyon tip, lokalizasyon ve koryoretinal atrofi açısından dağılımı

	(n:56)	n	(%)
Odak sayısı	Bilgi yok	11	19,6%
	Tek	31	55,4%
	Çok sayıda	14	25,0%
Regresyon paterni	Bilgi yok	11	19,6%
	Tip 1	21	37,5%
	Tip 2	11	19,6%
	Tip 3	8	14,3%
	Tip 4	5	8,9%
Lokalizasyon	Bilgi yok	4	7,1%
	Nazal	9	16,1%
	Temporal	28	50,0%
	Superior	2	3,6%
	İnferior	2	3,6%
	Perifer	10	17,9%
	Disk üzerinde	1	1,8%
Koryoretinal atrofi	Yok	4	9,8%
	Diffüz	25	61,0%
	Fokal	12	29,3%

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin tabloda yer alan sayısal değişkenler açısından sonuçlar tablo 4.16. da verilmiştir.

Tablo 4.16. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin tabloda yer alan sayısal değişkenler açısından ortalamaları

(n:56)	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
İVitK	1,11±1,97	0(0-8)
İAK	1,39±1,65	1(0-9)
İVK	6,02±5,23	6(0-25)
Görme keskinliği (ilk)	1,37±0,91	1,3(0-3)
Görme keskinliği (son)	1,16±0,89	1,3(0-3)
Santral makula kalınlığı	270,52±86,29	258(110-618)
Odak sayısı	1,45±0,79	1(1-4)
Tümör boyutu	38,56±16,80	35,37(11,35-74,65)
Tümör çapı	8,06±2,45	8,46(0-11,71)
Diske kadar mesafe	2,07±1,92	1,82(0-8,22)
Foveolaya kadar mesafe	3,72±2,73	2,71 (0,52-8,82)
Aks	92,79±48,56	90(0-180)
Sferik eşdeğer	0,05±3,79	0,05(-11,50-11,25)

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görme keskinliği ilk ve son sonuçları açısından dağılımı Tablo 4.17. de verilmiştir. RB hastalarının %66,1'inin son görme keskinliği $\geq 0,05$ ($\log\text{MAR} \leq 1,3$) olarak tespit edilmiştir. LogMAR'a göre ilk görme keskinliği ortalama değerleri 1,37±0,91, son görme keskinliği ortalama değerleri 1,16±0,89 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.17. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görme keskinliği ilk ve son sonuçları açısından dağılımı

	(n:56)	n	(%)
Görme keskinliği (ilk)	absolü	1	(1,8%)
	p+	7	(12,5%)
	EH	5	(8,9%)
	50 smPS	3	(5,4%)
	1 MPS	5	(8,9%)
	2 MPS	2	(3,6%)
	4 MPS	1	(1,8%)
	0,05-1,0	32	(57,2%)
Görme keskinliği (son)	absolü	1	(1,8%)
	p+	3	(5,4%)
	EH	5	(8,9%)
	50 smPS	6	(10,8%)
	1 MPS	1	(1,8%)
	2 MPS	2	(3,6%)
	4 MPS	1	(1,8%)
	0,05-1,0	37	(66,1%)

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin makula tutulumuna göre logMAR görme keskinliği değerleri tablo 4.18 de verilmiştir.

LogMAR'a göre makula tutulumu olan hastalarda ilk görme keskinliği ortalama değerleri $1,8 \pm 0,6$, son görme keskinliği ortalama değerleri $1,6 \pm 0,6$ olarak saptanmıştır. Makula tutulumu olmayan hastalarda ilk görme keskinliği ortalama değerleri $1,0 \pm 0,96$, son görme keskinliği ortalama değerleri $0,8 \pm 0,93$ olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.18. Makula tutulumu olan ve olmayan hastaların LogMAR'a göre ortalama görme keskinlikleri.

Makula Tutulumu	Görme Keskinliği (İlk)	Görme Keskinliği (Son)
Yok (n=31)	$1,0 \pm 0,96$	$0,8 \pm 0,93$
Var (n=25)	$1,8 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,6$

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin tümör lateralite, grup, aile öyküsü ve enükleasyon durumuna göre görme keskinliği açısından karşılaştırma sonuçları tablo 4.19. da verilmiştir.

Sonuçlara göre tümör lateralitesine göre görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Görme keskinliği değeri unilateral olanlarda bilateral olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0,006).

Görme keskinliği gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir. Grup B ile grup D olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0,022).

Tablo 4.19. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin tümör lateralite, grup, aile öyküsü ve enükleasyon durumuna göre görme keskinliği açısından karşılaştırma sonuçları

		Görme Keskinliği		
		$\bar{X} \pm SD$	Ortanca (Min-Maks)	p
Lateralite	Bilateral	0,94±0,84	0,80 (0-2,70)	0,006
	Unilateral	1,61±0,84	1,90 (0,20-3,00)	
Grup	A	0,68±1,35	0 (0-2,70)	0,022^{B-D}
	B	0,46±0,60	0,10(0-1,30)	
	C	1,21±0,78	1,30(0,05-2,70)	
	D	1,42±0,87	1,30(0,20-3,00)	
Aile öyküsü	Yok	1,18±0,89	1,30(0-3,00)	0,613
	Var	1,05±0,90	1,30(0-2,30)	
Enükleasyon	Yok	1,29±0,88	1,30(0-3,00)	0,182
	Sağ	0,82±0,95	0,40(0-2,70)	
	Sol	0,80±0,74	0,80(0-1,90)	

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görmede artış, disk, makula, makula tutulumu ve odak durumuna göre görme keskinliği açısından karşılaştırma sonuçları tablo 4.20. de verilmiştir.

Sonuçlara göre makula özellikleri ve makula tutulumuna göre görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Görme keskinliği makula doğal olanlarda atrofik ve tutulum olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:<0,001).

Görme keskinliği makula tutulumu olanlarda makula tutulumu olmayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0,001).

Tablo 4.20. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görmede artış, disk, makula, makula tutulumu ve odak durumuna göre görme keskinliği açısından karşılaştırma sonuçları

		Görme Keskinliği		p
		$\bar{X} \pm SD$	Ortanca (Min-Maks)	
Görmede Artış	Yok	1,68±0,80	1,90(0,10-3,00)	0,003
	Var	0,96±0,76	0,70(0-2,30)	
Disk	Doğal	1,04±0,86	0,80(0-2,70)	0,057
	Soluk	1,66±0,93	1,90(0,20-3,00)	
Makula	Doğal ^a	0,12±0,22	0,05(0-0,80)	<0,001^{a-c, a-d}
	Min Atrofik ^b	1,14±0,78	1,30(0,20-2,30)	
	Atrofik ^c	1,53±1,05	1,45(0,20-3,00)	
	Tutulum ^d	1,55±0,58	1,60(0,40-2,70)	
Makula Tutulumu	Yok	0,81±0,93	0,40(0-3,00)	0,001
	Var	1,59±0,61	1,90(0,40-2,70)	
Odak	Tek	1,15±0,84	1,30(0-3,00)	0,202
	Multiple	0,81±0,73	0,70(0-1,90)	

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin regresyon paterni, lokalizasyon ve koryoretinal atrofi durumuna göre görme keskinliği açısından karşılaştırma sonuçları tablo 4.21. de verilmiştir.

Sonuçlara göre regresyon paterni, lokalizasyon ve koryoretinal atrofi durumuna göre görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Lokalizasyonda disk grubu veri yetersizliği sebebiyle analize dahil edilmemiştir.

Görme keskinliği değeri regresyon tip I olanlarda regresyon tip II hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0,021).

