

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**OPTİK TRAKTUS GLİOMU OLAN HASTALARDA RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI VE  
MAKULA KALINLIKLARI İLE BİRLİKTE GANGLİON HÜCRE KOMPLEKSİNİN OPTİK  
KOHORENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. MUSTAFA HEPOKUR**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. AHMET MURAT SARICI**

**İSTANBUL, 2016**

## ÖNSÖZ

*Bilgi, yardım ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri olan, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum değerli Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Güzin İSKELELİ'ye, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a, Prof. Dr. Nevbahar TAMÇELİK'e, Prof. Dr. Gülipek TİGREL'e, Prof. Dr. Velittin OĞUZ'a, Prof. Dr. Solmaz AKAR'a, Prof. Dr. Emel BAŞAR'a, Prof. Dr. Cengiz ARAS'a, Prof. Dr. Osman Şevki ARSLAN'a, Prof. Dr. Özcan OCAKOĞLU'na, Prof. Dr. M. Akif ÖZDAMAR'a, Prof. Dr. Rengin YILDIRIM'a, Prof. Dr. Sema ARVAS'a, Prof. Dr. Hüseyin YETİK'e, Doç. Dr. Erdoğan CİCİK'e, Doç. Dr. Ahmet Murat SARICI'ya, Uzm. Dr. Didar UÇAR'a, Uzm. Dr. Ceyhun ARICI'ya, Uzm. Dr. Cezmi DOĞAN'a ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.*

*Tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen, asistanlık sürecim boyunca eğitimime büyük katkısı olan değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet Murat SARICI'ya, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, her zaman yanımda olan ve desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Merve Nur HEPOKUR'a, tıp fakültesi öğrenciliğim boyunca eğitimime büyük katkısı olan ve tezimin istatistiğinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Fatih GÖKTAY'a, beni bugünlere getiren aileme ve desteklerini her zaman hissettiğim dostlarıma şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.*

*Saygılarımla*

*Dr. Mustafa HEPOKUR*

*İstanbul-Ağustos 2016*

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
GRAFİKLER.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HASTALAR VE METOD.....	17
BULGULAR ve SONUÇLAR.....	21
TARTIŞMA.....	34
ÖZET.....	38
ABSTRACT.....	39
KAYNAKLAR.....	40

## KISALTMALAR

OYG	Optik Yolak Gliomu
OKT	Optik Kohorens Tomografi
NF-1	Nörofibromatozis Tip 1
GHT	Ganglion Hücre Tabakası
İPT	İç Pleksiform Tabaka
GK	Görme Keskinliği
csm	constant-steady-maintained
MRG	Manyetik Resonans Görüntüleme
SRT	Stereotaktik radyoterapi
RSLT	Retina sinir lifi tabakası
VEP	Visually Evoked Potential
KT	Kemoterapi
RT	Radyoterapi

## TABLolar

**Tablo 1:** NF-1 klinik tanı kriterleri

**Tablo 2:** Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve görme keskinliklerinin (logMar) karşılaştırılması

**Tablo 3:** Görme keskinliklerinin gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 4:** Horizontal planda parafoveal makula hücre kalınlık karşılaştırılması

**Tablo 5:** Vertikal planda parafoveal makula hücre kalınlık karşılaştırılması ve retinal küp hacmi ve ortalama küp hücre karşılaştırılması

**Tablo 6:** Parafoveal makula hücre kalınlıklarının gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 7:** Parafoveal ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlıklarının karşılaştırılması

**Tablo 8:** Parafoveal ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlıklarının gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 9:** Dört kadran retina sinir lifi tabakasının karşılaştırılması

**Tablo 10:** Dört kadran retina sinir lifi tabakasının gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması

**Tablo 11:** Parametreler arasındaki korelasyon katsayısı değerleri

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Görme Yolları Anatomisi

**Şekil 2:** Dört kadran peripapiller retina sinir lifi tabaka kalınlığı (şematik görünüm)

**Şekil 3:** Parafoveal makula hücre kalınlığı ( şematik görünüm,  $H_3$  foveal kalınlığı göstermektedir).

**Şekil 4:** Parafoveal ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlıkları (şematik görünüm ).



## GRAFİKLER

**Grafik 1:** Gruplar arasındaki yaş dağılımı

**Grafik 2:** Gruplar arasındaki görme keskinliğinin (logMar) dağılımı

**Grafik 3:** Parafoveal makula hücre kalınlıklarının grafiksel karşılaştırılması

**Grafik 4:** Parafoveal ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlıklarının grafiksel karşılaştırılması

**Grafik 5:** Dört kadran retina sinir lifi tabakasının grafiksel karşılaştırılması

**Grafik 6:** Parametreler arasındaki korelasyon grafikleri



## GİRİŞ VE AMAÇ

Optik yolak gliomları, prekortikal görme yollarını (optik sinir, kiasma ve traktus) tutan düşük dereceli (grade) neoplazmlardır. Genellikle adolesan ve erişkinlerden ziyade daha çok erken çocukluk döneminde görülür ve çocuklarda görülen görme kaybının ayırıcı tanısı kapsamında dikkatle ele alınması gereken en önemli tablolardan biridir <sup>1</sup>.

Yıllardır, optik yolak gliomlarının hamartomlar gibi davrandığı ve tedavi gerektirmediği düşünülmüştür. Fakat yüksek rezolüsyonlu MRG teknikleri ve vaka serilerinin dikkatli takibi ile klinisyenler hastalığın ilerleyişinin farklı olduğunu ve öngörülemediğini göstermiştir <sup>1</sup>.

Geniş serilerde yapılan çalışmalarda optik gliomlu hastaların %30-50'sinde nörofibromatozis tip 1 (NF-1) saptanmıştır <sup>1</sup>. NF-1'li hastalarda optik gliom sıklıkla anterior görme yollarını (intraorbital optik sinir, intrakraniyal optik sinir ve optik kiasma) tutar ve daha az sıklıkla optik traktusa yayılır <sup>2</sup>. NF-1 ile birlikte görülen optik gliom sıklıkla benign, multifokal ve bilateraldir <sup>3</sup>. Pediatrik yaş grubunda NF-1 birlikteliği iyi prognoz göstergesidir <sup>4</sup>.

Optik yolak gliomu, klinik belirti ve bulgu vermediği gibi genelde bulgular tümör lokalizasyonuna bağlıdır. Görme kaybı en sık görülen klinik bulgudur <sup>1</sup>. Klinik olarak optik gliom düşünülen hastalarda optik sinir veya kiazmatik lezyonun uygun nöroradyolojik görüntüleme yöntemi ile gösterilmesi gerekmektedir. Biyopsi anormal klinik bulgu ve görüntüleme yöntemi olan hastalarda tanıyı doğrulama amaçlı yapılmaktadır <sup>5</sup>.

Optik yolak gliomu tanılı çoğu hastanın yaş ortalaması 1-8 arasındadır ve bu yaşlarda görme keskinliği muayenesi gerek yaşlarının küçük olması gerekse kooperasyonlarının düşük olması nedeniyle oldukça zordur <sup>6-7</sup>. NF-1'e sekonder gelişen optik traktus gliomlu hastalarda gelişimsel gerilik ve davranış bozuklukları olması da bu muayeneyi zorlaştıran diğer bir faktördür <sup>8-9</sup>.

Kemoterapi tedavisi sıklıkla çocuğun görme seviyesinde düşüş saptandığı zaman başlanılır <sup>10</sup>. Tedavi zamanlaması oldukça önemlidir. Tedavi için hastanın görme seviyesindeki düşüşü farketmesini beklemek daha kötü görsel sonuçlar doğurabilir. Hiçbir zaman görme seviyesinde düşüş yapmayacak hasta grubunda ise tedaviye başlamamak, gereksiz tedavi yapmaktan kurtarır. Beklenildiği üzere; tedavi esnasında optik disk solukluğunun varlığı kötü görsel sonuçla ilişkilidir. Fisher ve ark. <sup>10</sup> tedavinin 2 yaşın altında başlanmasının kötü görsel sonuçla ve tedaviye kötü cevapla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu faktörler çocuklarda görme keskinliğinin seyrini objektif olarak değerlendirebilen bir ölçüme ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Görme keskinliğinde azalmaya neden olan tümörlerde bu durumu erken saptamak görme kaybı yaşanmadan tedaviye erken başlanmasına fırsat verecektir.

Optik kohorens tomografi (OKT); glom, optik nöropati ve multipl sklerozda olduğu gibi anterior görme yollarının bütünlüğünün non-invazif ve hızlı bir şekilde ölçülmesine

olanak sağlamaktadır <sup>11-12</sup>. OKT retina sinir lifi tabakasının (RSLT) kalınlığı ile birlikte ganglion hücre tabaka kalınlığı ve iç pleksiform tabaka kalınlığını (GHT-İPT) da ölçebilmektedir <sup>13</sup>.

Optik yolak gliomunun görmeyi tehdit etmesinden dolayı optik sinirin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Oküler kohrens tomografi (OKT); retina sinir lifi tabakası, makula ve ganglion hücre tabakasındaki değişiklikleri hızlı, ucuz, objektif ve non-invaziv bir teknikle inceleyebilmektedir. Biz bu çalışmada; OKT ölçümlerinin, OYG hastalarında klinik muayene yanında hastalığın takibinde kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

Optik yolak gliomu çocukluk çağının nadir görülen bir tümördür. 1900'lü yılların başlarında optik sinir gliomunun orbitanın diğer tümörlerinden ayrı bir tümör olduğu, metastaz yapmadığı, lokal yayılım gösterdiği, daha çok çocuklarda özellikle nörofibromatozisin bir parçası olduğu ve intrakraniyal yayılım gösterdiği anlaşılmıştır<sup>14</sup>.

Çocuklarda en sık görülen beyin tümörü düşük grade'li gliomlardır (grade I juvenil pilositik astrositom ve grade II diffüz fibriller astrositom)<sup>15</sup>. Bu tümörlere, prekortikal görme yollarının ve bazen hipotalamusun da tutulması nedeniyle 'Optik Yolak Gliomu' adı verilmiştir. OYG'ler görme yolunun aksonlarından kaynaklandıkları için bu tümörlerin eksizyonlarında ve biyopsilerinde görme kaybı riski mevcuttur. Çoğu durumda, tipik MR görüntüsü ve NF-1 ile ortak ilişkisi, tanısız biyopsi ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır.

Primer optik sinir tümörlerinin %66'sını optik gliom oluşturmaktadır. Optik sinir gliomunun, optik sinir kılıfı meningiomasından ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Optik sinir gliomu, meningioma göre 4 kat daha fazla görülür<sup>16</sup>.

Optik yolak gliom (OYG) tanısı almış çoğu hastada NF-1 mevcuttur<sup>17-18</sup>. Tersine ; birçok olgu serisi NF-1 tanılı hastaların %20'sinde OYG izlendiğini göstermiştir<sup>19-20</sup>. NF-1 ile ilişkili olmayan olgulara ise 'Sporadik OYG' adı verilmiştir.

Nörofibromatozis ile optik gliom ilişkisi ilk kez 1940 yılında gösterilmiştir. Optik gliomlu hastaların %30-50'sinde NF-1 saptanmıştır<sup>1</sup>. Özellikle NF-1'li hastalarda radyolojik olarak optik gliom tanımlansa bile çoğu hastada görme ile ilişkili semptomlar görülmemektedir. NF-1 ile birlikte görülen optik gliom sıklıkla benign, multifokal ve bilateraldir<sup>3</sup>. Sıklıkla optik sinire yerleşmekle birlikte optik sinirden vizüel korteks'e kadar herhangi bir bölgeyi de tutabilmektedir<sup>5</sup>. Pediatrik yaş grubunda NF-1 birlikteliği iyi prognoz göstergesidir<sup>4</sup>. Kiazmatik gliomlar NF-1 ile birlikte sık görülmemektedir. Kiazmatik gliomlar daha agresif olup, diensefalik sendromla birlikte görülür ve daha progresif seyrebilmektedir<sup>21,22</sup>.

## Görme Yolları

Fotoreseptör hücreler bipolar hücrelerle sinaps yaparlar. Bipolar hücreler ise gangliyon hücreleri ile sinaps yaparlar. Gangliyon hücre aksonları bir araya gelerek, gözü optik sinir olarak terk eder. Optik sinir, karşı tarafın optik siniriyle birleşerek optik kiazmayı oluşturur<sup>23</sup>. Görme yolları optik kiazmadan sonra optik traktus olarak devam eder. Her iki retinanın nazal yarımından gelen lifler optik kiazmada çapraz yaparak karşı tarafın optik traktusuna katılır; temporal yarımından gelen lifler ise çapraz yapmadan optik kiazmanın lateral kısımlarından geçerek aynı tarafın optik traktusu içinde ilerler. Böylece her iki gözün sağ yarımından gelen lifler sağ optik traktusu, sol yarımından gelen lifler ise sol optik traktusu oluşturur. Optik

traktusdaki liflerin büyük bir bölümü talamusdaki korpus genikulatum lateralede yer alan sinir hücreleriyle sinaps yapar. Her iki retinanın ipsilateral yarısının üst kısımları korpus genikulatum lateralenin lateral yarısında, alt kısımları korpus genikulatum lateralenin medial yarısında temsil edilir. Korpus genikulatum lateralede sinaps yapmayan lifler ise mezensefalona ait kollikulus superiora ve area pretektalise gider. Kollikulus superiora giden lifler, görme alanında hareket eden objelerin takip edilmesi ile ilgili refleks, baş ve göz hareketleri ile ilgiliyken; area pretektalise giden lifler ise pupilla ışık refleksi ile ilgilidir. Korpus genikulatum lateraleden çıkan sinir hücrelerinin aksonları optik radyasyoyu oluşturur. Bu yol serebral korteksin oksipital lobundaki primer görme merkezine (Brodmann'ın 17. alanı) gider<sup>16</sup> (Şekil 1).





zedelenmesi durumunda lezyonun karşı tarafında her iki göze ait görme alanının dörte birinde görülen görme kaybına kuartantik anopsi denir <sup>16</sup>.

## **Klinik Başvuru**

### **Tanı Yaşı**

Optik gliom daha çok çocukluk çağı tümörü olmakla birlikte her yaşta tanımlanmıştır. NF-1 ilişkili OYG'li çoğu hastanın 6 yaşından önce tanısı konulur <sup>19</sup>. NF-1 ilişkili OYG'li hastaların tanı yaşı ile ilgili bildirilmiş önemli farklılıklar vardır. Bunun nedeni birçok klinisyenin oftalmolojik muayene sonuçlarına bakmaksızın NF-1 tanılı tüm hastalara tarama amaçlı kranial görüntüleme yaparken, bazı klinisyenlerin spesifik endikasyon olmaması durumunda tarama yapmamalarıdır. NF-1 ilişkili OYG'nin 8 yaşından sonra semptomata neden olması çok nadir bir durum olmasına rağmen; bir çalışmada daha önce çekilmiş olan kranial görüntülemesi normal 8 yaşından büyük OYG'li hastanın yeni semptomatik hale geldiği bildirilmiştir <sup>24-25</sup>.

Dutton'un <sup>1</sup> yaptığı literatür derlemesinde 519 hastanın ortalama yaşı 8.8 yıl, ortanca yaşı 7.0 yıl olarak bulunmuş, sadece hastaların %10'unun 19 yaşından sonra tanı aldığı ortaya konulmuştur. Grill ve ark.'i <sup>26</sup> tarafından yapılan çalışmada NF-1'li optik gliomlu hastaların 5.7 yaşında progresyon gösterdiği ya da semptomatik hale geldiği bulunurken, NF-1 ile birlikte görülmeyen grupta ise 4.1 yaş olarak bulunmuştur.

Sporadik OYG'li hastaların tipik olarak tanı yaşları 8 yaşın altıdır <sup>18-27</sup>. Çocukların yeni bir nörolojik ve oftalmolojik bulguları olduğunda kranial görüntüleme yapıldığı için sporadik OYG'li hastaların %90'nı yakalar. Az görünen diğer nedenler arasında ise beklenmedik endokrinopati ve kısa postür yer alır <sup>18</sup>.

Erkek ve kızlar arasında eşit bir dağılım olduğu bulunmuştur <sup>1</sup>. King ve ark.'i <sup>28</sup> NF-1'li hastalarda yaptığı retrospektif kohort çalışmasında semptomatik olsun ya da olmasın optik gliomlu hastaların tanı yaşında anlamlı bir fark bulunmamıştır. NF-1 çalışma grubu <sup>28</sup> asemptomatik NF-1'li hastaların 6 yaşından sonra yılda en az bir kere oftalmolojik taramasının yapılmasını önermektedir.

## **Bulgular ve Semptomlar**

Optik gliom, klinik belirti ve bulgu vermediği gibi genel bulgular tümör lokalizasyonuna bağlıdır. Optik sinir tutulumu ile daha çok orbital bulgular ortaya çıkarken; intrakranial tutulumda daha çok nörolojik komplikasyonlar görülür. Görme keskinliğinde azalma, renkli görme kaybı, görme alanı defektleri, rölatif afferent pupiller defekt, şaşılık, nistagmus,

proptozis ve optik disk solukluğu OYG tanısı almış hastalarda tespit edilmiş semptom ve bulgulardır <sup>1</sup>.

Görme kaybı optik gliomda en sık görülen klinik bulgudur ve tanı anında %87.5 oranında görülür <sup>1</sup>. Hoyt ve ark.'ı <sup>29</sup> tümörün büyümesi ile görme keskinliği arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Küçük çocuklarda görme alanı defekti, görme keskinliği azalınca kadar görülemez.