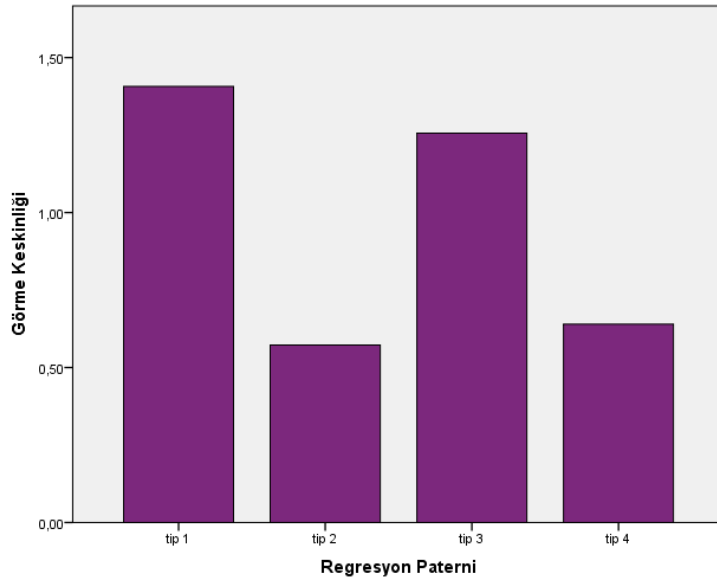
Görme keskinliği değeri lokalizasyon temporal olanlarda inferior ve perifer olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0,006).

Görme keskinliği değeri koryoretinal atrofi diffüz olanlarda olmayan ve fokal olan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:<0,001).

Tablo 4.21. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin regresyon tipi, lokalizasyon ve koryoretinal atrofi durumuna göre görme keskinliği açısından karşılaştırma sonuçları

		Görme Keskinliği		p
		$\bar{X} \pm SD$	Ortanca (Min-Maks)	
Regresyon paterni	Tip I	1,41±0,77 ^a	1,30(0,05-3,00)	0,021^{a-b}
	Tip II	0,57±0,61 ^b	0,40(0-1,90)	
	Tip III	1,26±0,77 ^c	1,30(0,05-2,30)	
	Tip IV	0,64±0,97 ^d	0,20(0-2,30)	
Lokalizasyon	Nazal	0,66±0,97 ^a	0,40(0-3,00)	0,006^{b-d, b-c}
	Temporal	1,55±0,71 ^b	1,60(0-2,70)	
	Superior	1,40±1,27 ^c	1,40(0,50-2,30)	
	İnferior	0,35±0,21 ^d	0,35(0,20-0,50)	
	Perifer	0,59±0,93 ^e	0,15(0-2,30)	
Koryoretinal atrofi	Yok	0,08±0,10 ^a	0,05(0-0,20)	<0,001^{a-b, b-c}
	Diffüz	1,50±0,68 ^b	1,30(0,20-3,00)	
	Fokal	0,72±0,72 ^c	0,55(0-1,90)	

Regresyon paternlerine göre görme keskinliğine (Şekil 4.3.) bakıldığında tip II ve tip IV hastaların daha iyi görme keskinliği olduğu görülmektedir.



Şekil 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların regresyon paternlerine göre görme keskinliği.

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görme keskinliği ile yaş, tanı yaşı, İVitK, İAK, İVK, MK, odak sayısı, tümör boyutu, tümör çapı, disk mesafe, fovea mesafe, aks, SE, sferik ve silindirik arasında uygulanan spearman korelasyon analizi sonuçları tablo 4.22. de verilmiştir.

Sonuçlara göre görme keskinliği ile İVM arasında pozitif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:-0,349, p:0,008).

Görme keskinliği ile santral MK arasında negatif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:-0,334, p:0,031).

Görme keskinliği ile foveaya kadar mesafe arasında negatif yönlü orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:-0,588, p:0,001).

Görme keskinliği ile yaş, tanı yaşı, İAK, İVK, odak sayısı, tümör boyutu, tümör çapı, disk mesafe, SE, sferik ve silindirik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (r:0,058, p:>0,05).

Tablo 4.22. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görme keskinliği ile yaş, tanı yaşı, İVM, İAK, İVK, MK, odak sayısı, tümör boyutu, tümör çapı, SE, sferik ve silindirik değerler arasında uygulanan korelasyon analizi sonuçları

		Görme Keskinliği
Yaş, yıl	r	-0,013
	p	0,923
	n	56
Tanı Yaşı, ay	r	0,258
	p	0,055
	n	56
İVM	r	0,349**
	p	0,008
	n	56
İAC	r	0,111
	p	0,416
	n	56
KT	r	-0,064
	p	0,637
	n	56

Tablo 4.22. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin görme keskinliği ile yaş, tanı yaşı, İVM, İAK, İVK, MK, odak sayısı, tümör boyutu, tümör çapı, SE, sferik ve silindirik değerler arasında uygulanan korelasyon analizi sonuçları (Devamı)

MK	r	-0,334*
	p	0,031
	n	42
Odak sayısı	r	-0,150
	p	0,332
	n	44
Tümör boyutu	r	0,215
	p	0,254
	n	30
Tümör çapı	r	0,328
	p	0,082
	n	29
Disk mesafe	r	-0,048
	p	0,806
	n	29
Fovea mesafe	r	-0,588*
	p	0,001
	n	29
SE	r	-0,267
	p	0,059
	n	51
Sferik	r	-0,270
	p	0,053
	n	52
Silindirik	r	0,113
	p	0,428
	n	51

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin SE ile aldığı tedaviler arasında uygulanan korelasyon analizi sonuçları tablo 4.23. de verilmiştir. Sonuçlara göre SE ile İVM arasında negatif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:-0,314, p:0,025).

SE ile İAC arasında negatif yönlü düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır (r:-0,332, p:0,017).

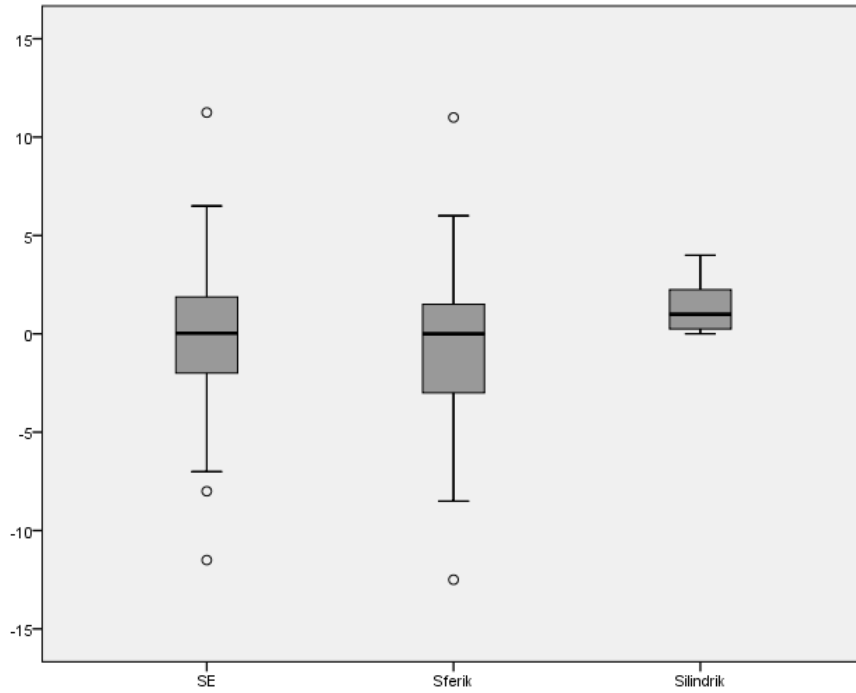
Bu ilişkinin ilaç etkisiyle oluşan koryoretinal atrofiye bağlı miyopiye doğru sferik eşdeğerin değiştiğine bağlı olduğu düşünülmektedir.

SE ile KT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (r:0,058, p:>0,05).

Tablo 4.23. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin SE ile aldığı tedaviler arasında uygulanan korelasyon analizi sonuçları.

		SE
İVM	r	-0,314
	p	0,025
	n	51
İAC	r	-0,332
	p	0,017
	n	51
KT	r	0,058
	p	0,687
	n	51

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin retinoblastom gözlerin SE, sferik ve silindirik değerlerinin dağılımlarını gösteren diagram Şekil 4.4. de verilmiştir.



Şekil 4.4. Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin SE, sferik ve silindirik değerlerinin dağılımlarını gösteren diagram

Çalışmaya dahil edilen retinoblastom gözlerin sferik ve silindirik refraksiyon değerleri tablo 4.24 de verilmiştir.

Tablo 4.24. Çalışmaya dahil edilmiş hastaların refraksiyon değerlerinin dağılımı.