OYG'de görülen nistagmus horizontal, rotatuar asimetric ve monooküler olabilir. OYG'nin mevcudiyetinin belirteci olan ve spasmus nutanstakinin benzeri hızlı-frekanslı, düşük-amplitüdü, horizontal, asimetric pendüler nistagmusdur <sup>30-31</sup>. Artmış kafa içi basıncı (baş ağrısı ve papillaödem) ve nörolojik bulgular daha çok geniş, kiazmo-hipotalamik, sporadik OYG'larında görülür.

Nadiren santral retinal vende oklüzyon, iriste rubeosis ile birlikte neovasküler glokom ve oküler iskemik sendrom da görülebilir <sup>32</sup>. Hipotalamik ve endokrin bulgular kiazmatik gliomda %26 oranında görülür <sup>1</sup>. Hipotalamik gliomda görme bozukluğu, baş ağrısı, obstrüktif hidrosefali, endokrinopati, makrosefali, psikiyatrik bozukluk, hemiparezi tanı anında görülebilir <sup>33,34</sup>. Erken puberte, özellikle NF-1 hastalarında OYG mevcudiyeti açısından uyarıcı olmalıdır. Çoğu NF-1 ilişkili OYG hastası tesadüfen kranial MRG yapılması ile tanı alırlar.

Proptozis intraorbital optik sinir gliomunda daha sık görülür iken kiazmatik gliomda daha azdır (%94'e %18). Kiazmatik gliomda görülen proptozis beraberinde intraorbital tutulumla bağlıdır <sup>1</sup>. Grill ve ark. <sup>26</sup> yaptığı çalışmada tanı anında NF-1 varlığında proptozis daha sıklıkla görülürken, NF-1 olmayan grupta daha sıklıkla nistagmus ve kafa içi basınç artışı görülmüştür.

Medlock ve ark.'ı <sup>34</sup> yaptığı çalışmada kiazmo-hipotalamik gliomlu hastalarda endokrin bozukluk tanı anında %20 oranında bulunmuştur <sup>35</sup>. Hipotalamus invazyonu olduğunda 10 yaş altında hipopituitarizm ve puberte prekoks %50-70 oranında görülebilir <sup>36,37</sup>. Martinez ve ark. <sup>38</sup> yaptığı çalışmada optiko-hipotalamik gliomlu hastaların tanı anında %52.6'sında görme keskinliğinde azalma/görme alanı defekti, %52.6'sında hidrosefali, %31.6'sında bulantı ve kusma, %5.3'ünde okülomotor sinir paralizisi, %2.6'sında puberte prekoks, %2.6'sında diyabet insipitus, %2.6'sında kaşeksi gösterilmiştir.

## **Tümör Yerleşimi**

OYG; optik sinir, kiazma veya retrokiazmatik görme yolunu tutabilir. Dutton'un <sup>1</sup> literatür derlemesinde sadece optik sinir tutulumu %24, optik kiazmanın tutulumu %76 civarında olduğu, yalnız optik kiazmanın tutulumu %6.6, kiazma ve optik sinir tutulumu %47.2, kiazma ve retrokiazmal kısmın birlikte tutulumu %46.2 olarak bulunmuştur. Tümör lokalizasyonu NF-1'in varlığına göre de değişmektedir. NF-1'li hastalarda optik gliom sıklıkla

anterior görme yollarını (intraorbital optik sinir, intrakraniyal optik sinir ve optik kiazma) tutar ve daha az sıklıkla optik traktusa yayılır <sup>2</sup>. NF-1'li hastalarda optik gliom sıklıkla multifokaldır ve bilateral intra-orbital optik sinir gliomu daha sık görülmektedir <sup>1,3,5</sup>. İzole kiazmatik gliom NF-1 olmayan grupta daha sıktır <sup>3</sup>.

### **NF-1 ile ilişkisi**

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1), kalıtsal kanser sendromu grubunda yer alan ve başta sinir sistemi olmak üzere diğer organ ve sistemleri de etkileyebilen otozomal dominant bir hastalıktır. Görülme sıklığı 1/3000'dir <sup>39</sup>. NF-1'de en sık görülen tümör optik gliomdur. Optik gliom NF-1'in tanı kriterlerinden biri olup %15-20 oranında görülür. Çoğu asemptomatik seyretmesine rağmen, %20 oranında görmede azalma görülmektedir. <sup>1,19,40</sup>.

NF-1, periferik sinir sistemini tutar, belirtilerin sıklıkla ciltte gözlenmesinden dolayı nörokütan bir hastalık olarak anılır. Birçok hastada belirtiler orta şiddettedir ve hastanın normal yaşamını sürdürmesine olanak verir. Temel bulguları; ciltte "cafe au lait" lekeleri adı verilen açık kahverengi lekeler, nörofibromlar, "Lisch nodülü" (iris hamartomları), aksiller ve inguinal çillenme, zeka geriliği ve öğrenme bozukluğu gibi bilişsel problemler, hipertansiyon ve konjenital kalp bozuklukları gibi kardiyovasküler sistemi tutan bulgular, skolyoz gibi iskelet deformiteleri, boy kısalığı ve makrosefali gibi gelişimsel problemler ve tümör gelişimine yatkınlıktır. Optik gliomun NF-1'li hastalarda prevalansı yüksektir. NF-1 insidansı çalışmadan çalışmaya geçişle birlikte, optik gliom %28'den, %70'e değişen oranlarda NF-1 ile birlikte görülebilmektedir <sup>41</sup>

## Tablo 1: NF-1 klinik tanı kriterleri

---

(NIH consensus development conference 1988)

Ulusal Sağlık Enstitüleri uzlaşma geliştirme konferansı 1988'den alınmıştır.

1- 6 veya daha fazla cafe au lait lekesi

o Çocuklarda çapı >0.5 cm

o Erişkinlerde çapı >1.5 cm

2- 2 veya daha fazla sayıda kütanöz/subkütan nörofibrom ya da 1 tane pleksiform nörofibrom

3- Aksiler veya inguinal çillenme

4- Optik gliom

5- 2 veya daha fazla Lisch nodülü (iris hamartomu)

6- Kemik lezyonları

o Sfenoid kemik displazisi

o Uzun kemiklerde deformiteler +/- psödoartroz

7- NF1 tanısı almış birinci derece akraba

- Tanı için en az 2 kriter gereklidir.
- 

NF-1'li hastalarda en sık görülen klinik bulgu proptozis ve görmede azalmadır<sup>42,43</sup>. NF-1'li hastalarda daha az sıklıkla nistagmus, nöbet, motor defisit ve kranial sinir felci görülmektedir<sup>26</sup>. NF-1'li hastalar 10 yaşından önce optik gliom tanısı almaktadır. Listernick ve ark.'nın<sup>28</sup> yaptığı retrospektif bir çalışmada optik gliomlu 90 NF-1 hastasının %36'sı 6 yaşından sonra tanı almıştır. Asemptomatik grupta ortalama tanı yaşı 5.4 iken semptomatik grupta ortalama tanı yaşı 4.8 olarak bulunmuştur. Benzer bir şekilde NF-1'li hastalarda ilk 6 yaşta semptomatik optik gliom gelişme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir<sup>44</sup>. Optik gliom daha çok çocukluk yaş grubunda tanı almakta ve sadece çocukluk yaş grubunda progresyon olmaktadır. Grill ve ark.'nın<sup>26</sup> çalışmasında tedavi verilen NF-1'in eşlik ettiği optik gliomlu 20 hastanın 12'sinde progresyon görülmüştür.

Optik gliom NF-1'in eşlik ettiği hastalarda yavaş büyüyen bir tümör olmasına rağmen hastaların %20'sinde görme kaybı meydana gelebilmektedir<sup>26,28</sup>.

Balcer ve ark.'nın <sup>45</sup> yaptığı 43 vakalılık retrospektif bir çalışmada görme keskinliğinde azalmanın; tümörün tanı anındaki yayılımı ve yerleşimine bağlı olduğu belirtilmiş, tanı anında hastaların %49'unda postkiazmatik tutulum olduğu gösterilmiştir. Postkiazmatik tutulumu olan hastalarda görme kaybı %62 iken izole optik sinir ve kiazmatik tutulumu olan grupta ise görme kaybı %32 olarak bulunmuştur.

Zeid ve ark.'nın <sup>46</sup> yaptıkları bir çalışmada 12 adet ortalama 26 aylık orbital optik gliomlu bebek hastanın proptozis ile bulgu verdiği ve %83'ünde etkilenen gözde görme keskinliğinde azalma olduğu görülmüştür.

Kornreich ve ark.'nın <sup>47</sup> yaptıkları çalışmada tanı anında NF-1'li grubun %32'sinin semptomatik olduğu, NF-1 olmayan grupta ise %100'ünün semptomatik ve en sık semptomun görsel semptomlar olduğu; NF-1'li grubun en sık optik sinir ve kiazmayı (%66, %62) tuttuğu, NF-1 olmayan grupta ise en sık tutulumun kiazma ve hipotalamus (%91, %70) olduğu, optik traktusa yayılımın NF-1 olan grupta %2 oranında bulunurken NF-1 olmayan grupta ise %68 olduğu gösterilmiştir.

Optik gliom, NF-1'li hastalarda spontan gerileyebileceğinden dolayı tanı anında her zaman tedavi gerekmez.

## **Nörooftalmolojik Değerlendirme**

Nörooftalmolojik muayene OYG tanısında anahtar rol alır. NF-1 tanılı çocuklarda, muayene tetkikleri uzmanların fikir birliği ile geliştirilmiştir. Bu muayene tetkikleri, özellikle görsel semptomları başlayan ve tedavi alacak olan sporadik OYG'li hastalar için de uyarlanabilir.

Görme keskinliğinin değerlendirilmesi en önemli niceliksel muayene yöntemidir. Niteliksel görme keskinliği değerlendirmesi (csm (constant-steady-maintained) gibi) küçük veya büyük değişiklikleri tespit edemeyeceği için yeterli değildir.

Doğru ve güvenilir görme keskinliği muayenesi yapmak çocuğun kooperasyonuna çok bağlıdır. NF-1 tanılı hastalarda gelişimsel gerilik, dikkat eksikliği ve hiperaktivite nedeniyle görme keskinliği muayenesi yapmak oldukça zordur. Tecrübeli klinisyenler niceliksel metodlarla görme keskinliğini tespit edebilir.

OYG'li hastalarda klinik olarak anlamlı görme keskinliği azalmasını gösteren ortak bir fikir yoktur. Tecrübeli klinisyenler görme keskinliği azalmasında Snellen eşelinde 2 sıra kaybını progresyon olarak kabul etmişlerdir. Görme keskinliğinde azalma tespit edildiğinde tümör progresyonu düşünülmeden önce; refraktif kusur, ambliyopi, organik olmayan görme kayıpları ve kooperasyon zayıflığı düşünülmelidir. Tümör ilişkili görme kayıplarında tedaviye başlamadan önce görme keskinliği muayenesi 1-2 hafta içerisinde tekrarlanmalıdır.

Görme alanı testini bu yaş grubunda uygulamak oldukça zordur. Görme alanındaki küçük değişiklikler de hastalığın progresyonunu göstermede yeterli değildir. Bununla birlikte, yaşı uygun olan hastalarda konfrontasyon yöntemi ile görme alanı testi her muayenede yapılmalıdır.

Yaşı uygun olan her hastada renkli görme testi mutlaka uygulanmalıdır. Böylelikle ambliyopiye bağlı görme keskinliği kaybını, OYG progresyonuna sekonder optik nöropatiye bağlı görme keskinliği kaybindan ayırmak mümkün olabilmektedir. Ambliyopik gözde görme keskinliği çok düşük olsa dahi renkli görme tam iken, optik nöropatili gözde görme keskinliği iyi olsa bile renkli görme bozulmuştur.

Bir çocuk OYG tanısı aldığı anda ve takip edilmeye karar verildiğinde muayene sıklığı hastanın yaşına, klinik bulgularına ve NF-1 ilişkili olup olmamasına göre değişmektedir. Tanısı yeni konulan hasta ilk yıl 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir kontrollere çağırılır. NF-1 ilişkili OYG olan hasta 8 yaşına kadar asemptomatik seyretmişse takipleri yıllık yapılabilir. Görme keskinliğinde azalma, tümör büyüklüğünde artış ve tedavi sonrası progresyon tespit edilen hastalarda kontroller sıklaştırılmalıdır<sup>7</sup>.

### **Optik Kohorens Tomografi ile değerlendirme**

Optik kohorens tomografi (OKT), peripapiller retina sinir lifi kalınlığını ve makula kalınlığını en doğru şekilde ölçmeye izin veren, non-invaziv, hızlı ve objektif retina görüntüleme tekniğidir. Kontakt olmayan bu görüntüleme tekniğinde kızıl ötesine yakın bir ışık interferometri kullanılır. Dokuların optik özelliklerini incelemeye yarar, morfolojik bir inceleme yapmaz<sup>48</sup>.

Çalışma prensibi B-tarayıcı USG'ye benzer, sadece burada kullanılan aracı ses dalgaları değil ışıktır. Düşük koherens interferometreyle fundusa gönderilen ışığın retina katmanlarının kalınlığına orantılı olarak değişen hızda geri yansıması ve alet tarafından yansıyan ışığın ölçülmesi prensibine dayanır. Bir referans, bir de yansıyan ışık ölçülür ve karşılaştırılır. Ölçüm ışığı göze gönderildikten sonra farklı kırma gücü olan dokulardan farklı yanıtlar elde edilir. Derinlik ölçümlerinde yan taramalar ile kombine edilir ve taranan bölgenin iki boyutlu haritaları alınır. Haritalar çizilirken yapay renkler kullanılır. Yüksek yansıma beyaz veya kırmızı ile, düşük yansıma mavi veya siyah ile ifade edilir<sup>48</sup>.

Tarayıcı retina sinir lifi tabaka (RSLT) kalınlığını lazer interferometriye dayanarak ölçer. Gözden gelen ışığın zamansal gecikmesinin ölçümünün, aynadan gelen ışığın yansıma zamanıyla karşılaştırılmasına interferometri denir. Bu işlemi yapan alete de interferometre denir. OKT'de çözünürlük o andaki ışık kaynağının koherens mesafesine bağlıdır<sup>48</sup>.

OKT ile disk merkezinden 3.4 mm çevresine kadar peripapiller sirküler bölge incelenir. Her biri 3.6 dereceyi tarayan 100 S-tarayıcı ile bu işlem yapılır. Program RSLT'yi çevresinden

kenar tanımlayıcı algoritma ile ayırt eder. Diski 12 bölgeye ayırarak karşılaştırmalı değerler verir. Üst, alt, nasal ve temporal kadran ortalama RSLT kalınlık değerleri görülebilir<sup>48</sup>.

Avantajları; objektif, niceliksel, hızlı ve tekrarlanabilir ölçümler vermesidir. Ölçümlerin retina kesitlerinden elde edilmesi diğer yöntemlere üstünlüğüdür. Ölçümler kırma kusurlarından, hafif-orta nükleer kataraktan ve gözün aksiyal uzunluğundan etkilenmez. Dezavantajları ise pahalı olması, arka subkapsüler veya kortikal katarakta performansının düşük olması ve pupilla dilatasyonu gerektirmesidir<sup>48</sup>.

## Tanı

Klinik olarak optik gliom düşünülen hastalarda optik sinir veya kiazmatik lezyonun uygun nöroradyolojik görüntüleme yöntemi ile gösterilmesi gerekir. Orbital ve kranial BT'de optik sinirde diffüz genişleme veya kıvrılma, optik sinir, kiazma, retrokiazmatik görme yollarında genişleme veya kalınlaşma görülür<sup>49</sup>. Optik gliomda intrakraniyal uzanımın (hipotalamik ve retrokiazmatik tutulum) gösterilmesinde MRG BT'ye göre daha üstündür. OYG tanısı koymada ve progresyonunun değerlendirilmesinde beyin ve orbitanın ince kesit MR görüntülemesi standart tekniktir. OYG; optik sinirin, kiazmanın, optik traktusun veya optik radyasyonun diffüz genişlemesine göre tiplendirilir.

MRG'de gliom T1 görüntülerde hipointens, T2 görüntülerde hiperintens görülür. NF-1 olan hastalarda tümör daha küçüktür ve optik sinir şekli daha iyi korunur. NF-1 olmayan hastalarda ise kistik komponent daha sık görülür<sup>47</sup>. Kiazmal gliomlar; en iyi koronal kesitlerde kiazmanın genişlemesi veya kistik komponent içeren suprasellar kitle şeklinde görülür. MRG'de gadolinyum tutulumu NF-1 ilişkili OYG'den çok sporadik vakalarda daha sık görülür<sup>50</sup>. NF-1 olan hastalarda difüzyon ağırlıklı MRG optik gliomun hamartom ve myelin vakuolizasyonundan daha iyi ayırımını sağlamaktadır<sup>51</sup>.

Bugüne kadar görüntüleme özellikleri ile tümör progresyonu arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir<sup>1</sup>. Standart MRG tümör genişlemesini ve uzanımlarını gösterirken; tümörün progresyonu ve görme keskinliği hakkında fikir vermez. Perfüzyon ve diffüzyon MRG gibi yeni görüntüleme teknikleri, beyin tümörlerinin derecelendirilmesinde ve tedaviye cevabın izlenmesinde daha çok kullanılmaya başlanmıştır<sup>52</sup>.

Kalsifikasyon optik sinir meningiomunda optik glioma göre daha sık görülür. OYG olanlar arasında ise en sık kiazmatik tutulumda görülmektedir. Kiazmatik gliomda global olarak suprasellar kitle daha sık görülür ve genellikle lezyon egzofitiktir<sup>53</sup>.

Biyopsi, anormal klinik bulgu ve görüntüleme yöntemi olan hastalarda tanıyı doğrulama amaçlı yapılmaktadır<sup>5</sup>.