	Hipermetropi	Miyopi	Astigmatizm
≥1	19	22	28
≥2	9	20	16
≥3	7	14	6
≥5	4	5	-

Tablo 4.25. Çalışmaya dahil edilen RB gözlere ait veriler

H	C	Yaş	L	Yön	Göz	GK (ilk)	GK (son)	Grup	RP	FM	Sferik	Silindirik
1	K	9	U	Sol	Rb	0,15	0,6	D	1		0	2
1	K	9	U	Sağ	Doğal	0,15	0,9	Doğal			-4	0,5
2	E	8	B	Sağ	Rb	0,6	1	B	2	2,1	-0,75	1,25
2	E	8	B	Sol	Rb	0,05	0,2	C	2	3,23	-0,5	0,75
3	E	15	B	Sağ	Rb	0,6	0,9	B	3	0,43	0	2,25
3	E	15	B	Sol	Rb	1 MPS	0,05	D	1	1,95	1,75	2,75
4	E	8	B	Sağ	Rb	0,5 MPS	0,5 MPS	D	1	0,94	1,5	1,5
4	E	8	B	Sol	Rb	0,4	0,6	D	4		3,5	2,25
5	E	8	B	Sol	Rb	4 MPS	4 MPS	C	1	1,21	-2,75	0
6	E	9	B	Sağ	Rb	0,3	0,3	B	2		0	0
6	E	9	B	Sol	Rb	EH	2 MPS	D	1	1,89	2,5	0,5
7	E	12	B	Sol	Rb	0,3	0,4	D	2	0	-6	3,5
8	K	6	B	Sağ	Rb	0,03	0,03	C	1	1,28	-3,5	3
9	E	11	B	Sağ	Rb	0,15	0,15	D	3	1,15	0,05	0
10	K	16	B	Sağ	Rb	0,1	0,15					
11	E	5	U	Sol	Rb	absolü	absolü	D	1		-3	2
11	E	5	U	Sağ	Doğal			Doğal			5	2
12	K	10	U	Sağ	Rb	2 MPS	2 MPS	D	3	5,57	1	1
12	K	10	U	Sol	Doğal	1	1	Doğal			1,25	0,25
13	E	8	U	Sol	Rb	p+	EH	C	4		-3,5	0
13	E	8	U	Sağ	Doğal	1	1	Doğal			0,25	0,25
14	K	6	U	Sağ	Rb	1 MPS	0,05	B	3	1,82	1,25	0
14	K	6	U	Sol	Doğal	1	1	Doğal			0,75	0,25
15	E	5	B	Sol	Rb	0,3	0,6	D	2		-1,5	4
16	K	8	B	Sol	Rb	p+	p+	A			-2,5	3,5

H= Hasta, C= Cinsiyet, L=Lateralite, RP=Regresyon Paterni, FM=Fovea Mesafesi

Tablo 4.25. Çalışmaya dahil edilen RB gözlere ait veriler (devamı)

H	C	Yaş	L	Yön	Göz	GK (ilk)	GK (son)	Grup	RP	FM	Sferik	Silindrik
17	K	11	U	Sağ	Rb	EH	0,5 MPS	C	1	1,95	-2,75	2,75
17	K	11	U	Sol	Doğal	0,8	1	Doğal			0,25	0,25
18	E	8	U	Sol	Rb	1 MPS	0,05	C	1	3,15	5	1
18	E	8	U	Sağ	Doğal	1	1	Doğal			1	0
19	E	5	B	Sol	Rb	0,8	0,8	B	2		0	0
19	E	5	B	Sağ	Rb	0,1	0,1	C	1		0,5	0,25
20	E	7	U	Sağ	Rb	2 MPS	0,05	D	1	0	2	1,5
20	E	7	U	Sol	Doğal	0,9	1	Doğal			0,25	0,25
21	E	4	B	Sağ	Rb	0,4	0,4	C			3	1,5
21	E	4	B	Sol	Rb	0,5 MPS	0,5 MPS	C			4	2,5
22	E	11	U	Sağ	Rb	EH	0,5 MPS	D			11	0,5
22	E	11	U	Sol	Doğal	1	1	Doğal			0,25	
23	E	8	B	Sağ	Rb	0,05	0,05	C	2	0,53	-3,25	0,25
23	E	8	B	Sol	Rb	0,05	0,1	C	2	0,6	-3,25	0,25
24	E	19	U	Sol	Rb	1 MPS	1 MPS		2	0	-2	0
24	E	19	U	Sağ	Doğal	1	1	Doğal			-1,25	1,25
25	K	17	B	Sağ	Rb	0,05	0,05	C	3	3,64	5	2,25
25	K	17	B	Sol	Rb	0,05	0,05	D	1	1,52	-3,5	2,75
26	E	12	U	Sol	Rb	0,15	0,2	D	4		-2,25	0,25
26	E	12	U	Sağ	Doğal	0,3	1	Doğal			-2,5	0
27	E	8	U	Sol	Rb	p+	EH	C			-8	2
27	E	8	U	Sağ	Doğal	1	1	Doğal			0,25	0,5
28	K	8	U	Sağ	Rb	0,1	0,3	D	3		1	0,5
28	K	8	U	Sol	Doğal	1	1	Doğal			-0,5	0
29	E	16	B	Sağ	Rb	1 MPS	0,05	B	1	2,22	6	1
30	E	16	B	Sağ	Rb	1	1					
31	K	6	U	Sol	Rb	EH	EH	D	1	0	-5,5	0,5
31	K	6	U	Sağ	Doğal	1	1	Doğal			0,25	0,25
32	E	9	B	Sol	Rb	0,3	0,8	C	1		-3,25	2,5
33	K	8	B	Sol	Rb	0,9	0,9	C	1		0,5	
34	K	7	B	Sağ	Rb	0,2	0,4	C				
34	K	7	B	Sol	Rb	p+	p+	C				
35	K	13	U	Sağ	Rb	0,5 MPS	0,5 MPS		3	5,87	-12,5	2
35	K	13	U	Sol	Doğal	1	1	Doğal			-0,75	0,25
36	K	4	B	Sağ	Rb	0,6	1	A	4		1,5	0

H= Hasta, C= Cinsiyet, L=Lateralite, RP=Regresyon Paterni, FM=Fovea Mesafesi

Tablo 4.25. Çalışmaya dahil edilen RB gözlere ait veriler (devamı)

H	C	Yaş	L	Yön	Göz	GK (ilk)	GK (son)	Grup	RP	FM	Sferik	Silindrik
36	K	4	B	Sol	Rb	p+	0,5 MPS	D	1	3,02	1,75	0,25
37	E	8	B	Sol	Rb	1	1	B		0,6	1,5	0
37	E	8	B	Sağ	Rb	p+	EH	D	1		-8,5	1
38	K	13	B	Sol	Rb	0,05	0,05	C	1	1,74	-3	3,25
39	K	7	U	Sol	Rb	0,05	0,2	C	1	2,1	1,5	1
39	K	7	U	Sağ	Doğal	1	1	Doğal			1,5	0
40	E	8	B	Sol	Rb	1	1	Doğal			-1,5	4
40	E	8	B	Sağ	Rb	p+	p+	D			-1,5	1,5
41	E	4	U	Sol	Rb	0,5	0,6	C	2		-0,5	1
41	E	4	U	Sağ	Doğal	0,6	0,8	Doğal			-1,5	0,5
42	E	12	B	Sol	Rb	0,05	0,2	C	1	8,22	-3	3,25
43	K	6	U	Sağ	Rb	EH	EH	D	3		-2,75	1,25
43	K	6	U	Sol	Doğal	1	1	Doğal			1,5	0,25
44	K	6	B	Sağ	Rb	1	1	A	4		0,25	0,5
45	K	8	B	Sol	Rb	1	1	A	2	3,44	1,5	0,25

H= Hasta, C= Cinsiyet, L=Lateralite, RP=Regresyon Paterni, FM=Fovea Mesafesi

4.4 Sağlıklı Gözlerin Analizi

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 19 sağlıklı göze ait veriler aşağıda bulunmaktadır.

19 unilateral RB hastanın sağlıklı gözlerine ait bilgiler analiz edildi. 19 hastadan: 14/19 (%74) hastanın görme keskinliği ilk muayenede 1,0 düzeyindeydi, 5/19 (%26) hastada görme keskinliği <1,0 düzeyinde tespit edilmiştir. Görme keskinliği <1,0 olan hastalara ait veriler tabloda gösterilmiştir.

Genel popülasyonda olduğu gibi RB hastalarının sağlıklı gözlerinde de miyopi tespit edildiği görülmüştür. Bu hastalardan 3 hastanın $\geq 1,00$ miyopi olduğu, 1 hastanın $\geq 3,00$ miyopisi olduğu görüldü.

Hastaların rehabilitasyon programına alınmadan önce gözlük kullanmadığı öğrenilmiştir. Bir hasta ilk muayenede görme keskinliği 0,9 düzeyinde olup maturasyonu tamamlanması üzerine son kontrol muayenesinde 1,0 düzeyinde tespit

edilmiştir. Bir hastada +1,00 düzeyinde astigmatizm tespit edilmiştir. 4 hastaya gözlük reçete edilmiştir.

Bu verilere dayanarak RB hastalarının sağlıklı gözlerinde refraksiyon kusuru görüldüğü ve muayeneleri ihmal edildiği saptanmıştır.

Sağlıklı gözlerin (n=14) rekli görmesi değerlendirildiğinde 13 hastanın 12/12 ve 1 hastada 1/12 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen doğal gözlerin, santral MK, sferik, silindirik ve SE değerleri ortalaması, ortanca, minimum değer ve maksimum değerleri tablo 4.25. de verilmiştir.

Tablo 4.25. Çalışmaya dahil edilen doğal gözlerin İVK, santral MK, sferik, silindirik ve SE değerleri

	$\bar{X} \pm SD$	Ortanca (Min-Maks)
İVK	2,68±3,64	0 (0-9)
MK	253,53±26,87	251 (205-336)
Sferik	0,04±1,86	0,25 (-4-5)
Silindirik	0,64±0,98	0,25 (0-4)
SE	0,34±1,93	0,50 (-3,75-6)

Çalışmaya dahil edilen doğal gözlerin görme keskinliği ilk ve son değerlerinin ortalaması, ortanca, minimum değer ve maksimum değerleri tablo 4.26 da verilmiştir.

Tablo 4.26. Çalışmaya dahil edilen doğal gözlerin görme keskinliği ve logMar ilk ve son değerleri

	$\bar{X} \pm SD$	Ortanca (Min-Maks)
Görme Keskinliği İlk	0,87±0,26	1 (0,15-1,00)
Görme Keskinliği Son	0,98±0,05	1 (0,80-1,00)
Görme Keskinliği İlk (logMAR)	0,09±0,22	0 (0-0,80)
Görme Keskinliği Son (log Mar)	0,01±0,03	0 (0-0,10)

Çalışmaya dahil edilen doğal gözlerin kemoterapi alma durumuna göre makula kalınlığı açısından karşılaştırma sonuçları tablo 4.27.de verilmiştir. Sonuçlara göre İVK alma durumuna göre makula kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.27. Çalışmaya dahil edilen doğal gözlerin kemoterapi alma durumuna göre santral makula kalınlığı açısından karşılaştırma sonuçları

	Kemoterapi		p
	Almamış (n:11)	Almış (n:8)	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
SMK	245,82±22,42	264,13±30,28	0,310

Çalışmaya dahil edilen doğal gözlerin arasında refraksiyon kusuru olan hastalara ait veriler 4.28. de verilmiştir.

Tablo 4.28. Görme keskinliği tam olmayan sağlıklı gözlere ait veriler.

	Görme Keskinliği (İlk)	Görme keskinliği (Son)	Sferik	Silindrik	SE	Yaş
1	0,15	0,9	-4,00	0,50	-3,75	9
2	0,3	1,0	-2,50	0	-2,50	12
3	0,6	0,8	-1,50	0,50	-1,25	4
4	0,8	1,0	0,25	1,00	0,75	11
5	0,9	1,0	0,50	0,25	0,625	7

5. TARTIŞMA

Son yıllarda RB hastalarının sağkalım oranları artmıştır. Bununla yanı sıra yeni tedavi yöntemlerinin uygulamaya geçmesi ile göz kurtarıma oranlarında da belirgin artış gözlemlenmiştir. Her ne kadar öncelik hastanın hayatını kurtarmak olsa da tedavi başarıları ile artık RB hastalarının görme fonksiyonunun korunması gündeme gelmiştir. Bu nedenle hastaların görme rehabilitasyonu günümüzde önem arz etmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın 56 RB gözü analiz edilmiştir. LogMAR'a göre ilk görme keskinliği ortalama değerleri $1,37 \pm 0,91$, son görme keskinliği ortalama değerleri $1,16 \pm 0,89$ olarak değerlendirilmiştir. Makula tutulumu olan hastalarda ilk görme keskinliği ortalama değerleri $1,8 \pm 0,6$, son görme keskinliği ortalama değerleri $1,6 \pm 0,6$ olarak saptanmıştır. Makula tutulumu olmayan hastalarda ilk görme keskinliği ortalama değerleri $1,0 \pm 0,96$, son görme keskinliği ortalama değerleri $0,8 \pm 0,93$ olarak tespit edilmiştir.

İnhof ve ark. yaptığı çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun (%88,2) 20/20–20/40 (logMAR 0-0,3) görme keskinliğine ulaştığı gösterilmiştir. Bu hastaların %91'nin grup A/B olduğu dikkate alınmalıdır (63).

Soliman ve ark. yaptığı çalışmada makula tutulumu olan hastalarda görme keskinliği ortalama 0,88 logMAR, makula tutulumu olmayan hastalar için 0,3 logMAR olarak bildirilmiştir (84).

Desjardins ve ark. yaptığı çalışmada görme keskinliği 10 vakada 20/200'den az (logMAR 1,0), 4 vakada 20/200 ile 20/40 arasında (logMAR 1,0 ile 0,3 arası) ve 23 vakada 20/40'a (logMAR 0,3) eşit veya daha iyi olarak bildirmiştir. Ortalama görme keskinliği 20/32 (logMAR 0,2) olarak bulunmuştur (64).

Kim ve ark. çalışmalarında kemoterapi artı lokal tedaviler ile tedavi edilen hastaların nihai görme keskinliğinin %61,5'inin 20/200 (logMAR 1,0) veya daha iyi ve %53,8'inin görme keskinliği 20/50 (logMAR 0,4) veya daha iyi olduğunu bildirmiştir (85).

Literatüre bakıldığında bazı yayınlarda hastaların ortalama görme keskinliklerinin daha iyi olduğu görülse de bunun hasta popülasyonunun daha iyi prognozlu gruplardan oluştuğuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda makula tutulumunun ve atrofisinin görme keskinliğini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Tümör ile fovea arasında mesafe ile görme keskinliği arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Rb hastalarının görme keskinliği değerlendirilen birçok çalışmada, görme düzeyini etkileyen ana faktör olarak makula tutulumu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda foveaya kadar olan mesafe ile görme keskinliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Demirci ve ark. yaptığı çalışmada makula tutulumu olan ve olmayan hastaların görme keskinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada makula tutulumunun görme keskinliği prognozunu etkileyen en önemli etken olduğu gösterilmiştir (86).

Makula tutulumu görme keskinliği prognozunu etkileyen önemli faktör olsa da bazı yayınlarda makula tutulumu olan hastaların iyi görme sonuçları da tespit edilmiştir. Lam ve ark. tarafından makula tutulumu olan hastalarda 20/20 görme keskinliğine ulaşabilen hastalar bildirilmiştir (87).

Hall ve ark. tümör yerleşimi ile görsel sonuç arasında güçlü bir ilişki olduğunu saptamışlar; bununla birlikte, makula tutulumu olan gözlerin tedavi sonrası (foveanın 1.5 disk çapı içindeki bir tümör olarak tanımlanan) %33'ünün keskinliğinin 20/40 (logMAR 0,3) veya daha iyi değerlere ulaştığını bildirmişler (67).

Scheffler ve ark. kemoterapi ve foveaya lazer ablasyonu ile tedavi edilen makula tutulumu olan retinoblastom hastalarının %57'sinin görme keskinliğinin 20/80 (logMAR 0,6) veya daha iyi olduğunu bildirmiştir (66).