## Patoloji

1969 yılında optik gliomun erken çocukluk çağında konjenital, kendiliğinden gerileme paterni olan, non-neoplastik hamartom olduğu ve stabil seyrettiği belirtilmiştir<sup>29</sup>. Birçok yazar OYG'nin hamartom olduğunu ifade etse de<sup>54</sup>, biyopsi ve rezeksiyon yapılan birçok vaka serisi OYG'lerin düşük gradeli gliomlar (neoplazi) olduğunu göstermiştir.

En sık rastlanan histoloji juvenil pilositik astrositomdur. Bununla birlikte, fibriler astrositom (grade 2) ve diğer düşük gradeli gliom çeşitleri de bildirilmiştir<sup>55-56</sup>. Pilositik astrositom rosental fibrilleri ve eozinofilik granüler cisimcik ile karakterize bifazik patern gösterir<sup>5</sup>. Histolojik özelliği ve büyüme oranı optik gliomun gerçek bir neoplazm olduğunu ve lokal yayıldığını göstermiştir<sup>1</sup>. Bazı vakalarda hücrel yolla leptomeningial yayıldığı görülmüştür<sup>57</sup>.

Yeni bir histolojik grup olarak pilomiksoid astrositom da tarif edilmiştir. Bu tümör grubu miksoid ve piloid hücrelerde gevşek fibriller ile karakterizedir, rosental fibrilleri yoktur ve eozinofilik granüler cisimcikler nadirdir. Pilomiksoid astrositom pilositik astrositoma göre daha agresif seyrederek<sup>58</sup>. Komotar ve ark.'nın<sup>58</sup> yaptığı çalışmada pilomiksoid astrositumlu hastaların %18'inde BOS'a yayılım görülürken, pilositik astrositumlu hastalarda BOS'a yayılım görülmemiştir.

Buna ek olarak, beynin diğer lokasyonlarındaki pilositik astrositomlarda ki gibi MIB-1 ve Ki-67 antijenine karşı antikor kullanılarak proliferasyon ölçümü yapılarak açığa çıkartılabilir<sup>59-60</sup>. Bazı OYG'leri yüksek proliferatif aktiviteye sahiptir (MIB-1 işaretli)<sup>60</sup> ve bu durum agresif tümör davranışı ile ilişkilidir<sup>60-61</sup>.

Optik gliomda metastatik yayılım nadirdir. Aryan ve ark.'nın<sup>62</sup> yayınladığı 2 hipotalamik gliomlu hastada metastatik yayılım göstermiştir. Hastalardan birinde spinal yolla yayılım görülürken, diğerinde tümörün subaraknoid mesafeye yayıldığı görülmüştür. Bu vakalar benign histolojiye sahip olan bu tümörlerin nadiren malign davranabileceğini göstermiştir.

## Prognoz

OYG'nin doğal seyrinin ön görülmesi oldukça zordur. Progresyon gösterdiği, göstermediği ve spontan iyileştiği durumlar daha önce bildirilmiştir. Aşağıda OYG'nin prognostik özellikleri gösterilmiştir<sup>32</sup>.

1. Genellikle optik sinir gliomu ilk tanı konulduğu anda kiazmayı tutmuyorsa daha sonra da kiazmaya yayılım göstermez. Optik sinir gliomunun kiazmaya yayılımını engellemek için çıkarılması gereksizdir<sup>63</sup>.
2. Anterior gliomlar (optik sinir ve kiazmayı tutan), posterior gliomlara (optik traktus ve radyasyonu ve hipotalamusu tutan) göre çok daha iyi prognoza sahiptir<sup>64</sup>.
3. NF-1 ilişkili OYG'lerde nadiren optik radyasyo tutulumu görülebilmektedir<sup>65</sup>.

4. Sporadik OYG'lerle karşılaştırıldığında, NF-1 ilişkili OYG'ler tanı konuldukları anda daha az görsel bozukluklara neden olmaktadır ve daha stabil seyretmektedir. Buna ek olarak izole unilateral OYG'ler daha sıklıkla NF-1 ilişkilidir. Ayrıca NF-1 tanılı olmayan hastalarda kiazma ve posterior tutulum daha sık izlenmektedir<sup>66</sup>.
5. Genç yaşın daha kötü prognoza sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>67-69</sup>.
6. NF-1 ilişkili ve sporadik OYG'ler nadiren spontan olarak iyileşme göstermektedir. Fakat bu iyileşmeye her zaman görsel iyileşme eşlik etmemektedir<sup>70</sup>.
7. OYG'lerin subaraknoid boşluğa metastaz yaptığı nadiren bildirilmiştir<sup>71,72</sup>.
8. Çoğu OYG'li hasta 8 yaşından önce görmesini kaybetmekle birlikte görmesini kaybetmeyen hastalarda görme keskinliğinde azalma adolesan dönem ve sonrasında da devam etmektedir<sup>73</sup>.

## Tedavi

Optik gliomda tedavi; izlem, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ve cerrahi olarak dört gruba ayrılır. Asemptomatik grup ve tümör boyutu küçük olanlar yakın izlenmelidir. Görme kaybı, endokrin bozukluk, hidrosefali ve tümör basısı olduğunda agresif tedavi gerekebilir. Tarihsel olarak optik gliomlu hastalarda tercih edilen tedavi yöntemi RT iken; erken çocukluk çağında RT'nin neden olduğu kognitif ve endokrin bozukluklar, RT'ye ikincil tümörler ve NF-1'li hastalarda ortaya çıkan moyamoya hastalığı gibi komplikasyonlar nedeni ile RT'nin yerini KT almıştır<sup>5</sup>.

Yeni tanılı optik gliomlu hastaların klinik ve MRG ile izlenmesi gerektiği ve MRG'de tümör görünümünün tanısal olması durumunda biyopsi yapılmasına gerek olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca progresif intraorbital tümörde total rezeksiyon yapılması, 5 yaşından büyük progresif kiazmatik gliomda RT ile tedavi, 5 yaşından küçük hastalarda KT uygulanması, egzofitik kiazmatik tümörde ise cerrahi yapılması önerilmektedir<sup>74</sup>.

Tanı anında tedaviye başlamak genellikle gereksizdir. Ancak ciddi görsel bozukluğu olan ve kötü prognostik faktörlere (sporadik OYG, optik traktus veya radyasyo tutulumu) sahip olan hastalarda tanı anında tedaviye başlanması düşünülebilir.

İzlemde progresyon gösteren hastalarda tedavi başlanmaktadır. Diğer tedavi endikasyonları görme alanı kaybı, ilerleyici proptozis ve optik disk solukluğunda ilerlemedir. Tümör lokasyonu, büyüklüğü ve yayılımı da tedaviyi etkilemektedir.

Geniş, çok merkezli, uluslararası bir çalışmada görme keskinliğinde azalmanın ve MRG'de tümör progresyonunun tedaviye başlamanın en önemli iki endikasyonu olduğu gösterilmiştir. Görme keskinliğindeki azalmayı Snellen eşelinde 2 sıra ve üstündeki kayıp tanımlarken, MRG'deki progresyonu tümör büyüklüğündeki ve optik sinir yayılımındaki artış tanımlamaktadır. Birçok çalışmada tedavi sonrasında MR görüntülerinde iyileşme gösterilirken, bu iyileşme ile hastaların görsel iyileşmesi arasında zayıf korelasyon vardır<sup>75,76</sup>.

## Cerrahi

Cerrahi, pediatrik düşük grade'li astrositomlardaki primer tedavi şeklidir. Radikal rezeksiyon OYG'lerin çoğunda hastalığın stabil seyretmesini sağlar. Ancak cerrahide daha kötü görsel fonksiyonlar, endokrin bozukluklar ve serebrovasküler komplikasyonlar olabileceği için çok tercih edilmemektedir.<sup>77</sup> Tek bir optik sinir ile sınırlı optik gliomda en uygun tedavi yöntemi tümörün total olarak çıkartılmasıdır. Ancak bu da körlüğe neden olur. Cerrahi endikasyonu, görmeyi etkileyen açıkta kalma keratopatisi, proptozis ve ağrıya neden olan büyük intraorbital OYG'lerdir. Etrafındaki dokulara bası etkisi yapan hidrosefaliye neden olan veya olmayan geniş kiazma veya hipotalamik gliomlar için ise debulking (kitleyi azaltan) cerrahi gerekebilmektedir. Cerrahi olarak tümör dokusunun küçültülmesinin amacı BOS dolaşımını sağlayıp şant ihtiyacını azaltmaktır<sup>5</sup>.

Difüz kiazmatik tutulum veya infiltratif tümörde cerrahi tedavi kontrendikedir<sup>14</sup>. Literatürde cerrahi olarak kitle azaltma operasyonu ya da biyopsi yapılan optik gliomlu hastalarda cerrahi sonrasında herhangi bir tedavi uygulanmadan da spontan olarak tümörün gerilediğini gösteren yayınlar vardır<sup>78-80</sup>. Buna karşın; Silva ve ark.'ı<sup>81</sup> tarafından yapılan bir çalışmada 3 yaş altında kemoterapi ile karşılaştırıldığında parsiyel tümör rezeksiyonun avantajının olmadığı belirtilmektedir.

Radikal tümör rezeksiyonu sonrasında adjuvan RT verilmiş hastalarda tümör progresyonunun daha iyi kontrol altına alındığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, 5 yaş altında ve kız cinsiyette tümör progresyonunun daha fazla olduğu, radikal tümör rezeksiyonunun endokrin komplikasyonları azaltmadığı, hidrosefalisi olan küçük çocuklarda RT verilme zamanını ertelediği belirtilmiştir<sup>82</sup>. Radikal tümör rezeksiyonunun büyük çocuklarda tümör progresyonunu ve cerrahi sonrası RT ihtiyacını azalttığı, RT zamanını ertelediği, radyoterapi almış rekürren tümörde yapılan tümör rezeksiyonunun remisyon süresini ve nörolojik iyileşmeyi artırdığı, kiazmo-hipotalamik optik gliomun infantlarda agresif seyrettiği belirtilmiştir<sup>83</sup>.

NF-1'li hastaların progresyon paterni diğer hastalardan farklıdır. Hastalar daha çok proptozis ile başvururken nistagmus ve intrakraniyal basınç artışı nadirdir<sup>26</sup>. NF-1 olan hastalarda optik gliom daha difüz bir tutulum gösterdiğinden cerrahi olarak çıkartılması NF-1 olmayan hastalara göre iki kat daha zordur<sup>14,26</sup>. NF-1'li hastalarda cerrahi önerilmemekle birlikte Jenkin ve ark.'ı<sup>84</sup> tarafından sadece bir optik sinirde lokalize gliomda tam rezeksiyon sonrasında 15 yıllık yaşam oranı %92 olarak bildirilmiştir. Kiazmanın arkasına uzanan gliomda ise cerrahi sonrası 10 yıllık nüks olmaksızın yaşam oranı %41 olarak bulunmuştur.

## Radyoterapi

Radyoterapi, OYG tedavisinde çok etkili bir tedavi seçeneğidir ve bu hastalarda 10 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları %66-%90 arasındadır<sup>85-89</sup>. Radyoterapi 10 yaşından küçük

kemoterapi sonrası progresyon gösteren hastalara, tanı anında hızlı ilerleyen görme kaybı olan hastalara ve cerrahi sonrasında progresyon gösteren büyük hastalara uygulanır. On yıllık progresyon oranı karşılaştırıldığında uzun dönem yaşam ve görmenin korunması üzerine radyoterapinin izlem ve cerrahiye üstünlüğü yoktur<sup>84</sup>. Bununla birlikte, birçok modern tedavi algoritmasında daha fazla vizyon kaybı riski<sup>85,86,88,89</sup>, hormon eksikliği<sup>85,89</sup> serebrovasküler hastalıklar<sup>90,91</sup>, nörokognitif eksiklikler<sup>88</sup> ve sekonder malign tümör oluşma riski nedeniyle radyoterapiden kaçınılmaktadır. NF-1 tanılı hastalarda serebrovasküler olaylar ve sekonder malign tümör oluşma riski daha fazladır<sup>90,91</sup>. Radyoterapi bu nedenle daha ileri yaştaki çocuklar için ve kemoterapi seçenekleri tükenmiş küçük çocuklar için ayrılmıştır. Bu tedavi NF-1'li hastalarda son çaredir.

Fraksiyone stereotaktik ve proton ışın radyoterapi gibi yeni radyasyon teknikleri üzerinde çalışılmaktadır. Stereotaktik radyoterapinin (SRT) amacı normal dokunun radyasyon almasını en aza indirmek ve etkili tümör kontrolünü sağlamaktır. SRT'de daha dar alana radyasyon verildiğinden beyin normal dokusu tedaviden daha az etkilenir. Stereotaktik radyoterapi de 5 yıllık progresyonsuz yaşam oranları %82.5 olarak bulunmuş ve geleneksel eksternal RT' de görülen kognitif ve endokrin bozukluklar görülmemiştir<sup>92</sup>. Proton ışın RT'de yüksek doz radyasyon enerjisi milimetrik olarak tedavi alanına verilir. Düzensiz yapıdaki tümöre homojen olarak radyasyon uygulanır. Proton ışın RT özellikle santral yerleşimli düşük grade'li astrositomlarda tercih edilir. Yapılan küçük serilerde proton ışın RT'nin daha iyi tolere edildiği, ancak yaygın olmadığı ve standart tekniklerden üstünlüğünün ispat edilmediği belirtilmiştir<sup>5</sup>.

Optik gliom tedavisinde 7 yaş altında ilk basamak KT verilmesi, 7-10 yaş arasında tedavinin tartışmalı olduğu, 10 yaş ve üzerinde 180 cGy fraksiyon dozundan total olarak 50-54 Gy RT verilmesi önerilmektedir<sup>29</sup>.

## **Kemoterapi**

Cerrahi ve radyoterapinin riskleri ele alındığında, kemoterapi birçok OYG'nin başlangıç tedavisini oluşturmaktadır. Kemoterapi özellikle erken çocukluk yaş grubunda radyoterapi ve cerrahinin uzun dönem komplikasyonlarını azaltır<sup>14</sup>. Progresif hastalık veya büyük semptomatik tümörlerde kemoterapi, radyoterapinin kullanımını ve SSS gelişimi üzerine olumsuz etkisini önlemek için kullanılır. Kemoterapi semptomatik veya progresif hastalıkta özellikle 3 yaşından küçük hastalarda primer tedavi yöntemidir.

NF-1'li hastalarda karboplatin ve vinkristin kombinasyonu en sık kullanılan tedavi rejimidir ve 3 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %77 ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %69'dur<sup>93,94</sup>. Karboplatin, % 40'lara ulaşan hipersensitivite reaksiyonları gibi ciddi yan etkileri olmakla birlikte genellikle iyi tolere edilmektedir<sup>95,96</sup>. Bu yan etkilerin çoğu orta şiddetlidir. Buna ek olarak, bu rejim ile yapılmış geniş bir çalışmada tedaviyle ilişkili mortalite ve sekonder malign tümör gelişimi hiç görülmemiştir<sup>94</sup>.

## HASTALAR VE METOD

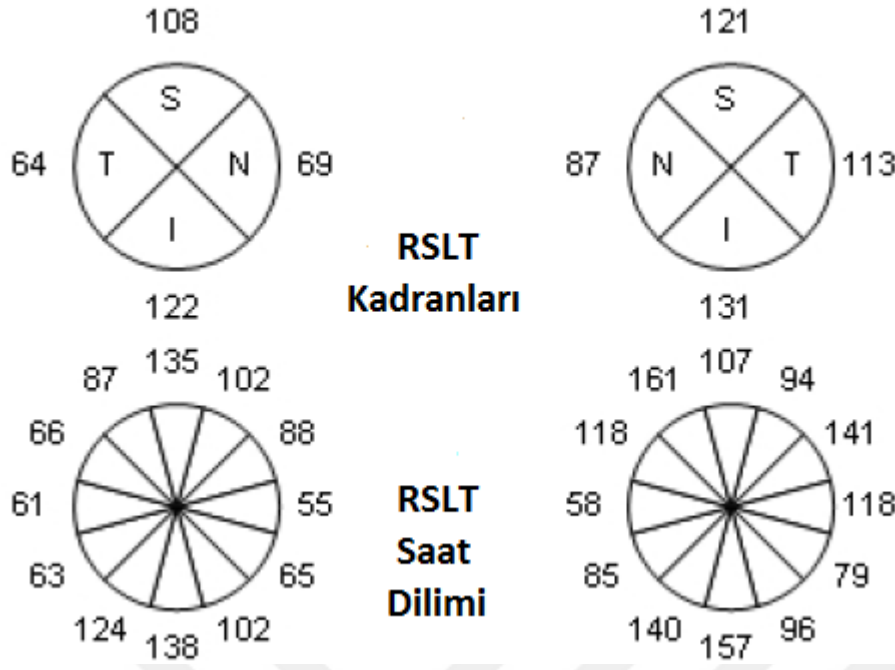
Bu prospektif, kesitsel, olgu kontrollü çalışmamıza Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na refere edilen OYG (NF-1'e sekonder veya sporadik) ve NF-1 tanısı almış toplam 27 hasta (sırasıyla 13 OYG hastası ve 14 NF-1 hastası) ve ortalama benzer yaş grubu içeren 13 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hastalar OYG mevcut olanlar, OYG olmaksızın NF-1 tanılı olanlar ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grup şeklinde hazırlanmış olup veriler prospektif olarak analiz edilmiştir. Tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alınarak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul'una başvurulmuştur. Çalışmamız Helsinki Deklerasyon kriterlerine uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmamızdaki hastalar; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından tanısı konularak kliniğimize oftalmolojik muayeneleri yapılması için refere edilen hastalardan oluşmaktadır. Başvuru esnasında hastalardan ayrıntılı anamnez alınıp, tüm hastalara rutin oftalmolojik muayene (Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopik muayene ve dilate edilerek göz dibi muayenesi) yapılmıştır. Hastalara tanı radyolojik veya uygun hastalarda biyopsi yöntemi ile konulmuş olup, hastalar halen aynı klinikte takip edilmektedir. OYG'li 13 hastanın 25 gözü (1 hastanın 1 gözünde papilla ödemi olması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır) ,NF-1 tanılı 14 hastanın 28 gözü ve sağlıklı 13 kontrol grubunun 25 gözü (1 hastanın 1 gözünde ambliyopiye ikincil görme keskinliği düşük olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır) çalışmaya dahil edilmiştir.