Çalışmamızda tanı yaşı 1-66 ay olarak, ortalama 14 ay şeklinde görülmüştür. Bu unilateral hastalar için $23,1 \pm 19,4$ ay, bilateral hastalar için $7,92 \pm 10,9$ ay olmuştur. Bizim çalışmamızda tanı yaşı ile görme keskinliği arasında anlamlı ilişki çıkmamıştır ($p=0,055$).

Literatüre bakıldığında tanı yaşının prognoz açısından önemli olduğu görülmektedir. Çocuğun tanı yaşının tedaviden sonra görülen regresyon patern tipi ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Tip IV patern daha genç yaşla

ilişkilendirildiğinden ve tip IV regresyon paterninin daha iyi görsel prognoz ile ilişkili olması sebebiyle görsel sonuç daha erken tanı yaşı olan hastalarda daha iyidir (57). İmhof ve ark. tarafından erken tanı yaşının tümöre erken müdahale ve makula tutulumu az olması sebebiyle görsel sonuçların iyi olması açısından önemli olduğunu göstermiştir (63).

Bizim çalışmamızda tip II regresyon paternine sahip hastaların tip I regresyon paternine göre daha iyi görme keskinliği sonuçları olduğu tespit edilmiştir. Bunun dışında tip II ve tip IV regresyon paternlerinde ortalama görme keskinlikleri diğer iki tipe göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak tip I ve tip III tümörlerin kalsifikasyon içerdiği göz önünde bulundurularak kalsifikasyonun görme keskinliği düzeyine olumsuz etkisi düşünülmektedir. Bunun dışında benzer şekilde çalışmamızda tip IV regresyon paterni genelde perifer yerleşimli tümörlerde tespit edilmiştir.

İmhof ve ark., Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda tip IV regresyon paterninde görme keskinliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (63,85). Bu çalışmalarda tip IV regresyon paterni gösteren tümörlerin foveal tutulumu daha az sıklıkta olduğu ve arka kutupta daha küçük alanda yer alma eğiliminde oldukları gösterilmiştir. İyi görsel sonuçların buna bağlı olduğu düşünülmüştür. Munier ve ark. tarafından yapılan çalışmada juxtafoveolar tümörlerde regresyon paterninin görsel sonuçla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (88).

Çalışmamızda tümörün başvuru anında Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasına göre evresinin görme keskinliği prognozu açısından önemli olduğu tespit edilmiştir. Fakat komplikasyon gelişimi öngörülemediğinden bazen beklenmedik sonuçlar görülebilmektedir. Çalışmamızda grup A hastalarından birinde İAK sonrası oftalmik arter tıkanıklığı geliştiği ve görme keskinliğinin ışık hissi düzeyinde olduğu görülmüştür.

Literatüre bakıldığında başvuru anında tümörün sınıflandırılması ve evresinin, sistemik kemoterapi sonrası uzun vadeli görsel sonuçları etkileyen prognostik faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir. A/B/C grupları tümörleri için D/E tümörlerine göre kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği için görsel sonuçların daha iyi olduğu düşünülmektedir.

İmhof ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %91 grup A/B ve %9 grup C/E olan hastaların görme keskinliği 73.5% gözde 20/20–20/40 (logMAR 0-0,3), 26.5% gözde \leq 20/100-absolü (0,7-absolü) olarak tespit edilmiştir (63). Bu A/B grubunun görme prognozunun iyi olduğunu göstermektedir. Batra ve ark. retinoblastomun görme düzeyine olumsuz etkisi açısından grup C ve D'nin anlamlı olduğunu bulmuştur (89).

Bizim çalışmamızda tümörün temporal yerleşimi olumsuz etkilerken, perifer ve inferior yerleşimli tümörlerin daha iyi görsel sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir. Odak sayısı, tümör boyutu ve çapı ile bir ilişki saptanmamıştır.

Genel olarak diğer çalışmalarda tümör yerleşiminin görme keskinliğini etkilediği bildirilmiştir. Bu özellikle makulaya kadar olan mesafeyi etkilemektedir. Hall ve ark. görme keskinliğinin tümörün yerleşimi ile ilişkili olmasına rağmen buna dayanarak görsel sonuç her zaman kolayca tahmin edilemeyeceğini bildirmiştir (67).

Literatüre bakıldığında tümör özelliklerine bağlı görme prognozuna ait farklı fikirler bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda küçük tümörlerin daha iyi görsel sonuçlar gösterse de diğer çalışmalarda tümör boyutu ile görme keskinliği arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Odak sayıları ile ilgili benzer şekilde farklı fikirler bildirilmiştir. Weiss ve ark. görece küçük tümörlerin daha iyi görme keskinliği olduğunu göstermiştir (90). Desjardins ve ark. tümör boyutu ile anlamlı fark görmemiştir, fakat tümör yerleşimi ile görme keskinliği arasında korelasyon bulmuştur (91). Buckley ve ark. büyük makula tutulumu olan ve multiple odağı olan bazı hastalarda şaşkıncı iyi görsel fonksiyon elde edildiği bildirmiştir (92). Narang ve ark. tümör odak sayısının fazla olma durumunda kitlenin boyutunun daha küçük olduğunu ve görme keskinliği sonuçlarının daha iyi olduğunu bildirmiştir (65).

Bizim çalışmamızda OKT bakılmış olan hastaların (n=42) santral makula kalınlığı ortalama 270 ± 86 μ m olarak ölçülmüştür. OKT değerleri ile görme keskinliği arasında zayıf korelasyon bulunmuştur. Literatüre bakıldığında OKT yapılmış çalışmalarda görme keskinliği ile ilişki bulunmamıştır. Batra ve ark. yaptığı çalışmada ortalama santral makula kalınlığı 232 μ m (aralık, 138–254 μ m) olarak bildirilmiştir. İyi veya kötü gören gözlerde foveal kalınlıkta fark saptanmamıştır (89).

Çalışmamızda hastalara uygulanan tedavilerin görme keskinliği üzerine etkisi araştırılmıştır. İVK ile RB gözlerin görme keskinliği ve MT arasında korelasyon saptanmamıştır. Hastaların doğal gözlerinin makula kalınlığı ve görme keskinliği ile İVK arasında korelasyon saptanmamıştır.

Brennan ve ark. İVK sonrası görme düzeyinin iyi olduğunu ve görmeyi tehdit eden komplikasyonların gelişmediğini bildirmiştir. Sadece eş zamanlı sistemik topotekan ve periorbital karboplatin enjeksiyonu uygulanan hastalarda periorbital enflamasyon ve fibrozis tespit edilmiştir (93).

Bizim çalışmamızda İAK seans sayıları ile görme keskinliği arasında korelasyon bulunmamıştır. İAK tedavi alan toplam 35 hastadan 2 hastada İAK sonrası görme keskinliğinde belirgin azalmaya sebep olan komplikasyon olarak oftalmik arter tıkanıklığı geliştiği tespit edilmiştir.

Tsimpida ve ark. yaptığı çalışmada 5/12 (%42) hastada İAK sonrası ağır görme kaybı geliştiği bildirilmiştir. Görme kaybı nedenleri arasında bir gözde yaygın retina dekolmanı, iki gözde yaygın koroid iskemisi ve iki gözde sektörel koroid iskemisini içeren foveola yer almıştır (94). Reddy ve ark. tarafından İAK sonrası hastaların görme keskinliğinde belirgin kayıp tespit edilmediği bildirilmiştir ve gelişecek komplikasyonları hasta yaşına göre doz ayarlanarak engellenebileceği bildirilmiştir (43). Shields ve ark. tarafından İAK sonrası 4/17 hastada oftalmik arter tıkanıklığı tespit edilmiştir (95).

Munier ve ark. görme keskinliği değerlendirilmesi için uygun 10 göz arasında, makula etkilenmiş olan 4 gözde görme keskinliğini 0.012-0.2 ve etkilenmemiş 6 gözde görme keskinliğini 0.05-0.63 şeklinde bildirmişler (96).

Çalışmamızda İVitK uygulan göz sayı 21 olmuştur. Uygulanan seans sayı 1-8 olmuştur. İVM uygulanan 21 hastadan 2 hasta grup B, diğer hastalar grup C/D olmuştur. Yapılan analizlerde İVitK sayıları ile görme keskinliği arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bunun hastaların daha ileri evrede İVitK ihtiyacı olması ve İVitK sonrası gelişen yaygın koryoretianl atrofiye bağlı olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalara dayanarak İvitK tümör yayılım riskinin çok küçük olduğunu ve bunun güvenliği artırılmış enjeksiyon teknikleri kullanılarak daha da azaltılabileceğini öne sürmüştür. Ancak retina dekolmanı, retina ve koroid toksisitesi

gibi diğerkomplikasyonlar kalıcı görme kaybına neden olabilir ve enükleasyon gerektirebilir. İntravitreal kemoterapinin gelişmesiyle göz kurtarma oranları artsa da, görme keskinliği sonuçları kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir (97). Bugüne kadar yayınlanan çoğu, hastalık kontrolü ve göz kurtarmaya odaklanmıştır; bu nedenle intravitreal tedavinin görme fonksiyonu üzerindeki etkisi daha araştırılmalıdır.

Kapama tedavisi önerilen 31 hastadan 17'sinde görme keskinliğinde artış tespit edilmiştir. Çalışmamızda kapama süreleri 0,5-12 saat, ortalama kapama süresi $2,1\pm 2,9$ olarak tespit edilmiştir. Takip süreleri 6-30 ay, ortalama hastaların takip süresi 12 ay olmuştur. Hastaların görmede artış ile kapama süresi ve takip süresi arasında güçlü korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Watt ve ark. kapama tedavisi uygulanan hastalarda makula tutulumu olsa da görme keskinliğinde artış olduğunu bildirmiştir. Bu hastalarda ortalama kapama süreleri 0,5-4 saat olmuştur. Kapama süresi ile görmede artış arasında ilişki bulunmamıştır (74). Pacheco ve ark. makula tutulumu olan bir hasta üzerinde görme keskinliğinin 6 ay uygulanan 2-4 saat kapama tedavisi sonrası arttığını bildirmiştir (98).

Yapılan çalışmalar bu hastaların kapama tedavisinden fayda gördüğünü göstermektedir. Fakat bu hastaların ortalama kapama sürelerinin diğerkomplikasyon tedavisi alan hastalardan farklı olarak belirgin görme kaybı olması ve günlük hayatlarını olumsuz etkileri üzerine kısıtlı saat olarak uygulanabilmektedir.

Çalışmamızda takip süresi ile görme keskinliğinde artış arasında korelasyon bulunmuştur. Buna dayanarak hastaların ortalama takip sürelerinin daha uzun takip sürecinde hastalarda daha iyi sonuçlar elde edilebileceğine düşündürmektedir.

Teşhis konulduğu zamandan rehabilitasyona başlandığı zaman arasındaki yıl farkına bakılınca ortalama $6,5\pm 3,4$ yıl olmuştur. Görme keskinliğinde artış ile korelasyon bulunmamıştır. Fakat verilere dayanarak hastaların geç rehabilitasyon programına alındığı dikkat çekmektedir.

Enükleasyon uygulanmış hastaların primer pozisyonu değerlendirildiğinde genel olarak ekzotropyanın daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Hastalarda 24 (%77,4) ekzotropya, 3 (%9,7) hastada ezotropya görülmüştür. Literatüre bakıldığında ekzotropya daha sık olduğu bildirilmiştir (76).

Refraksiyon değerleri analizinde 14 gözde $\geq 3,00$ miyopi, 7 gözde $\geq 3,00$ hipermetropi ve 16 gözde $\geq 2,0$ astigmatizm saptanmıştır, 17 (%54,8) hastada anizometri tespit edilmiştir.

Villegas ve ark. 17 (%28) hastada sferik eşdeğeri ≥ 3 D olan hipermetropi, tüm gözlerin %32'sinde ≥ 1.5 D refraktif astigmatizma mevcut olduğunu saptamıştır. 9 (%38) hastada ≥ 2 D anizometri vardı. 15 (%63) hastada ≥ 1 D anizometri tespit etmiştir (72).

Hastaların dinamik retinoskopileri değerlendirildiğinde vertikal akslarına bakıldığında 10 (%25,6) nötral, 10 (%25,6) miyop ve 19 (%48,8) hipermetrop refle olarak değerlendirilmiştir. Bu bilgilere dayanarak hastaların büyük kısmının akomodasyon yapamadığı görülmektedir. RB hastalarında akomodasyona dair bilgiye literatürde ulaşılamamıştır. Hastaların akomodasyon bilgileri gözlük reçete edildiğinde dikkate alınarak uygun hastalarda gerekli durumda bifokal gözlükler tercih edilmelidir.

Hastaların (n=28) İshihara kartları renkli görme değerlendirildiğinde 12 hastanın renkli görmesi tam olduğu, 3 hastanın renkli görmesi 9-11/12 olduğu, 10 hastanın renkli görmesinde bozukluk olduğu görülmüştür. İki hasta tüm görüntüleri siyah-beyaz gördüğünü bildirmiştir. İshihara kartları ile renkli görme değerlendirilemeyen hastaların genel olarak kırmızı rengi daha kolay seçtiği, mavi ve yeşil renklerde zorlandığı tespit edilmiştir.

Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda RB hastalarında renkli görme normal sınırlar içinde olduğu bildirilmiştir. Batra ve ark. 45 gözde İshihara kartaları ile renkli görme değerlendirmiştir ve tüm hastalarada normal sınırlarda olduğunu tespit etmiştir. Bunun çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda optik sinirde tutulum olmamasına bağlı olduğu öne sürülmüştür (89).

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif olması, hastaların görme keskinliklerinin farklı eşellerle değerlendirilmiş olması, elektorfiyolojik testlerin yapılmamış olması, hasta sayılarının az olması, hastaların tedavi uyumunun test edilememesi, hastaların takiplere düzenli gelmemiş olması sıralanabilir.

6. SONUÇ

RB gelişen tedavi yöntemleri ile artık tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bununla beraber göz kurtarılma oranları da modern tedavi yöntemleri ile yüksek rakamlara ulaşmaktadır. Bu nedenle artık görme düzeyinin korunması ve hastaların görme rehabilitasyonu önem arz etmektedir. Çalışma sonuçlarına dayanarak hastaların rehabilitasyonuna geç başlanmaktadır, hastaların refraksiyon muayeneleri sağlıklı gözleri dahil olmakla eksik yapılmaktadır. Bu nedenle tümör kontrolü sağlanınca hastaların en erken zamanda rehabilitasyon programına alınmasına dikkate edilmesi önemlidir.

Uygulanan kemoterapilerden görme keskinliği üzerine olumsuz etkisi İvitK için bulunmuştur, İAK sonucu gelişen ağır görme kaybına neden olan komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunun dışında İvitK ve İAK refraksiyon değerlerini etkilediği saptanmıştır. İVK görme keskinliği ve refraksiyon değerleri üzerine etkisi bulunmamıştır.

Tümör özelliklerine bakıldığında tümör lokalizasyonu ile korelasyon bulunmuşken, tümör boyutu, tümör çapı, odak sayısı ile bir korelasyon bulunmamıştır.

Foveaya kadar olan mesafe, makula tutulumu görme prognozu açısından önemli olduğu tespit edilmiştir. Makula tutulumu RB hastalarında görme prognozunu etkileyen ana faktörlerden biridir. Fakat makula tutulumu olan hastaların görme keskinliğinin yüksek olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastaların tanı anında “Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması” evrelerinin görme prognozunu etkilediği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda regresyon paterni ile görme keskinliği arasında korelasyon bulunmuştur.

OKT ile ölçülen santral makula kalınlığı ile görme keskinliği arasında zayıf korelasyon saptanmıştır. Uygulanan İVK kür sayıları ile santral makula kalınlığı arasında ilişki bulunmamıştır.

Makula tutulumu olmayan ve makulada belirgin organik değişikler tespit edilmemiş RB hastalarında refraksiyon kusuru veya anizotropik değişikliklere bağlı görme azlığı tespit edilmiştir. RB hastalarının refraksiyon kusuru düzeltilerek görme keskinliğinde artış görülebilmektedir.