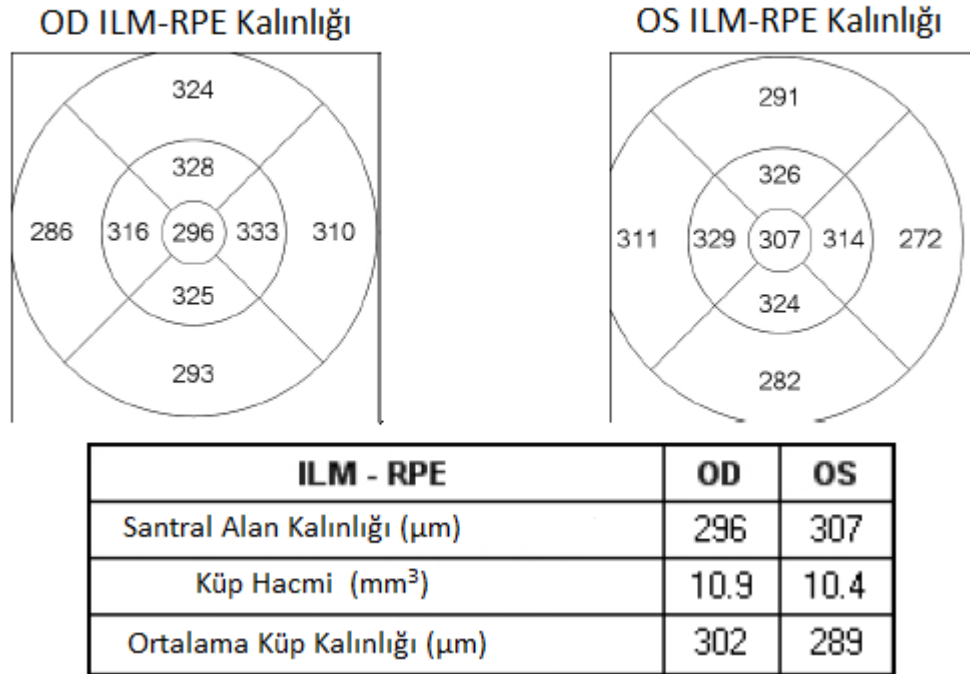
Optik yolak gliomu tanılı (NF-1'e sekonder veya sporadik) olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. OKT cihazında ölçüm alınamayan kooperasyonu zayıf hastalar, OYG haricinde ikincil intrakranial kitlesi mevcut hastalar, primer optik atrofi mevcut olan hastalar, görme keskinliğini ve görme alanını etkileyecek herhangi bir OYG dışı hastalığı bulunan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

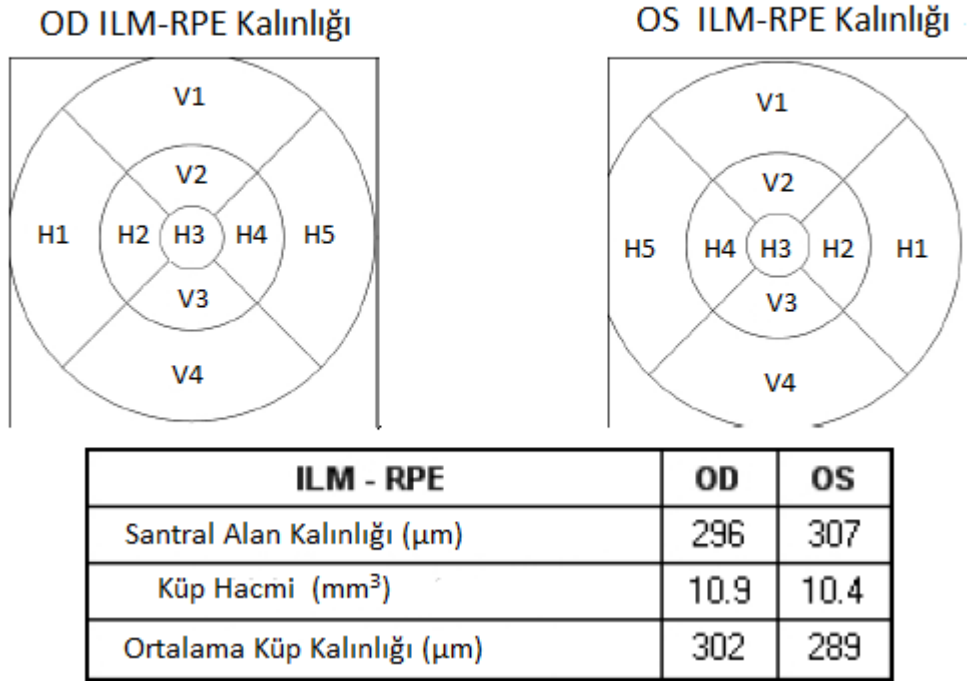
Çalışmamıza dahil edilen tüm hasta ve kontrol grubundan rutin oftalmolojik muayene yapıldıktan sonra pupillaları %0.5'lik tropikamid içeren damla ile dilate edilip SD-OKT (Cirrus HD-OCT software version 3.0; Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA) cihazı ile ölçüm alınmıştır.

Tüm hastaların; superior, inferior, temporal ve nazal olmak üzere 4 kadranının peripapiller retina sinir lifi tabaka kalınlığı (Şekil 2), fovea ve parafoveal makula hücre kalınlıkları (Şekil 3) ile birlikte ganglion hücre kalınlığı ve iç pleksiform tabaka kalınlığı (Şekil 4) OKT cihazı ile analiz edilmiştir. Ölçümler tecrübeli ve tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır. Ölçümler esnasında göz kırpması, gözün hareketi nedeniyle oluşabilecek artefaktlara dikkat edilmiştir. Her ölçüm en az 3 kere tekrar edilerek en standart ölçüm alınmaya çalışılmıştır. Çalışmamıza OKT sinyal kalitesi 6 ve üzeri olan ölçümler dahil edilmiştir.

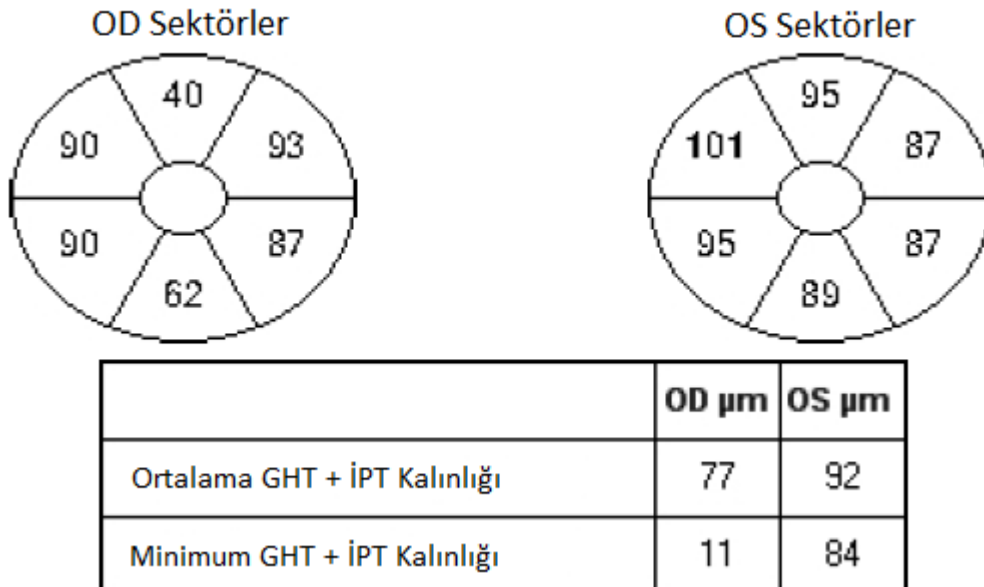


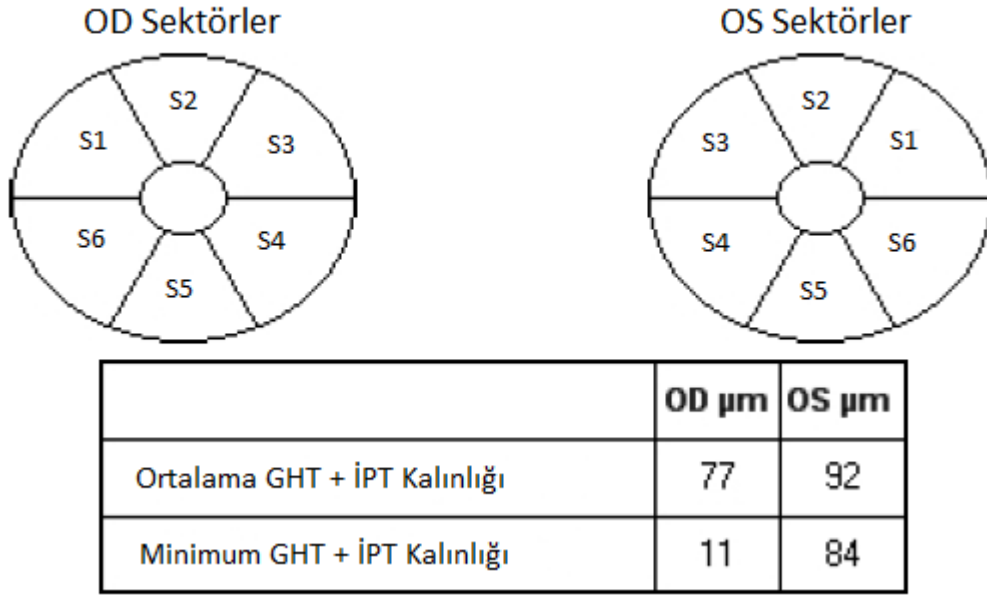
Şekil 2: Dört kadran peripapiller retina sinir lifi tabaka kalınlığı (şematik görünüm)





**Şekil 3:** Parafoveal makula hücre kalınlığı (şematik görünüm, H<sub>3</sub> foveal kalınlığı göstermektedir)





**Şekil 4:** Parafoveal ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlıkları (şematik görünüm)

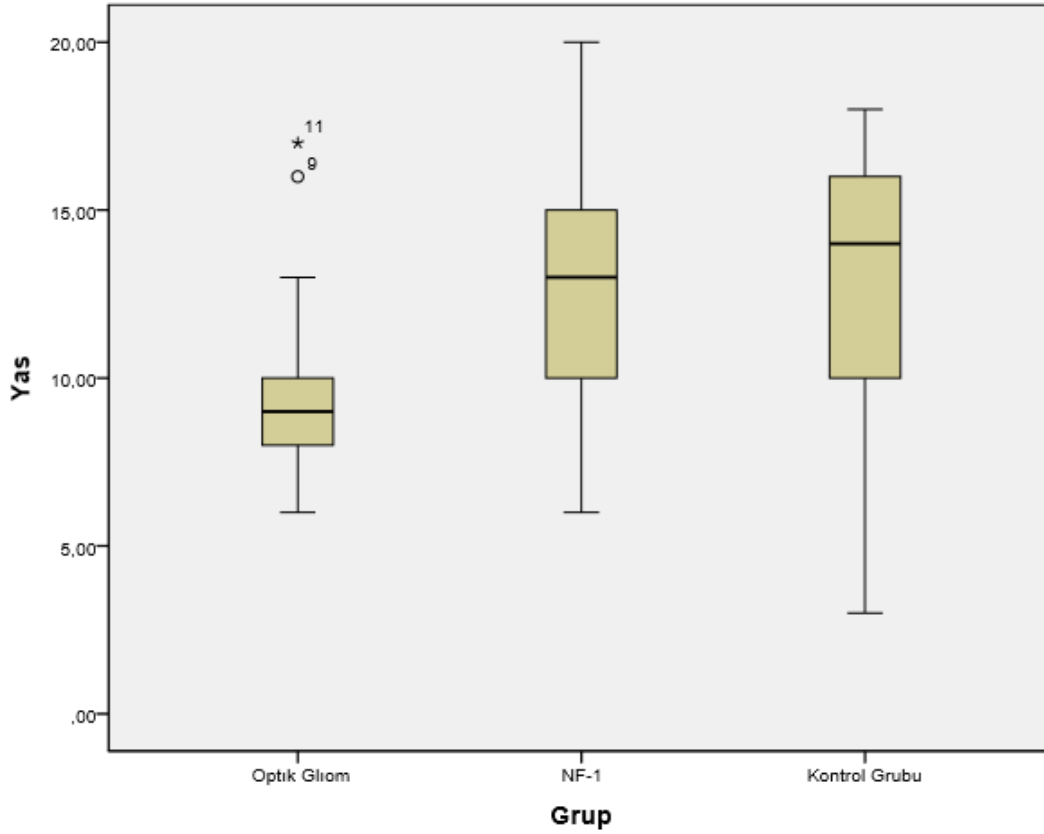
### İstatistiksel analiz

Tüm veriler toplandıktan sonra istatistiksel analizler SPSS statistics version 21 (IBM corporation, Chicago, USA) Windows bilgisayar programı ile yapıldı. Gruplar değerlendirilirken ölçümsel değerlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin üç grup arası karşılaştırmalarında ANOVA testi kullanıldı. Anlamlı fark bulunan gruplarda ikili gruplar arasında Post-Hoc Tukey analizi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi uygulandı. Anlamlı fark bulunan gruplar ikişerli olarak Mann-Whitney U Test ile karşılaştırıldı. İkili gruplar arasında çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni doğrulaması uygulandı. Gruplar arası korelasyon Spearman testi kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR ve SONUÇLAR

Çalışmamız; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Okuler Onkoloji Birimine refere edilen Optik Yolak Gliomu ve Nörofibromatozis Tip-1 tanılı toplam 27 hasta üzerinde yapılmış olup bunların 13 tanesi (8 erkek / 5 kadın) OYG ve 14 tanesi (5 erkek / 9 kadın) NF-1 tanılı hastalardan oluşmaktadır. Bu iki hasta grubu, ortalama benzer yaş grubu içeren 13 (6 erkek / 7 kadın) kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (Grafik 1).

**Grafik 1:** Gruplar arasındaki yaş dağılımı



OYG'li 13 hastanın 25 gözü (1 hastanın 1 gözünde papilla ödemi olması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır) ,NF-1 tanılı 14 hastanın 28 gözü ve sağlıklı 13 kontrol grubunun 25 gözü (1 hastanın 1 gözünde ambliyopiye ikincil görme keskinliği düşük olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır) çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen üç grubun yaş ortalamaları ve yaş aralığı sırasıyla OYG grubunda  $9,92\pm 3,37$  (6-17) , NF-1 grubunda  $12,71\pm 3,89$  (6-20) , kontrol grubunda  $12,84\pm 4,46$  (3-18) olup üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,113$ ). Üç grubun

görme keskinlikleri sırasıyla ortalama OYG grubunda 0,876 logMar, NF-1 grubunda 0,025 logMar, kontrol grubunda 0,003 logMar olup üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve görme keskinliklerinin (GK) (logMar) karşılaştırılması

	<i>Optik Gliom</i>	<i>NF-1</i>	<i>Kontrol Grubu</i>	<i>P</i>
<b>Hasta Sayısı</b>	13	14	13	
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	8/5	5/9	6/7	
<b>Göz Sayısı</b>	25	28	25	
<b>Yaş</b>	9,92±3,37†	12,71±3,89†	12,84±4,46†	0,113
<b>GK (logMar)</b>	0,876 (1,106)*	0,025 (0,045)*	0,003 (0,000)*	<b>&lt;0,001</b>

† ortalama±standart sapma \* ortalama(interquarter range)

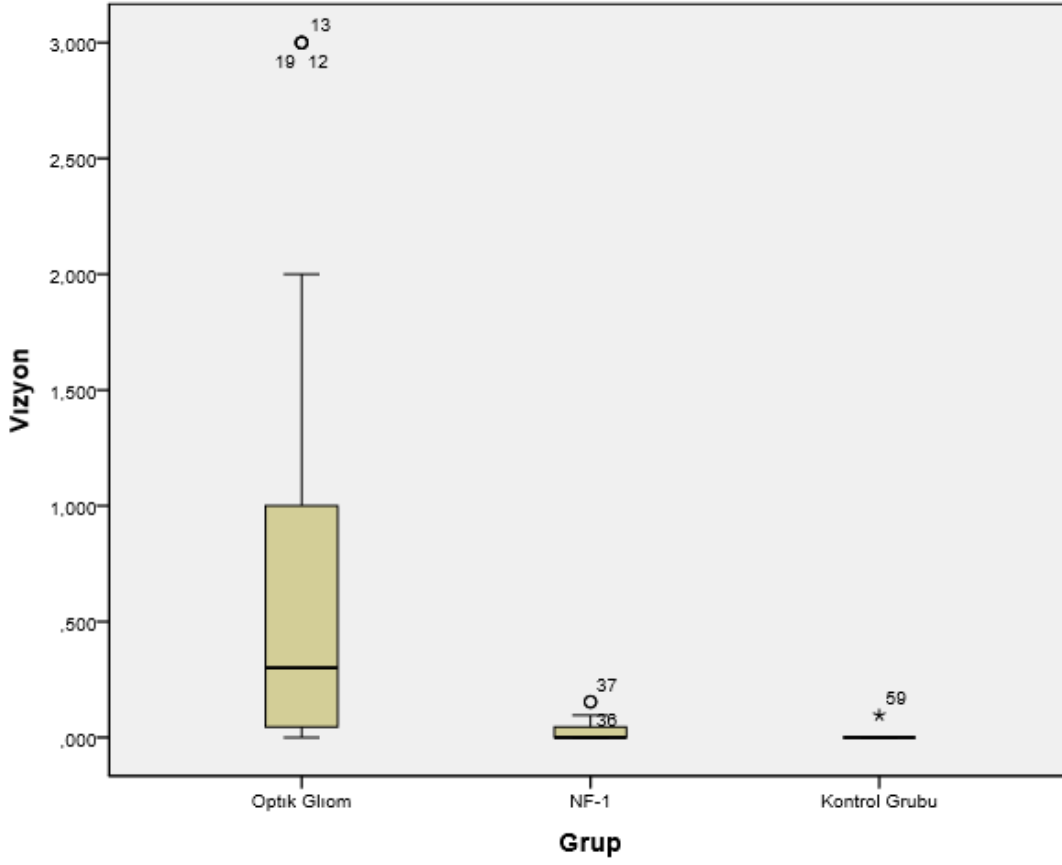
Üç grup birbirleri arasında ikişerli olarak görme keskinliği açısından ayrı ayrı karşılaştırıldıklarında OYG grubunun diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak ciddi anlamlı fark ( $p<0,001$ ) bulunurken; NF-1 grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak hafif anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,011$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Görme keskinliklerinin gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması

<b>Gruplar</b>	<b>P</b>
<b><i>Optik Gliom – NF-1</i></b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b><i>Optik Gliom – Kontrol Grubu</i></b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b><i>NF-1 – Kontrol Grubu</i></b>	0,011

Üç grubun görme keskinliklerinin birbirleriyle olan karşılaştırılması aşağıda grafikteki gibidir (Grafik 2).

**Grafik 2:** Gruplar arasındaki görme keskinliğinin (logMar) dağılımı



Tüm hastaların; superior, inferior, temporal ve nazal olmak üzere 4 kadranın peripapiller retina sinir lifi tabaka kalınlığı, horizontal 5 kadrın, vertikal 4 kadrın olmak üzere parafoveal makula hücre kalınlığı, 6 kadrın olmak üzere parafoveal ganglion hücre tabakası kalınlığı ve iç pleksiform tabaka kalınlığı OKT cihazı ile analiz edilmiştir.

Parafoveal makula hücre kalınlık değerleri altta tabloda görüldüğü gibi olup üç grup arasında parafoveal makula hücre kalınlıkları karşılaştırıldıklarında, tüm kadrınlarda ( $H_3$  hariç) ve retinal küp hacmi ve ortalama küp kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).  $H_3$  foveal kalınlığı temsil etmekle birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = 0,450$ ) (Tablo 4 ve 5).

**Tablo 4:** Horizontal planda parafoveal makula hücre kalınlıklarının karşılaştırılması

	<b>Optik Gliom</b>	<b>NF-1</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p</b>
<b>H<sub>1</sub></b>	246,27 (27,25)*	262,00 (16,50)*	269,96 (20,50)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>H<sub>2</sub></b>	274,56 (47,00)*	305,21 (18,00)*	306,80 (14,00)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>H<sub>3</sub></b>	235,65 (35,00)*	237,35 (29,00)*	245,24 (39,00)*	0,450
<b>H<sub>4</sub></b>	286,26 (53,00)*	317,07 (25,00)*	325,28 (16,50)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>H<sub>5</sub></b>	271,63 (48,75)*	298,82 (20,75)*	306,52 (28,50)*	<b>&lt;0,001</b>

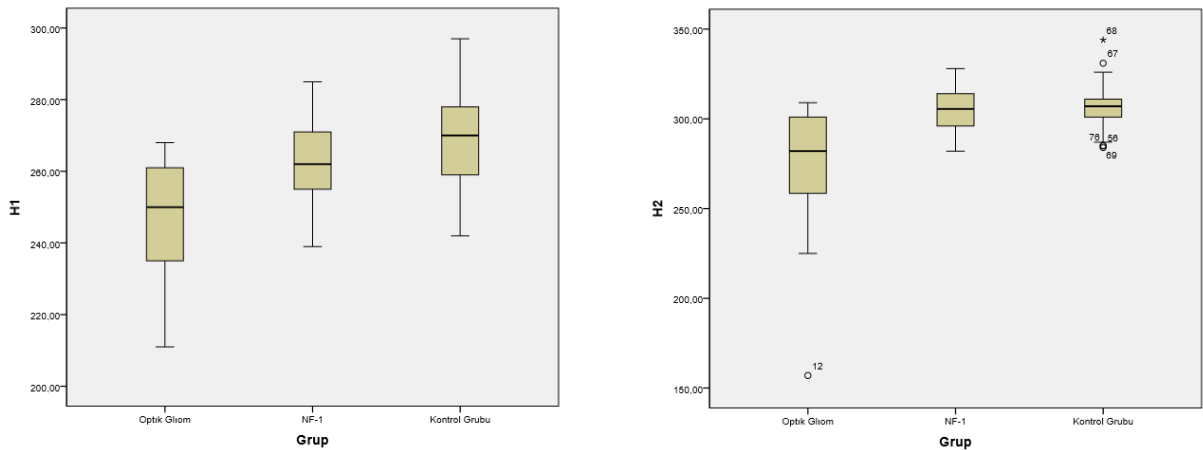
\*ortalama (interquarter range), H<sub>3</sub> foveal kalınlığı göstermektedir.

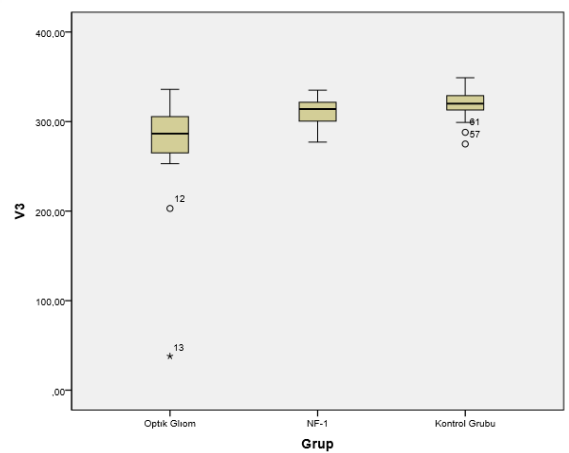
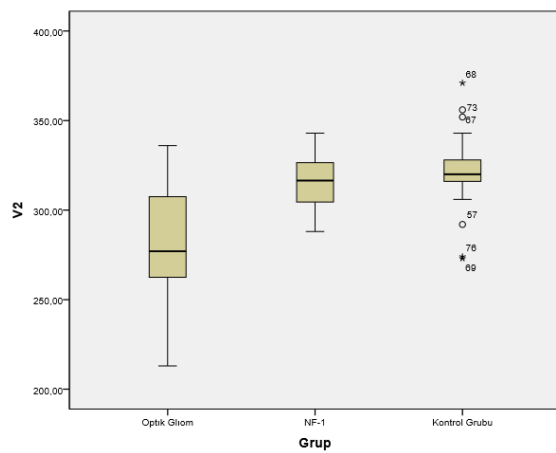
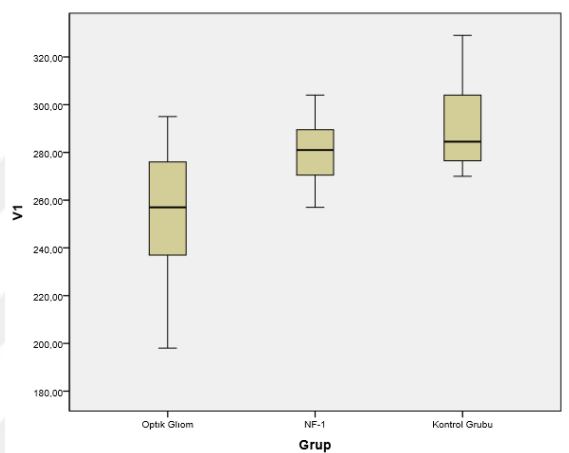
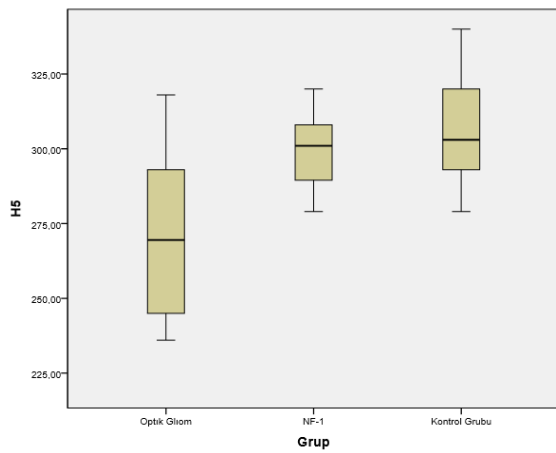
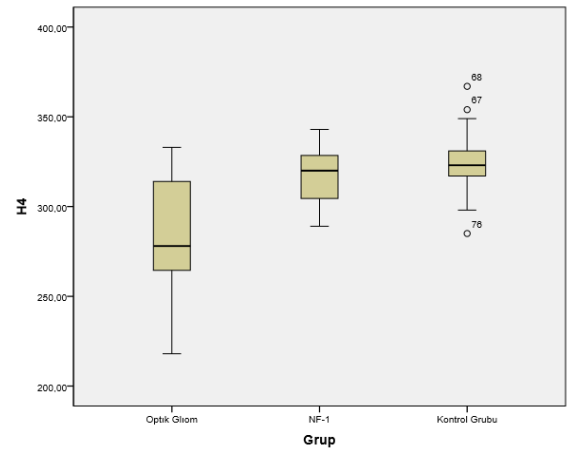
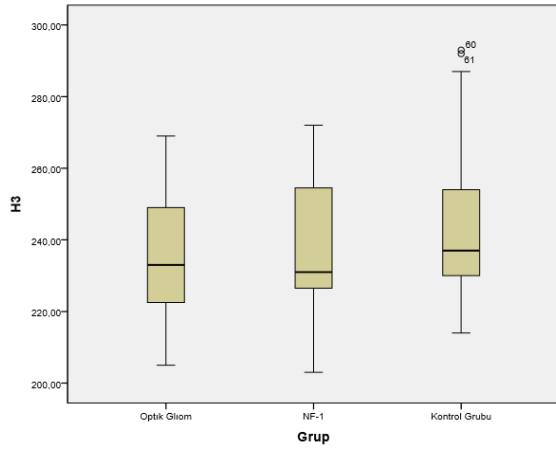
**Tablo 5:** Vertikal planda parafoveal makula hücre kalınlıklarının karşılaştırılması ve retinal küp hacmi ve ortalama küp kalınlığı karşılaştırılması

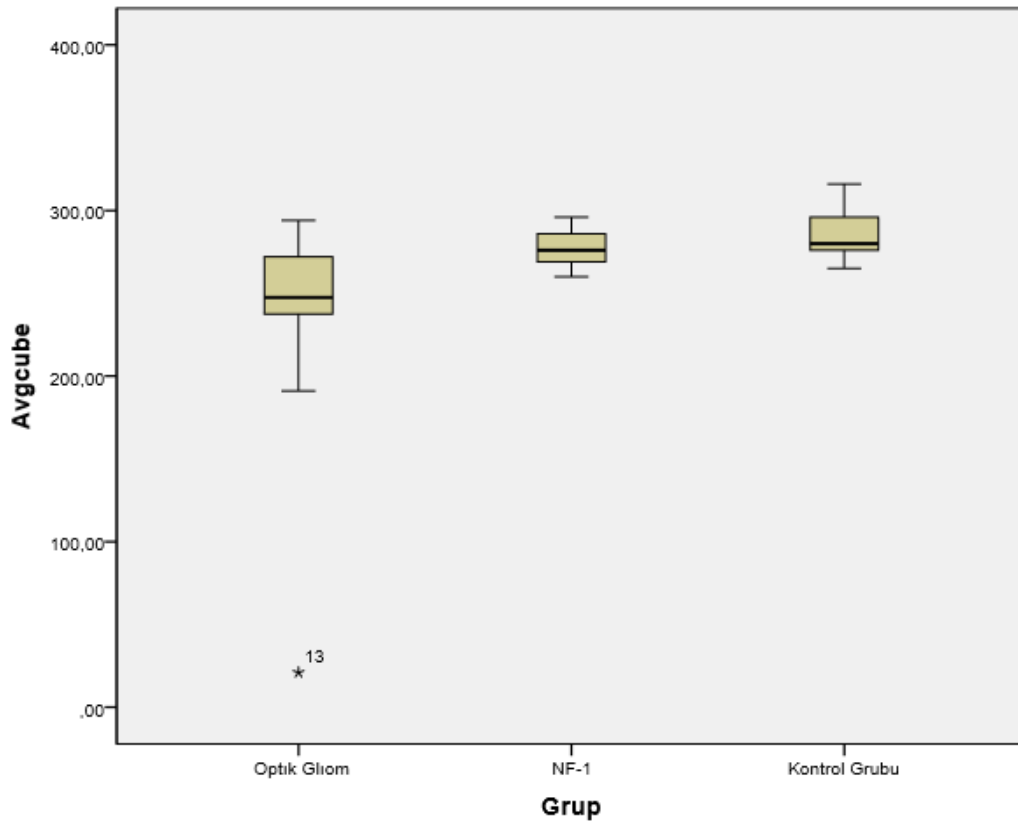
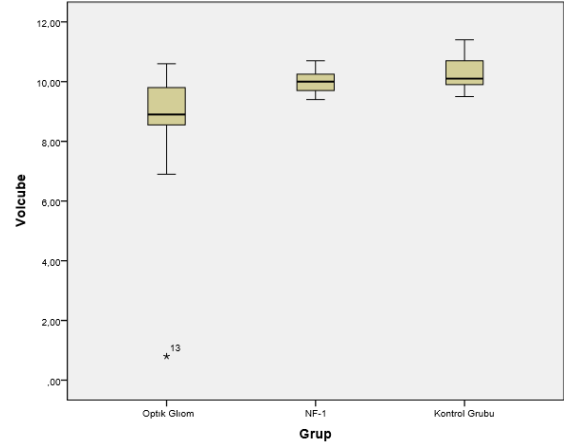
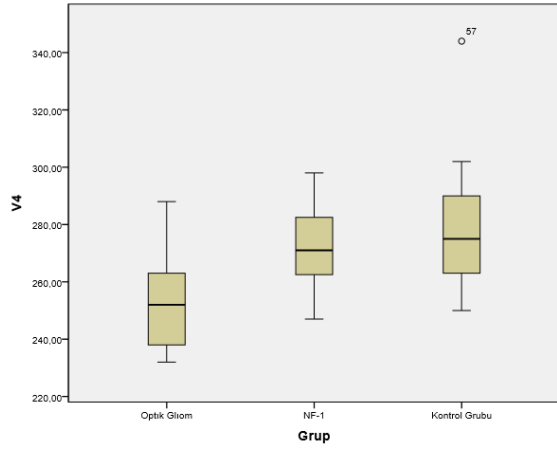
	<b>Optik Gliom</b>	<b>NF-1</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p</b>
<b>V<sub>1</sub></b>	255,65 (39,00)*	279,39 (20,00)*	291,37 (29,75)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>V<sub>2</sub></b>	281,86 (49,00)*	315,75 (23,00)*	320,80 (14,50)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>V<sub>3</sub></b>	276,25 (41,25)*	312,35 (21,50)*	320,24 (18,50)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>V<sub>4</sub></b>	252,71 (28,50)*	271,71 (20,50)*	279,24 (27,50)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>Küp Hacmi</b>	8,75 (1,28)*	10,01 (0,58)*	10,24 (0,80)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ortalama Küp Kalınlığı</b>	242,79 (35,75)*	277,92 (18,00)*	284,68 (22,50)*	<b>&lt;0,001</b>

\*ortalama (interquarter range)

Parafoveal makula hücre kalınlıklarının üç grup arasında ayrı ayrı tüm kadrantlarını kıyaslayan grafik aşağıda gösterilmiştir (Grafik 3).

**Grafik 3:** Parafoveal makula hücre kalınlıklarının grafiksel karşılaştırılması





Üç grup birbirleri arasında ikişerli olarak tüm kadrarlarda parafoveal makula hücre kalınlıkları açısından ayrı ayrı karşılaştırıldıklarında; OYG grubu diğer iki gruba karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p=0,001$  veya  $p<0,001$ ), NF-1 grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6).

**Tablo 6:** Parafoveal makula hücre kalınlıklarının gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması

<i>p</i>	<i>Optik Gliom – NF-1</i>	<i>Optik Gliom – K. Grb</i>	<i>NF-1 – K. Grubu</i>
<i>H<sub>1</sub></i>	0,001	<0,001	0,112
<i>H<sub>2</sub></i>	<0,001	<0,001	0,810
<i>H<sub>4</sub></i>	<0,001	<0,001	0,144
<i>H<sub>5</sub></i>	<0,001	<0,001	0,222
<i>V<sub>1</sub></i>	0,002	<0,001	0,023
<i>V<sub>2</sub></i>	<0,001	<0,001	0,289
<i>V<sub>3</sub></i>	0,001	<0,001	0,076
<i>V<sub>4</sub></i>	<0,001	<0,001	0,193
<i>Küp hacmi</i>	<0,001	<0,001	0,116
<i>Ortalama Küp Kalınlığı</i>	<0,001	<0,001	0,095

*H<sub>3</sub>* retina kalınlığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı için 2'li gruplar arasında değerlendirilmemiştir.