RB hastalarında şaşılık yüksek oranda görülmüştür ve genellikle ekzotropya şeklinde tespit edilmiştir.

Hastaların dinamik retinoskopileri değerlendirildiğinde hastaların büyük bir kısmının akomodasyonunun olmadığı görülmüştür.

Hastaların kapama sürelerinin ambliyopi tedavisi açısından önemli olduğu ve tedavi uyumunun görme keskinliğini yüksek oranda etkilediği gözlemlenmiştir.

Hastaların program kapsamında takip sürelerinin de görme keskinliğini etkilediği saptanmıştır.

Bunlara istinaden daha uzun süre takip ve daha iyi tedavi uyumu ile bu hastalarda güzel sonuçlara ulaşılabilir. Organik patolojileri olan hastaların ambliyopi tedavisinden fayda gördüğü ve bu nedenle tüm retinoblastom hastalarının rehabilitasyon programına alınması gerektiği vurgulanmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, *et al.* Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol.* 2020;**6**:685–95.
2. Nichols KE, Walther S, Chao E, *et al.* Recent advances in retinoblastoma genetic research. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;**20**:351–5.
3. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol.* 2020;**68**:2356–65.
4. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol.* 2009;**93**:21–3.
5. Seregard S, Lundell G, Svedberg H, *et al.* Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: Advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology* 2004;**111**:1228–32.
6. Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol.* 2013;**91**:395–405.
7. Chantada G, Fandiño A, Manzitti J, *et al.* Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child.* 1999;**80**:171–4.
8. Chawla B, Hasan F, Azad R, *et al.* Clinical presentation and survival of retinoblastoma in Indian children. *Br J Ophthalmol.* 2016;**100**:172–8.
9. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, *et al.* The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology* 2006;**113**:2276–80.
10. Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, *et al.* Retinoblastoma. *Lancet* 2012;**379**:1436–46.
11. Dimaras H, Khetan V, Halliday W, *et al.* Loss of RB1 induces non-proliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Hum Mol Genet.* 2008;**17**:1363–72.
12. Zhang J, Benavente CA, McEvoy J, *et al.* A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. *Nature* 2012;**481**:329–34.
13. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;**68**:820–3.
14. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, *et al.* A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986 323:6089 1986;**323**:643–6.
15. Kleinerman RA, Yu CL, Little MP, *et al.* Variation of second cancer risk by family history of retinoblastoma among long-term survivors. *J Clin Oncol.* 2012;**30**:950–7.
16. Xu XL, Fang Y, Lee TC, *et al.* Retinoblastoma Has Properties of a Cone

- Precursor Tumor and Depends Upon Cone-Specific MDM2 Signaling. *Cell* 2009;**137**:1018–31.
- 17 . Kapatai G, Brundler MA, Jenkinson H, *et al.* Gene expression profiling identifies different sub-types of retinoblastoma. *Br J Cancer* 2013 *109*:2 2013;**109**:512–25.
 - 18 . Abramson DH, Frank CM, Susman M, *et al.* Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr.* 1998;**132**:505–8.
 - 19 . Balasubramanya R, Pushker N, Bajaj MS, *et al.* Atypical presentations of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2004;**41**:18–24.
 - 20 . Gündüz K, Müftüoğlu O, Günalp I, *et al.* Metastatic retinoblastoma clinical features, treatment, and prognosis. *Ophthalmology* 2006;**113**:1558–66.
 - 21 . Reese AB, Ellsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1963;**67**:164–72.
 - 22 . TNM8: The updated TNM classification for retinoblastoma. *Community Eye Heal.* 2018;**31**:34.
 - 23 . Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;**17**:257–66.
 - 24 . Shields JA, Leonard BC, Michelson JB, Sarin LK. B-scan ultrasonography in the diagnosis of atypical retinoblastomas. *Can J Ophthalmol.* 1976 Jan;**11**(1):42-51.
 - 25 . Gaillard MC, Houghton S, Stathopoulos C, *et al.* OCT-guided management of subclinical recurrent retinoblastoma. *Ophthalmic Genet.* 2018;**39**:338–43.
 - 26 . Nadiarnykh O, Davidoiu V, Gräfe MGO, *et al.* Phase-based OCT angiography in diagnostic imaging of pediatric retinoblastoma patients: abnormal blood vessels in post-treatment regression patterns. *Biomed Opt Express.* 2019;**10**:2213.
 - 27 . Kim JW, Ngai LK, Sadda S, *et al.* Retcam fluorescein angiography findings in eyes with advanced retinoblastoma. *Br J Ophthalmol.* 2014;**98**:1666–71.
 - 28 . Lim LAS, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, *et al.* Retinoblastoma vascular perfusion and intra-arterial chemotherapy cycle requirements. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2019;**47**:1164–72.
 - 29 . Bianciotto C, Shields CL, Iturralde JC, *et al.* Fluorescein angiographic findings after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmology* 2012;**119**:843–9.
 - 30 . Rodjan F, De Graaf P, Moll AC, *et al.* Brain abnormalities on MR imaging in patients with retinoblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;**31**:1385–9.
 - 31 . De Graaf P, Göricke S, Rodjan F, *et al.* Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol.* 2012;**42**:2–14.
 - 32 . Mirzayev I, Gündüz AK, Biçer Ö, *et al.* The final diagnosis: Retinoblastoma

- or pseudoretinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2021;**58**:161–7.
- 33 . Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, *et al*. Lesions Simulating Retinoblastoma (Pseudoretinoblastoma) in 604 Cases: Results Based on Age at Presentation. *Ophthalmology* 2013;**120**:311–6.
 - 34 . Shields CL, Lally SE, Leahey AM, *et al*. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;**25**:374–85.
 - 35 . Turaka K, Shields CL, Meadows AT, *et al*. Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;**59**:121–5.
 - 36 . Meadows AT, Shields CL, Schouten-Van Meeteren AYN, *et al*. Regarding chemoreduction for retinoblastoma and intracranial neoplasms. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2004;**122**:1570–1.
 - 37 . Shields CL, Bas Z, Tadepalli S, *et al*. Long-term (20-year) real-world outcomes of intravenous chemotherapy (chemoreduction) for retinoblastoma in 964 eyes of 554 patients at a single centre. *Br J Ophthalmol*. 2020;**104**:1548–55.
 - 38 . Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, *et al*. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2011;**129**:1399–406.
 - 39 . Manjandavida F, Stathopoulos C, Zhang J, *et al*. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma - A paradigm change. *Indian J Ophthalmol*. 2019;**67**:740–54.
 - 40 . Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Dalvin LA, *et al*. Ophthalmic Vascular Events After Intra-Arterial Chemotherapy For Retinoblastoma: Real-World Comparison Between Primary and Secondary Treatments. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2019;**39**:2264–72.
 - 41 . Pekacka A. The Role of Intraarterial Chemotherapy in the Management of Retinoblastoma. *J Ophthalmol*. 2020;2020.
 - 42 . Muen WJ, Kingston JE, Robertson F, *et al*. Efficacy and Complications of Super-selective Intra-ophthalmic Artery Melphalan for the Treatment of Refractory Retinoblastoma. *Ophthalmology* 2012;**119**:611–6.
 - 43 . Reddy MA, Naeem Z, Duncan C, *et al*. Reduction of severe visual loss and complications following intra-arterial chemotherapy (IAC) for refractory retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2017;**101**:1704–8.
 - 44 . Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;**21**:203–12.
 - 45 . Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014;**98**:292–7.
 - 46 . Francis JH, Marr BP, Brodie SE, *et al*. Anterior Ocular Toxicity of