Parafoveal ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlık değerleri altta tabloda görüldüğü gibi olup üç grup arasında parafoveal GHT ve İPT kalınlıkları karşılaştırıldıklarında, tüm kadrantlarda, ortalama ve minimum GHT ve İPT kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (Tablo 7).

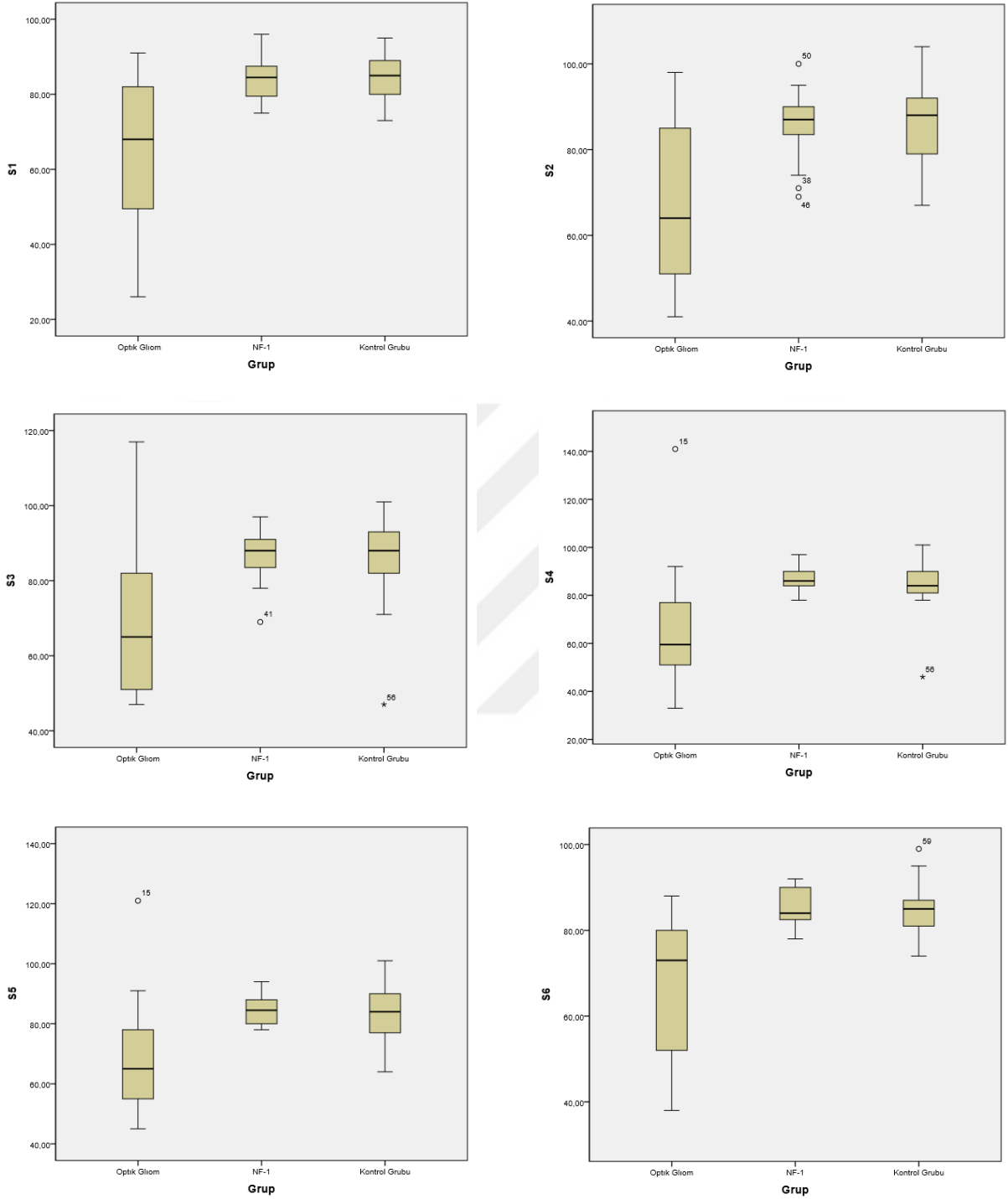
**Tablo 7:** Parafoveal ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlıklarının karşılaştırılması

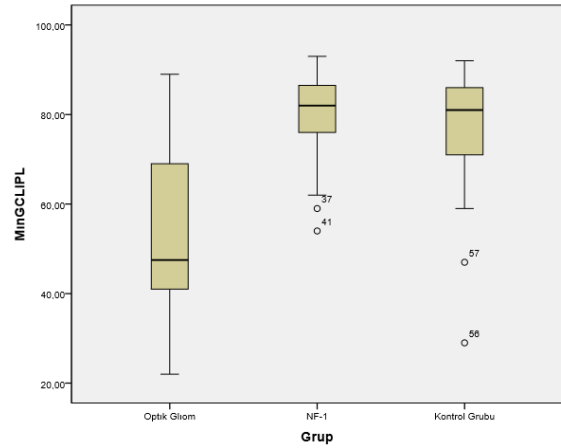
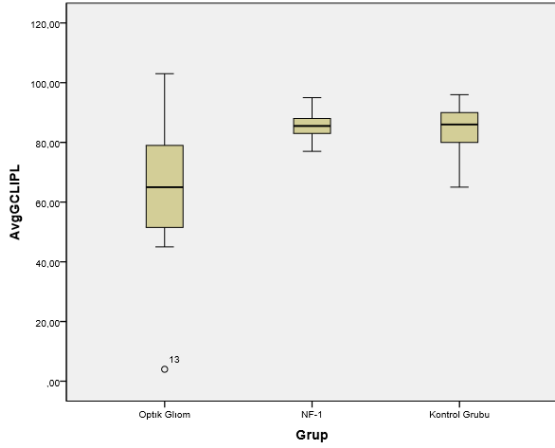
	<i>Optik Gliom</i>	<i>NF-1</i>	<i>Kontrol Grubu</i>	<i>p</i>
<i>S<sub>1</sub></i>	65,82 (35,00)*	84,32 (8,50)*	84,28 (9,50)*	<0,001
<i>S<sub>2</sub></i>	66,81 (35,00)*	85,75 (6,75)*	86,40 (13,50)*	<0,001
<i>S<sub>3</sub></i>	68,04 (32,25)*	87,00 (7,75)*	86,32 (11,50)*	<0,001
<i>S<sub>4</sub></i>	65,95 (26,50)*	86,75 (6,00)*	84,84 (11,00)*	<0,001
<i>S<sub>5</sub></i>	67,04 (23,25)*	84,64 (8,00)*	83,92 (14,00)*	<0,001
<i>S<sub>6</sub></i>	66,86 (29,00)*	85,32 (5,00)*	84,76 (7,50)*	<0,001
<i>Ort. GHT-İPT</i>	64,26 (29,00)*	85,32 (5,00)*	85,04 (10,50)*	<0,001
<i>Min. GHT-İPT</i>	52,90 (28,75)*	79,10 (10,75)*	76,24 (15,00)*	<0,001

\*ortalama (interquarter range)

Parafoveal ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlıklarının üç grup arasında ayrı ayrı tüm kadrantlarını kıyaslayan grafik aşağıda gösterilmiştir (Grafik 4).

**Grafik 4:** Parafoveal ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlıklarının grafiksel karşılaştırılması





Üç grup birbirleri arasında ikişerli olarak tüm kadrarlarda parafoveal ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlıkları açısından ayrı ayrı karşılaştırıldıklarında; OYG grubu diğer iki grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken ( $p=0,001$  veya  $p<0,001$ ), NF-1 grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 8).

**Tablo 8:** Parafoveal ganglion hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabakası (İPT) kalınlıklarının gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması

<i>p</i>	<i>Optik Gliom – NF-1</i>	<i>Optik Gliom – K. Grb</i>	<i>NF-1 – K. Grubu</i>
<i>S<sub>1</sub></i>	<0,001	<0,001	0,908
<i>S<sub>2</sub></i>	0,001	<0,001	0,598
<i>S<sub>3</sub></i>	<0,001	0,001	0,894
<i>S<sub>4</sub></i>	<0,001	<0,001	0,344
<i>S<sub>5</sub></i>	<0,001	<0,001	0,592
<i>S<sub>6</sub></i>	<0,001	<0,001	0,526
<b><i>Ort. GHT-İPT</i></b>	<0,001	<0,001	0,803
<b><i>Min. GHT-İPT</i></b>	<0,001	<0,001	0,605

Dört kadrar retina sinir lifi tabakası kalınlık değerleri altta tabloda görüldüğü gibi olup üç grup arasında karşılaştırıldıklarında, dört kadrarda ve ortalama RSLT kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 9).

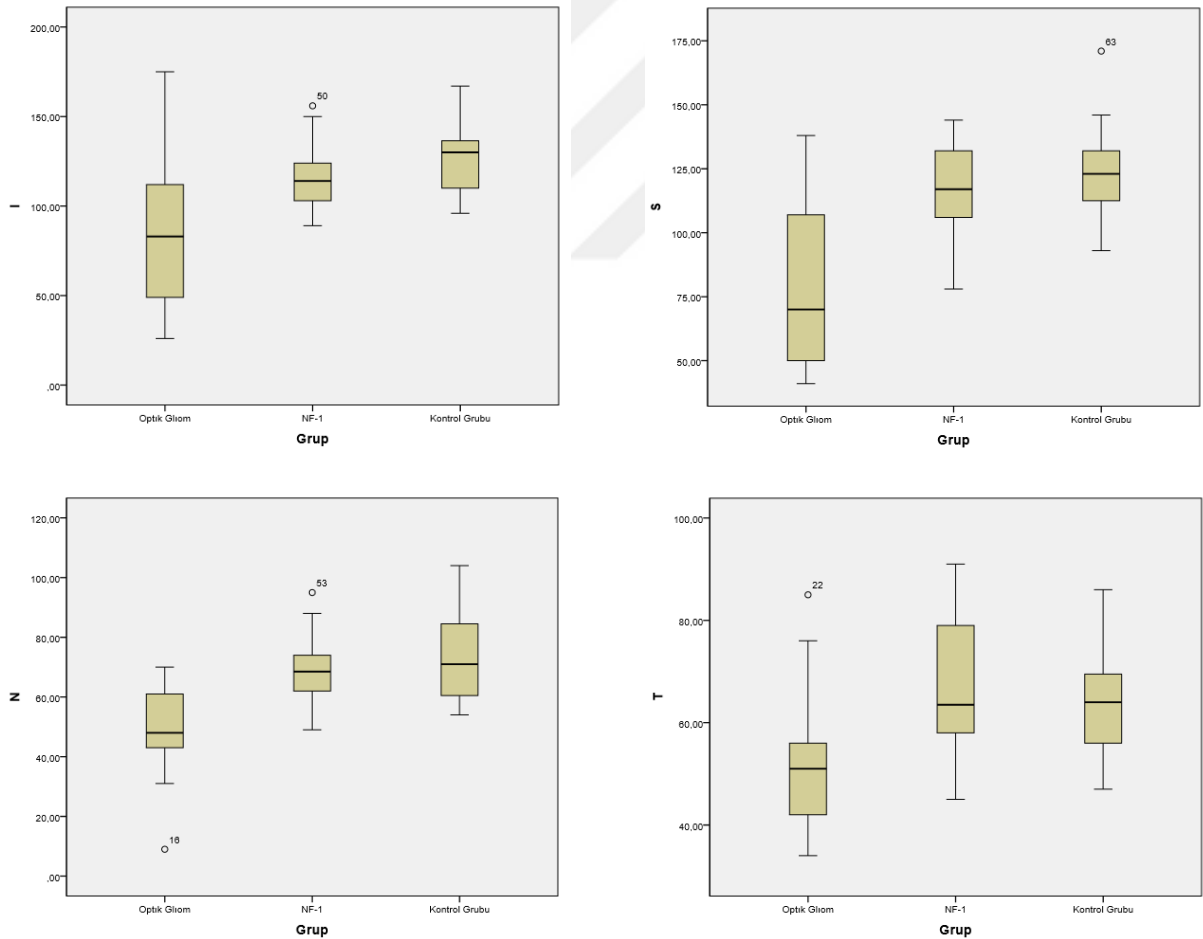
**Tablo 9:** Dört kadran retina sinir lifi tabakasının karşılaştırılması;

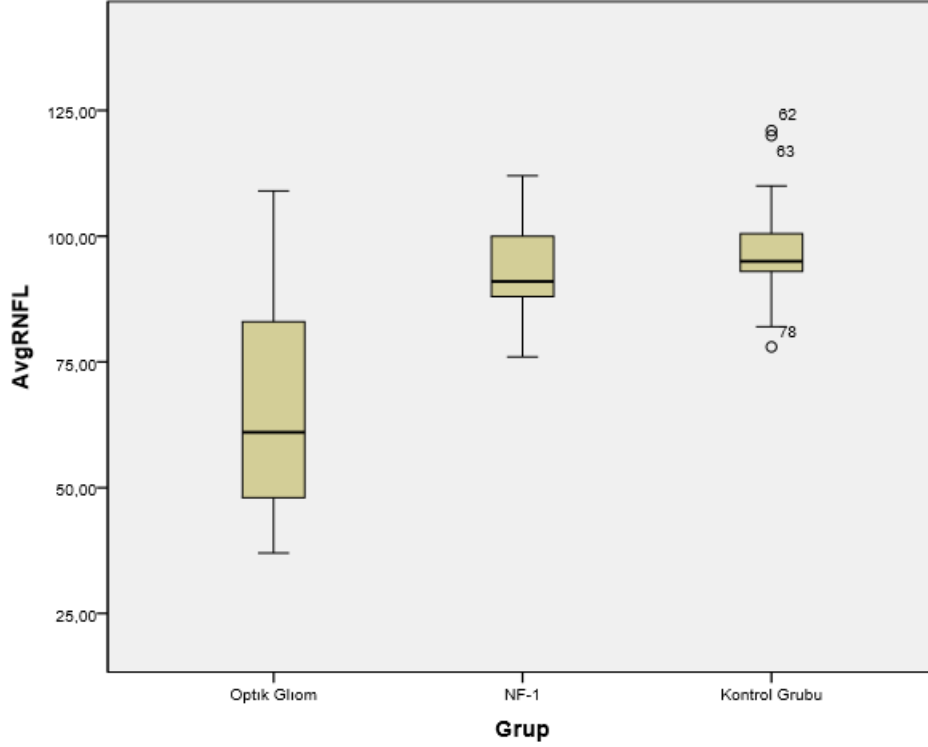
	<b>Optik Gliom</b>	<b>NF-1</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p</b>
<b>İnferior</b>	83,80 (64,50)*	116,23 (23,00)*	127,52 (31,00)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>Superior</b>	80,42 (60,00)*	117,53 (27,50)*	123,82 (21,00)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nazal</b>	49,61 (18,00)*	69,03 (13,00)*	72,78 (25,00)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>Temporal</b>	53,04 (17,00)*	66,11 (21,50)*	63,65 (16,00)*	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ort. RSLT</b>	66,66 (35,00)*	92,23 (12,50)*	97,13 (8,00)*	<b>&lt;0,001</b>

\*ortalama (interquarter range)

Dört kadran retina sinir lifi tabakasının kalınlıklarının üç grup arasında ayrı ayrı tüm kadranlarını kıyaslayan grafik aşağıda gösterilmiştir (Grafik 5).

**Grafik 5:** Dört kadran retina sinir lifi tabakasının grafiksel karşılaştırılması





Üç grup birbirleri arasında ikişerli olarak tüm kadrarlarda retina sinir lifi tabakasının kalınlıkları açısından ayrı ayrı karşılaştırıldıklarında; OYG grubu diğer iki gruba karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken, NF-1 grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 10).

**Tablo 10:** Dört kadrar retina sinir lifi tabakasının gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması

<i>p</i>	<i>Optik Gliom – NF-1</i>	<i>Optik Gliom – K. Grb</i>	<i>NF-1 – K. Grubu</i>
<i>İnferior</i>	0,001	<0,001	0,049
<i>Superior</i>	<0,001	<0,001	0,372
<i>Nazal</i>	<0,001	<0,001	0,583
<i>Temporal</i>	0,001	0,014	0,760
<i>Ort. RSLT</i>	<0,001	<0,001	0,113

Çalışmamızda; OYG grubu hastalar NF-1 ve kontrol grubu hastalarla karşılaştırıldığında görme keskinliğinin (logMar), ortalama GHT-İPT ve minimum GHT-İPT kalınlıkları ve ortalama makula hücre kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlıkları ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Yani yukarıda bahsedilen OKT değerlerinin hepsindeki artış görme

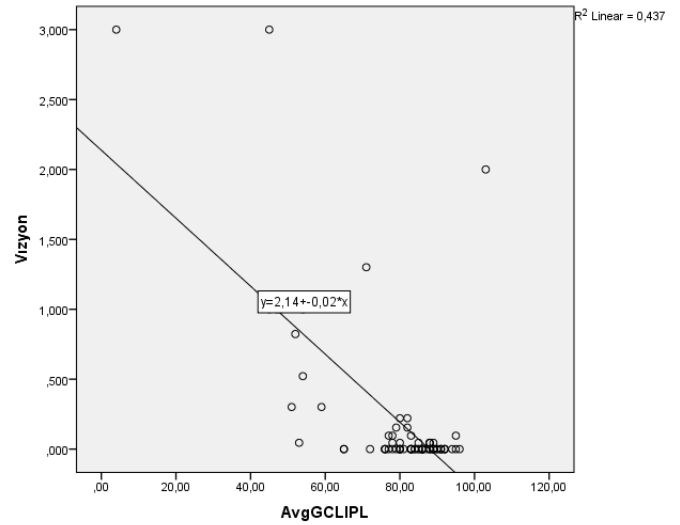
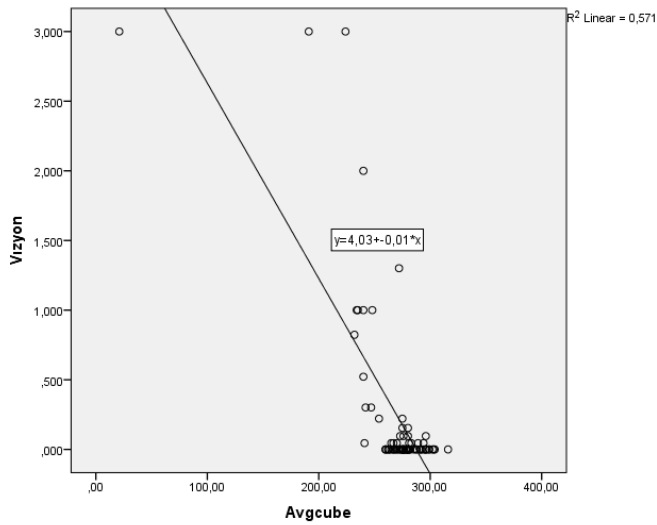
keskinliğindeki artış ile, azalış ise azalmayla birlikte görülmüştür. Ortalama GHT-İPT ve minimum GHT-İPT kalınlıkları, ortalama makula hücre kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlıklarının hepsi de birbiriyle pozitif korelasyon göstermiştir (Tablo 11).

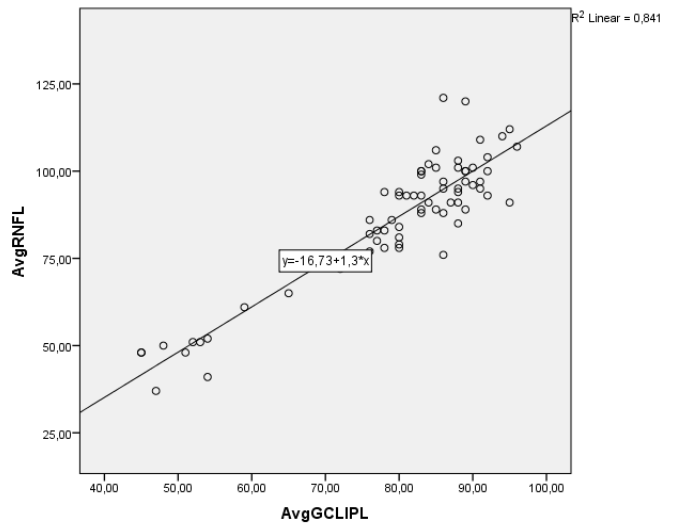
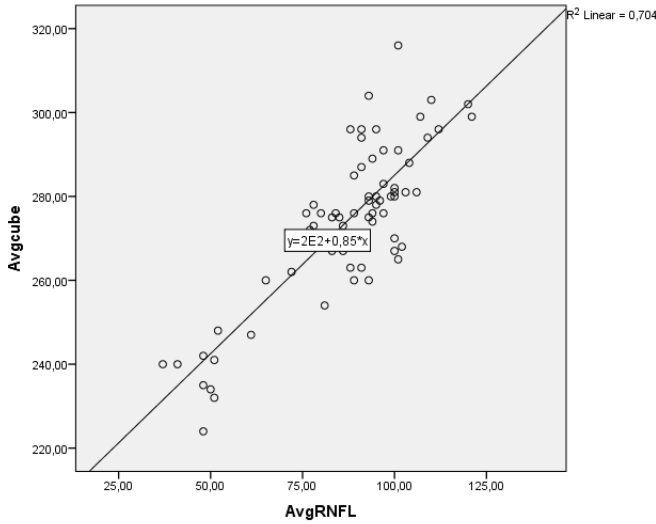
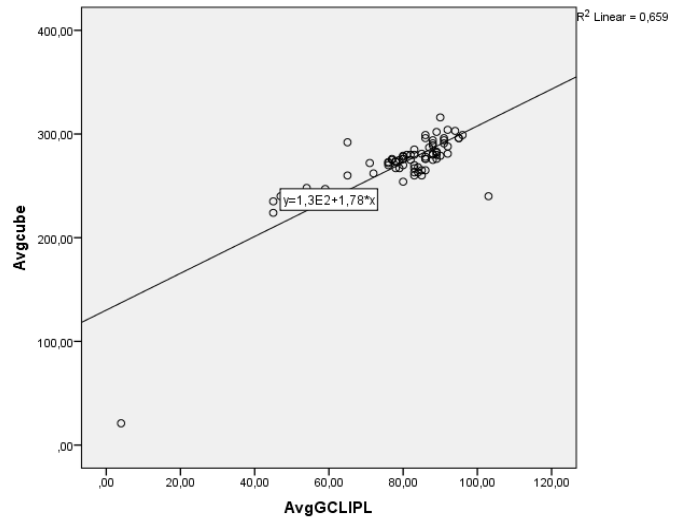
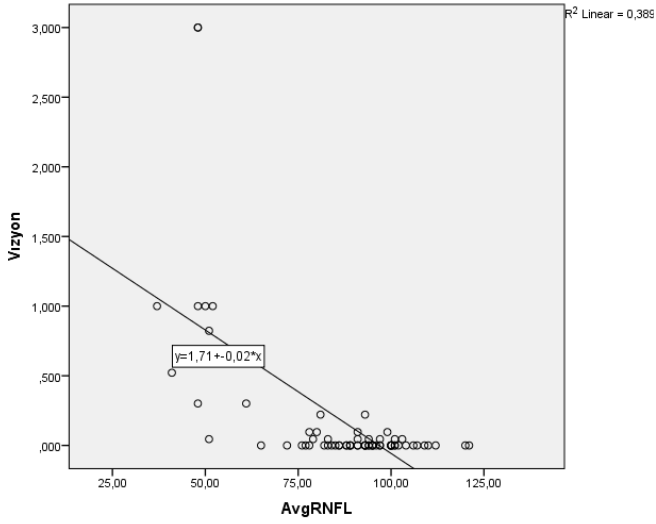
**Tablo 11:** Parametreler arasındaki korelasyon katsayısı değerleri;

	<b>GK</b>	<b>Küp Hacmi</b>	<b>Ort. Küp Kalınlığı</b>	<b>Ortalama GHT-İPT</b>	<b>Minimum GHT-İPT</b>	<b>Ortalama RSLT</b>
<b>GK</b>	1.000*	-0,529*	-0,530*	-0,475*	-0,528*	-0,549*
<b>Küp Hacmi</b>	-0,529*	1,000*	0,998*	0,740*	0,687*	0,728*
<b>Ort. Küp Kalınlığı</b>	-0,530*	0,998*	1,000*	0,737*	0,687*	0,726*
<b>Ortalama GHT-İPT</b>	-0,475*	0,740*	0,737*	1,000*	0,815*	0,796*
<b>Minimum GHT-İPT</b>	-0,528*	0,687*	0,687*	0,815*	1,000*	0,712*
<b>Ortalama RSLT</b>	-0,549*	0,728*	0,726*	0,796*	0,712*	1,000*

\*korelasyon katsayısı, tüm değerlerde istatistiksel analiz  $p=0,001$ 'dir.

**Grafik 6:** Parametreler arasındaki korelasyon grafikleri





## TARTIŞMA

OYG tanılı çocukların oftalmolojik muayeneleri ve takibi birçok nedenden dolayı oldukça zordur. OYG'li hastaların çoğu tipik olarak 1 ila 8 yaşları arasındadır ve bu tür hastalarda özellikle non verbal dönemde görme keskinliği muayenesi oldukça zordur<sup>97</sup>. Buna ek olarak NF-1'e ikincil OYG hastalarında gecikmiş kognitif fonksiyonlar ve davranış bozuklukları da muayeneyi güçleştirmektedir. Küçük yaş grubu çocukların OYG progresyonunun takibi için gerekli görme alanı testini de yapmaları zordur.

NF-1, dünya üzerinde 3500 çocuktan 1'inde görülen otozomal dominant geçişli çoklu sistemik tutulum gösteren bir hastalıktır<sup>7</sup>. Tüm oküler tutulumlar arasında, OYG görsel fonksiyonu en fazla etkileyen tutulumdur. OYG malign olmamasına rağmen optik sinire bası yaparak görsel fonksiyonları ilerleyici şekilde bozmaktadır<sup>1</sup>. NF-1 tanılı hastaların yaklaşık %15'i optik yolağın düşük-dereceli pilositik astrositomuna sahiptir. OYG'li hastalarda görme kaybı tümörün uzanımına ve yerleşimine bağlıdır<sup>63</sup>. OYG genellikle ön görme yollarını (optik sinir, kiazma ve optik traktus) tutarken nadiren optik radyasyo ve lateral genikulat gibi posterior görme yollarını tutan olgular da vardır.

OYG tanı ve takibinde birçok geçerli yöntem bulunmaktadır. Bunlar klinik muayene, görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve MRG'yi içermektedir<sup>42,19,98</sup>. Oküler koherens tomografi (OKT) retina sinir lifi tabakası, makula ve ganglion hücre tabakasındaki değişiklikleri hızlı, ucuz, objektif ve non-invaziv bir teknikte inceleyebilmektedir. Çocuk yaş grubunda OKT ile ölçüm yapmanın zorlukları olmakla birlikte çocuk yaş grubunda SD-OKT cihazında normativ data mevcut değildir. Türk ve ark.'nın<sup>99</sup> Türkiye'de yapmış oldukları çalışmada 6 ve 16 yaş arasındaki sağlıklı çocuklarda ilk kez normativ data bildirmişler ve OKT'nin bu yaş grubunda maküler ve optik sinir hastalıklarının takibinde başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda; OYG'li hastaların parafoveal makula kalınlıkları (fovea kalınlığı hariç), ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabakası kalınlıkları, retina sinir lifi tabakası kalınlıklarının tüm kadranlarında OYG olmayan NF-1 hastaları ile kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde ince bulunmuştur. OYG olmayan NF-1 hastaları ile kontrol grubu arasında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Benzer şekilde Chang ve ark.'ı<sup>100</sup> yapmış oldukları çalışmada optik gliomu mevcut olan NF-1 hastalarının, optik gliomu olmayan NF-1 hastaları ve sağlıklı çocuklara göre ortalama RSLT ve makula kalınlıklarının daha ince görüldüğünü ve optik gliomu olmayan NF-1 hastaları ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı fark bulunmadığını göstermişlerdir.

Çocuk hastalarda görme kaybının hasta tarafından ifadesi oldukça zordur. Çünkü bu hastalar görme kaybını farkında olmayabilirler veya tarif edemeyebilirler. Kooperasyonları düşük olduğu için bu hastalarda özellikle non verbal dönemde klinik muayene veya görme

alanı testleriyle de görme kaybını anlamak zordur. Tüm bu nedenlerden dolayı OKT hızlı ve objektif olması nedeniyle görme alanı testine göre daha az zaman gerektirir ve daha objektif bir sonuç verir.

OYG tanısında beyin MRG hala altın standart görüntüleme tekniği olmasına rağmen, görme keskinliğinde azalma ve proptozis gibi bulgular yokluğunda yapılması önerilmez<sup>2,7,44,101</sup>. OYG görüntüleme tekniklerinde görülür hale gelmeden önce görsel bozukluk yapabilmektedir ve OYG görsel semptom veya bulgu vermeksizin radyolojik ilerleme gösterebilmektedir<sup>102</sup>. Ek olarak; hayatın ilk yılında gelişen semptomatik OYG normal görülebilmektedir. Bundan dolayı infant ve erken çocukluk evrelerindeki hastalarda normal görüntüleme bulguları optik sinirin veya kiazmanın tümörden yoksun olduğu anlamına gelmemektedir<sup>102</sup>. Bu durumlarda kontrast boya ile yapılan görüntüleme tekniklerine ihtiyaç vardır. Bu da ek sedasyon ve kontrast madde alerjisi yan etkileri anlamına gelmektedir.

Diğer tanı yöntemi olan VEP'e göre ise uygulanabilirliği ve ulaşılabilirliği daha kolaydır. Birçok çalışmada OYG tespitinde VEP kullanmışlar ve duyarlılığını %67 ile %93 arasında özgünlüğünü ise %60 ile %87 arasında bulmuşlardır.<sup>107-109</sup> Anormal görsel fonksiyon ölçümünde VEP non-invaziv ve fizyolojik metod olmasına rağmen, güvenilir ve tecrübeli elektrofizyolojist bulmak oldukça zordur<sup>103,104</sup>. OYG'nin takip ve tanısında VEP kullanmanın diğer bir sınırlaması ise görme keskinliğinde değişiklik olmadan amplitüdlerdeki küçük değişiklikleri tespit etmenin oldukça zor olmasıdır<sup>7,106</sup>.

Genellikle, OYG'de kemoterapi tedavisine çocuğun görsel fonksiyonlarında bozukluk olduğunda başlanmaktadır<sup>10</sup>. Bu durum hiçbir zaman görme kaybı yaşamayacak hastaların gereksiz tedaviden kurtulmasını sağlarken, öte yandan tedavinin başlanması için çocuğun görme kaybını tariflemesini beklemek çoğu kez kötü görsel fonksiyonlarla sonuçlanmaktadır. Tedaviye başlandığında optik sinir solukluğunun bulunması kötü görsel sonuçla birliktedir. NF-1'e ikincil OYG hastaları, sporadik vakalara göre tedaviye daha kötü cevap vermektedir<sup>10</sup>.

Fisher ve ark.'ı<sup>10</sup> tedaviye başlama yaşının küçük olmasının (2 yaşın altında) kötü görsel sonuçla ve tedaviye kötü cevapla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu faktörler çocuklarda görme keskinliğinin seyrini objektif olarak değerlendirebilen bir ölçüme ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Görme keskinliğinde azalmaya neden olan tümörlerde bu durumu erken saptamak, görme kaybı yaşanmadan tedaviye erken başlanmasına fırsat verecektir.

Gu ve ark.'ı<sup>107</sup> yaptıkları çalışmada GHT-İPT ölçümlerinin görme keskinliğini gösteren en ideal marker olduğunu göstermişlerdir. GHT-İPT'nin OYG'li hastalarda görme keskinliği düşük olanlarla görme keskinliği normal olanlar arasında RSLT'ye göre istatistiksel olarak daha anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Görme keskinliği normal olan OYG'li hastalarda GHT-İPT değerlerinde ilerleyici düşüş olduğu zaman erken tedaviye başlanması gerektiğini ifade etmişlerdir.

Topçu ve ark.'nın<sup>108</sup> yapmış oldukları çalışmada OYG'li hastalarda görme keskinliği az olan ve normal olanlar arasında RSLT açısından anlamlı fark bulunmazken; makula kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu çalışmada ortalama RSLT kalınlığının hem düşük görme keskinliği olanlarda hem de normal görme keskinliği olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunurken, makuler hacim açısından sadece düşük görme keskinliği olanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Böylelikle asemptomatik OYG'li hastaların takibinde RSLT kalınlığı kullanılabilir, ancak ek görüntüleme tekniğine ihtiyaç vardır şeklinde yorumlamışlardır.

OKT ölçümleri OYG şüphesi olan hastalarda klinik muayene ile birlikte hastalığın takibinde kullanılabilir. Örneğin OYG şüphesi olan bir hastada sınırda incelmış OKT ölçümleri mevcut ise zaman kaybetmeden, görsel fonksiyonlar kötüleşmeden tedaviye başlama konusunda uyarıcı olabilir. Bu kritik bir aşamadır çünkü görme keskinliğindeki azalma geç tedavi sonrası maalesef tekrar geri gelmemektedir. OYG şüphesi takibinde non-invaziv ve ucuz bir tetkik olan OKT ile tarama yapılabilir, böylelikle pahalı ve anestezi gibi yan etkileri olan MRG tekniğinden kaçınılmış olur<sup>109</sup>. OKT kolay ve risk içermemesi nedeniyle pediatrik yaş grubunda uzun dönemde kullanılmaya olanak sağlamaktadır.

OYG'li çocuklarda GHT-İPT kalınlığındaki azalma ile görme kaybı arasındaki zamanlama tam olarak bilinmemektedir. Travmatik optik nöropati olgusu ciddi görme kaybı ile sonuçlanır ama tetkik edilebilir RSLT ve GHT-İPT kalınlığındaki değişiklikler travmadan 2-3 hafta sonra gerçekleşir<sup>110,111,112</sup>. OYG'li birçok hastada ciddi görme kaybı mevcutken OKT değerlerindeki değişikliklerin aynı zamanda gerçekleşeceği ile ilgili bilgi mevcut değildir.

OYG'li çocuklarda GHT-İPT kalınlığının ölçümünün RSLT ölçümüne göre birçok avantajları vardır. Optik sinire veya kiazmaya yerleşen tümörlerde optik sinirde ödeme bağlı RSLT olduğundan kalın ölçülürken, GHT-İPT kalınlığı optik sinir ödeminden etkilenmez. Aynı zamanda RSLT görme alanındaki birçok yerin aksonlarının toplamını temsil ederken, GHT-İPT kalınlığı görme alanındaki spesifik bir lokasyonu temsil etmektedir<sup>113,114</sup>. RSLT tabakası GHT-İPT kompleksine göre kan damarlarından ve refraktif kusurdan daha fazla etkilenmektedir<sup>113</sup>. Bizim çalışmamızın eksikliklerinden birisi OKT parametrelerinin birbirine üstünlüğü açısından değerlendirilmemiş olmasıdır.