- Intravitreal Melphalan for Retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015;**133**:1459–63.
- 47 . Yu MD, Dalvin LA, Welch RJ, *et al.* Precision intravitreal chemotherapy for localized vitreous seeding of retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol.* 2019;**5**:284–9.
 - 48 . Chawla B, Jain A, Seth R, *et al.* Clinical outcome and regression patterns of retinoblastoma treated with systemic chemoreduction and focal therapy: A prospective study. *Indian J Ophthalmol.* 2016;**64**:524–9.
 - 49 . Shields CL, Santos MCM, Diniz W, *et al.* Thermochemotherapy for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;**117**:885–93.
 - 50 . Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol.* 2020;**68**:2356–65.
 - 51 . Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, *et al.* Retinoblastoma: Review of Current Management. *Oncologist.* 2007;**12**:1237–46.
 - 52 . Kaliki S, Shields CL, Shah SU, *et al.* Postenucleation adjuvant chemotherapy with vincristine, etoposide, and carboplatin for the treatment of high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill : 1960)* 2011;**129**:1422–7.
 - 53 . Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, *et al.* Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol.* 2005;**23**:2272–9.
 - 54 . Kim JY, Park Y. Treatment of Retinoblastoma: The Role of External Beam Radiotherapy. *Yonsei Med J.* 2015;**56**:1478–91.
 - 55 . Shields CL, Shields JA, Minelli S, *et al.* Regression of retinoblastoma after plaque radiotherapy. *Am J Ophthalmol.* 1993;**115**:181–7.
 - 56 . Shields CL, Shields JA, Cater J, *et al.* Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2001;**108**:2116–21.
 - 57 . Chawla B, Jain A, Seth R, *et al.* Clinical outcome and regression patterns of retinoblastoma treated with systemic chemoreduction and focal therapy: A prospective study. *Indian J Ophthalmol.* 2016;**64**:524.
 - 58 . Dunphy Eb. The Story Of Retinoblastoma. The Xx Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1964 Oct;**58**:539-52.
 - 59 . Shields CL, Palamar M, Sharma P, *et al.* Retinoblastoma regression patterns following chemoreduction and adjuvant therapy in 557 tumors. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill : 1960)* 2009;**127**:282–90.
 - 60 . Shields CL, Shields JA, Baez K, *et al.* Choroidal invasion of retinoblastoma: Metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol.* 1993;**77**:544–8.
 - 61 . Shields CL, Shields JA, Baez K, *et al.* Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer.* 1994;**73**(3):692-698.
 - 62 . Chantada GL, Dunkel IJ, Antoneli CBG, *et al.* Risk factors for extraocular relapse following enucleation after failure of chemoreduction in

- retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;**49**:256–60.
- 63 . Imhof SM, Moll AC, Schouten-Van Meeteren AYN. Stage of presentation and visual outcome of patients screened for familial retinoblastoma: nationwide registration in the Netherlands. *Br J Ophthalmol*. 2006;**90**:875–8.
 - 64 . Desjardins L, Chefchaoui MC, Lumbroso L, *et al*. Functional results after treatment of retinoblastoma. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002;**6**:108–11.
 - 65 . Narang S, Mashayekhi A, Rudich D, *et al*. Predictors of long-term visual outcome after chemoreduction for management of intraocular retinoblastoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;**40**:736–42.
 - 66 . Scheffler AC, Ciccirelli N, Feuer W, *et al*. 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.
 - 67 . Hall LS, Ceisler E, Abramson DH. Visual outcomes in children with bilateral retinoblastoma. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1999;**3**:138–42.
 - 68 . Warda O, Naeem Z, Roelofs KA, *et al*. Retinoblastoma and vision. *Eye (Lond)*. 2022;**10**:1038.
 - 69 . Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene* 2006;**25**:5341–9.
 - 70 . Magrann I. Amblyopia: etiology, detection, and treatment. *Pediatr Rev*. 1992;**13**:7–14.
 - 71 . Kushner BJ. Functional amblyopia associated with organic ocular disease. *Am J Ophthalmol*. 1981;**91**:39–45.
 - 72 . Villegas VM, Wu SC, Murray TG, *et al*. Prevalence of refractive errors in children with retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2019;**13**:431–5.
 - 73 . Lengyel D, Klainguti G, Mojon DS. [Does amblyopia therapy make sense in eyes with severe organic defects?]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2004;**221**:386–9.
 - 74 . Watts P, Westall C, Colpa L, *et al*. Visual results in children treated for macular retinoblastoma. *Eye*. 2002 *16:1* 2002;**16**:75–80.
 - 75 . Singh AD. Visual results in children treated for retinoblastoma. *Eye (Lond)*. 2002;**16**:115–6.
 - 76 . Fabian ID, Stacey AW, Naeem Z, *et al*. Strabismus in retinoblastoma survivors with long-term follow-up. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018;**22**:276.e1-276.e7.
 - 77 . Suesskind D, Schrader M, Foerster MH, *et al*. Cataract formation: A possible complication of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol*. 2014;**24**:449–53.
 - 78 . Ainsbury EA, Bouffler SD, Dörr W, *et al*. Radiation Cataractogenesis: A Review of Recent Studies. *Radiat Res*. 2009;**172**:1–9.

- 79 . Kase S, Parikh JG, Youssef PN, *et al.* Transforming Growth Factor β in Retinoblastoma-Related Cataract. *Arch Ophthalmol.* 2008;**126**:1539–42.
- 80 . Kaliki S, Maniar A, Kekunnaya R. Cataract surgery in treated retinoblastoma eyes: A study of 29 eyes. *Eur J Ophthalmol.* 2021;**31**:2048–54.
- 81 . Rodriguez-Galindo C, Wilson MW (2010) Retinoblastoma. Springer, p. 127-132
- 82 . Lange C, Feltgen N, Junker B, *et al.* Resolving the clinical acuity categories ‘hand motion’ and ‘counting fingers’ using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;**247**:137–42.
- 83 . Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H, *et al.* Visual acuities ‘hand motion’ and ‘counting fingers’ can be quantified with the freiburg visual acuity test. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;**47**:1236–40.
- 84 . Soliman SE, VandenHoven C, MacKeen LD, *et al.* Optical Coherence Tomography-Guided Decisions in Retinoblastoma Management. *Ophthalmology* 2017;**124**:859–72.
- 85 . Kim JM, Kim JH, Kim SJ, *et al.* Visual prognosis of retinoblastoma in the posterior pole treated with primary chemotherapy plus local treatments. *Korean J Ophthalmol.* 2010;**24**:347–52.
- 86 . Demirci H, Shields CL, Meadows AT, *et al.* Long-term Visual Outcome Following Chemoreduction for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2005;**123**:1525–30.
- 87 . Lam BL, Judisch GF, Sobol WM, *et al.* Visual Prognosis in Macular Retinoblastomas. *Am J Ophthalmol.* 1990;**110**:229–32.
- 88 . Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, *et al.* Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. ‘Alive, with good vision and no comorbidity’. *Prog Retin Eye Res.* 2019;**73**.
- 89 . Batra A, Pushker N, Venkatesh P, *et al.* Long-term visual outcomes in intraocular retinoblastoma with eye preservation. *Clin Transl Oncol.* 2016;**18**:1034–8.
- 90 . Weiss AH, Karr DJ, Kalina RE, *et al.* Visual outcomes of macular retinoblastoma after external beam radiation therapy. *Ophthalmology* 1994;**101**:1244–9.
- 91 . Desjardins L, Chefchaoui MC, Lumbroso L, *et al.* Functional results after treatment of retinoblastoma. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2002;**6**:108–11.
- 92 . Buckley EG, Heath H. Visual acuity after successful treatment of large macular retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1992;**29**:103–6.
- 93 . Brennan RC, Qaddoumi I, Mao S, *et al.* Ocular Salvage and Vision Preservation Using a Topotecan-Based Regimen for Advanced Intraocular Retinoblastoma. *J Clin Oncol.* 2017;**35**:72–7.
- 94 . Tsimpida M, Thompson DA, Liasis A, *et al.* Visual outcomes following

- intraophthalmic artery melphalan for patients with refractory retinoblastoma and age appropriate vision. *Br J Ophthalmol*. 2013;**97**:1464–70.
- 95 . Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, *et al*. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 2, treatment complications. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2011;**129**:1407–15.
 - 96 . Munier FL, Beck-Popovic M, Balmer A, *et al*. Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina*. 2011;**31**:566–73.
 - 97 . Munier FL, Soliman S, Moulin AP, *et al*. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *Br J Ophthalmol*. 2012;**96**:1084–7.
 - 98 . Pacheco RR, Vaidya S, Shields CL. Benefit of Patching Therapy to Minimize Amblyopia After Retinoblastoma Treatment. *Ophthalmol Retin*. 2020;**4**:567.