Biz de bu çalışmamızda OYG'nin (NF-1'e ikincil veya sporadik), hastaların görsel fonksiyonuna olan etkisini OKT cihazı ile parafoveal makula kalınlıklarını, RSLT kalınlıklarını ve parafoveal GHT-İPT kalınlıklarını ölçerek değerlendirdik ve bu değerlerin görme keskinliği ile korelasyon gösterip göstermediğini araştırdık. Çalışmamız bu olgularda OKT cihazı ile ayrı ayrı 3 parametrenin birlikte incelendiği literatürdeki tek çalışma olması ile diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Çalışmamızın sonuçları literatürdeki daha önceden yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Chang ve ark.'larının<sup>100</sup> yapmış oldukları çalışmayla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Gu ve ark.'larının<sup>107</sup> yaptığı çalışmada GHT-İPT ve RSLT, OYG'li hastalarda bizim çalışmamızda da olduğu gibi düşük bulunmakla birlikte; bizim çalışmamızdan farklı olarak GHT-İPT ölçümlerinin RSLT'ye göre daha anlamlı olduğunu

göstermişlerdir. Topçu ve ark.'ları<sup>108</sup> ise OYG'li hastaları makula kalınlığı ve RSLT açısından değerlendirmiş, bizim çalışmamızda da olduğu gibi RSLT kalınlığını bu hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulmuşlar ve RSLT kalınlığının hastalığın takibinde ek görüntüleme tekniği ile beraber kullanılabilceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda görme keskinliğinin ayrı ayrı bu 3 parametreyle korele olduğu görülmüştür. Bu parametrelerin birbiriyle de korele olduğu gösterilmiş olup; çalışmamızın eksikliklerinden birisi bu parametrelerin birbirine üstünlüğü açısından değerlendirilmemiş olmasıdır.

Sonuç olarak; OYG mevcut olan (NF-1'e ikincil veya sporadik) hastalarda tümörün progresyonu ve hastalığın takibi açısından OKT; non-invaziv, hızlı, ucuz ve objektif olması yönüyle diğer tetkiklere göre avantajlıdır. Parafoveal makula kalınlığı, RSLT kalınlığı ve GHT-İPT kalınlık değerlerinin hepsinde ayrı ayrı OYG'li hastalarda OYG olmayan NF-1 hastalarına ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken; OYG olmayan NF-1 grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Buna ek olarak bu 3 parametre görme keskinliği ile korelasyon göstermekle birlikte bu değerlerin hepsi hastaların takibinde kullanılabilir.

OKT ölçümlerinin; OYG şüphesi olan hastalarda klinik muayene yanında hastalığın takibinde kullanılabilceği daha geniş çaplı vaka serileri ile yapılacak çalışmalarla gösterilebilir.

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Optik yolak gliomlu (OYG) (sporadik veya NF-1'e sekonder) hastaların, OYG'si olmayan NF-1 ve sağlıklı kontrol grubu ile OKT ölçümlerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

**Metod:** Bu prospektif, olgu-kontrol grubu çalışmasına; 27 hasta (13 OYG ve 14 OYG olmayan NF-1) ve 13 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Gruplar arasında retina sinir lifi tabakası (RSLT), makuler kalınlık ve ganglion hücre tabakası- iç pleksiform tabaka (GHT-İPT) kalınlıkları OKT ile ölçülmüş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır.

**Sonuçlar:** OYG grubunda makuler kalınlık, kontrol grubu ve OYG'si olmayan NF-1 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). OYG grubunda GHT-İPT kalınlığının tüm kadranları, kontrol grubu ve OYG'si olmayan NF-1 grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). OYG grubunda RSLT kalınlığının dört kadranı da, kontrol grubu ve OYG'si olmayan NF-1 grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Görme keskinliği (logMar) ile tüm bu parametreler ( makuler kalınlık, RSLT ve GHT-İPT) arasında anlamlı olarak negatif korelasyon bulunmuştur. Parametrelerin hepsinin birbiriyle pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

**Tartışma:** Literatürde ayrı ayrı üç parametrenin ( makuler kalınlık, RSLT ve GHT-İPT) birlikte incelendiği buna benzer çalışma bulunmamaktadır. OKT ölçümlerinin; OYG şüphesi olan hastalarda klinik muayene yanında hastalığın takibinde kullanılabileceği daha geniş çaplı olgu serileri ile yapılacak çalışmalarla gösterilebilir.

## ABSTRACT

**Purpose:** To compare the optical coherence tomography (OCT) findings of optic pathway gliomas (OPGs) (sporadic or secondary to NF-1) patients with neurofibromatosis (NF-1) without OPGs and healthy controls.

**Methods:** Prospective, case-control study; 27 patients (13 were OPG and 14 were NF-1 without OPG) and 13 control subjects were included. Retinal nerve fiber layer (RNFL) and macular thickness and ganglion cell layer – inner plexiform layer (GCL-IPL) thickness findings measured with OCT and the results were compared between groups.

**Results:** Macular thickness was significantly lower in the OPGs group than in the control groups and NF-1 patients without OPGs groups ( $p < 0.001$ ), GCL-IPL thickness was found lower in OPGs than in the control groups and NF-1 patients without OPGs groups ( $p < 0.001$ ), and RNFL thickness was also found lower in OPGs than in the control groups and NF-1 patients without OPGs groups ( $p < 0.001$ ). There was statistical significant negative correlation between visual acuity (logMar) and all the other parameters (macular thickness, RNFL and GCL-IPL thickness). All parameters have been found to positively correlated with each other.

**Conclusion:** In the literature, there are no similar studies that three separate parameters (macular thickness, RNFL and GCL-IPL thickness) examined together. OCT measurements can be used to monitoring the disease in patients with suspected OPGs however it should be shown with larger case series.

## KAYNAKLAR

- 1) Dutton J.J. Gliomas of the anterior visual pathway. *Surv Ophthalmol.* 1994; 38: 427-452.
- 2) Listernick R, Charrow J, Gutmann D.H. Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics* 1999; 89: 38-44.
- 3) Czyzyk E, Jóźwiak S, Roszkowski M, Schwartz R.A. Optic pathway gliomas in children with and without neurofibromatosis 1. *J Child Neurol.* 2003; 18: 471-478.
- 4) Chan M.Y, Foong A.P, Heisey D.M. et al. Potential prognostic factors of relapse-free survival in childhood optic pathway glioma: a multivariate analysis. *Pediatr Neurosurg.* 1998; 29: 23-28.
- 5) Binning M.J, Liu J.K, Kestle J.R.W. et al. Optic pathway gliomas: a review. *Neurosurg. Focus* 2007; 23(5): E2.
- 6) Avery RA, Fisher MJ, Liu GT. Optic pathway gliomas. *J Neuroophthalmol.* 2011;31:269–278.
- 7) Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol.* 2007;61:189–198.
- 8) North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *Neurology.* 1997;48:1121–1127.
- 9) Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol.* 2007;6:340–351.
- 10) Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro Oncol.* 2012;14:790–797.
- 11) Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res.* 2007;26:688–710.
- 12) Kanamori A, Nakamura M, Yamada Y, Negi A. Longitudinal study of retinal nerve fiber layer thickness and ganglion cell complex in traumatic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:1067–1069.
- 13) Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2012;119:1250–1257.
- 14) Jahraus C.D, Tarbell N.J. Optic pathway gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 586-596.

- 15) Lynch TM, Gutmann DH. Neurofibromatosis 1. *Neurol Clin.* 2002;20:841–865.
- 16) Hollander M.D, FitzPatrick M, O'Connor S.G. et al. Optic gliomas. *Radiol Clin North Am.* 1999; 37(1): 59-71.
- 17) Kornreich L, Blaser S, Schwarz M, Shuper A, Vishne TH, Cohen IJ, Faingold R, Michovitz S, Koplewitz B, Horev G. Optic pathway glioma: correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. *ANJR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1963– 1969.
- 18) Nicolin G, Parkin P, Mabbott D, Hargrave D, Bartels U, Tabori U, Rutka J, Buncic JR, Bouffet E. Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:1231–1237.
- 19) Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr.* 1994;125:63–66.
- 20) Blazo MA, Lewis RA, Chintagumpala MM, Frazier M, McCluggage C, Plon SE. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 2004;127:224–229.
- 21) Suárez J.C, Viano J.C, Zunnino S. et al. Management of child optic pathway gliomas: new therapeutical option. *Child Nerv Syst.* 2006; 22: 679-684.
- 22) Hoffman H.J, Humphreys R.P, Drake J.M. et al. Optic pathway/hypothalamic gliomas: A dilemma in management. *Pediatr Neurosurg.* 1993; 19: 186-195.
- 23) Taner D. (Ed.) *Gorme Yolları. Fonksiyonel Noroanatomı.* METU press, Ankara, 2. Baskı. 1999, s. 206-215.
- 24) Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K. Neurofibromatosis type1 and optic pathway gliomas: followup of 54 patients. *Ophthalmology.* 2004;111:568–577.
- 25) Listernick R, Ferner RE, Piersall L, Sharif S, Gutmann DH, Charrow J. Late-onset optic pathway tumors in children with neurofibromatosis 1. *Neurology.* 2004;63:1944– 1946.
- 26) Grill J, Laithier V, Rodriguez D, et al. When do children with optic pathway tumors need treatment? An oncological perspective in 106 patients treated in a single centre. *Eur J Pediatr.*
- 27) Singhal S, Birch JM, Kerr B, Lashford L, Evans DG. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child.* 2002;87:65–70.
- 28) King A, Listernick R, Charrow J, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: The effect of presenting symptoms on outcome. *American Journal of Medical Genetics* 2003; 122A: 95-99.

- 29) Hoyt W.F, Baghdassarian S.A. Optic glioma of childhood. Natural history and rationale for conservative management. *Br J Ophthalmol*. 1969; 53: 793-798.
- 30) Koenig SB, Naidich TP, Zaparackas Z. Optic glioma masquerading as spasmus nutans. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1982;19:20–24.
- 31) Lavery MA, O’Neill JF, Chu FC, Martyn LJ. Acquired nystagmus in early childhood: a presenting sign of intracranial tumor. *Ophthalmology*. 1984;91:425–453.
- 32) Liu G.T. Optic gliomas of the anterior visual pathway. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17: 427-431.
- 33) Rodriguez L.A, Edwards M.S, Levin V.A. Management of hypothalamic gliomas in children. An analysis of 33 cases. *Neurosurg*. 1990; 26: 242-247.
- 34) Medlock M.D, Madsen J.R, Barnes P.D. et al. Optic chiasm astrocytomas of childhood.1. Long-term follow-up. *Pediatr Neurosurg*. 1997; 27: 121-128.
- 35) Albright A.L, Sclabassi R.J, Slamovitz T.L, Bergman I. Spasmus nutans associated with optic gliomas in infants. *J Pediatr*. 1984; 105(5): 778-780.
- 36) Horwich A, Bloom H.J.G. Optic gliomas: radiation therapy and prognosis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 1985; 11: 1067-1079.
- 37) Laue L, Comite F, Hench K. et al. Precocious puberty associated with neurofibromatosis and optic gliomas. *Am J Dis Child*. 1985; 139: 1097-1100.
- 38) Martinez R, Honegger J, Fahlbusch R, Buchfelder M. Endocrine findings in patients with optico-hypothalamic gliomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 162-167.
- 39) Brems, H., Beert, E., de Ravel, T.,Legius, E. (2009) Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol*, 10 (5), 508-515.
- 40) Listernick R, Charrow J, Greenwald M.J, Esterly N.B. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 1989; 114: 788-792.
- 41) Blaney S.M, Kun L.E, Hunter J. et al. Tumors of the optic pathway. “Principles and Practice of Pediatric Oncology” (Ed. P.A. Pizzo ve D.G. Poplack)’de, 5.baskı, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006, s. 833-835.
- 42) Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: Follow-up of 54 patients. *Ophthalmology* 2004; 111: 568-577.
- 43) Gayre G.S, Scott I.U, Feuer W. et al. Long-term visual outcome in patients with anterior visual pathway gliomas. *J Neuro-ophthalmol*. 2001; 21(1): 1-7.

- 44) Listernick R, Louis D.N, Packer R.J, Gutmann D.H. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Annals of Neurology* 1997; 41(2): 143-149.
- 45) Balcer L.J, Liu G.T, Heller G. et al. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: Relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131: 442-445.
- 46) Zeid J.L, Charrow J, Sandu M. et al. Orbital optic nerve gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J AAPOS* 2006; 10: 534-539.
- 47) Kornreich L, Blaser S, Schwarz M. et al. Optic pathway glioma: Correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. *Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 1963-1969.
- 48) Dr. Halil Ateş, Glokomatöz Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifi Çözümlemesi, Ege Üniversitesi Glokom Birimi (<http://www.e-oftalmoloji.tripod.com>).
- 49) Hoyt W.F, Fletcher W.A, Imes R.K. Chiasmal gliomas. Appearance and long-term changes demonstrated by computerized tomography. *Prog Exp Tumor Res.* 1987; 30: 113-121.
- 50) Chateil JF, Soussotte C, Pe ´despan JM, Brun M, Le Manh C, Diard F. MRI and clinical differences between optic pathway tumours in children with and without neurofibromatosis. *Br J Radiol.* 2001;74:24–31.
- 51) Sener R.N. Diffusion MRI in neurofibromatosis type 1: ADC evaluations of the optic pathways, and a comparison with normal individuals. *Comput Med Imaging Graph.* 2002; 26: 59-64.
- 52) Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol.* 2010;9:906–920.
- 53) Pepin S.M, Lessell S. Anterior visual pathway gliomas: the last 30 years. *Semin Ophthalmol.* 2006; 21: 117-124.
- 54) Parsa CF, Givrad S. Juvenile pilocytic astrocytomas do not undergo spontaneous malignant transformation: designation as hamartomas. *Br J Ophthal.* 2008;92:40–46.
- 55) Hoffman HJ, Soloniuk DS, Humphreys RP, Drake JM, Becker LE, De Lima BO, Piatt JH Jr. Management and outcome of low-grade astrocytomas of the midline in children: a retrospective review. *Neurosurgery.* 1993;33: 964–971.
- 56) Sutton LN, Molloy PT, Sernyak H, Goldwein J, Phillips PL, Rorke LB, Moshang T Jr, Lange B, Packer RJ. Long-term outcome of hypothalamic/chiasmatic astrocytomas in children treated with conservative surgery. *J Neurosurg.* 1995;83:583–589.

- 57) Civitello L.A, Packer R.J, Rorke L.B. et al. Leptomeningeal dissemination of low-grade gliomas in childhood. *Neurology* 1988; 38: 562-566.
- 58) Komotar R.J, Burger P.C, Carson B.S. et al. Pilocytic and pilomyxoid hypothalamic/chiasmatic astrocytomas. *Neurosurgery* 2004; 54: 72-80.
- 59) Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Christensen MR, Wollan PC, Sebo TJ, Forsyth PA, Hayostek CJ. Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999;58:46–53.
- 60) Bowers DC, Gargan L, Kapur P, Reisch JS, Mulne AF, Shapiro KN, Elterman RD, Winick NJ, Margraf LR. Study of the MIB-1 labeling index as a predictor of tumor progression in pilocytic astrocytomas in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 2003;21:2968–2973.
- 61) Cummings TJ, Provenzale JM, Hunter SB, Friedman AH, Klintworth GK, Bigner SH, McLendon RE. Gliomas of the optic nerve: histological, immunohistochemical (MIB-1 and p53), and MRI analysis. *Acta Neuropathol.* 2000;99:563–570.
- 62) Aryan H.E, Meltzer H.S, Lu D.C. et al. Management of pilocytic astrocytoma with diffuse leptomeningeal spread: two cases and review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2005; 21: 477- 481.
- 63) Walrath JD, Engelbert M, Kazim M. Magnetic resonance imaging evidence of optic nerve glioma progression into and beyond the optic chiasm. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2008;24:473–474.
- 64) Balcer LJ, Liu GT, Heller G, Bilaniuk L, Volpe NJ, Galetta SL, Molloy PT, Phillips PC, Janss AJ, Vaughn S, Maguire MG. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:442–445.
- 65) Liu GT, Brodsky MC, Phillips PC, Belasco J, Janss A, Golden JC, Bilaniuk LL, Burson GT, Duhaime AC, Sutton LN. Optic radiation involvement in optic pathway gliomas in neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:407–414.
- 66) Stokland T, Liu JF, Ironside JW, Ellison DW, Taylor R, Robinson KJ, Picton SV, Walker DA. A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low grade glioma: a population-based cohort study (CCLG CNS9702). *Neuro Oncol.* 2010;12:1257–1268.
- 67) Wisoff JH, Abbott R, Epstein F. Surgical management of exophytic chiasmatic-hypothalamic tumors of childhood. *J Neurosurg.* 1990;73:661–667.
- 68) Opocher E, Kremer LC, Da Dalt L, van de Wetering MD, Viscardi E, Caron HN, Perilongo G. Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2006;42:1807– 1816.

- 69) Nishio S, Takeshita I, Fujiwara S, Fukui M. Opticohypothalamic glioma: an analysis of 16 cases. *Childs Nerv Syst.* 1993;9:334–338.
- 70) Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL, Weinstein JM, Strother CM, Muci-Mendoza R, Ramella M, Manor RS, Fletcher WA, Replea MX, Garrity JA, Ebner RN, Monteiro ML, McFadzean RM, Rubtsova IV, Hoyt WF. Spontaneous regression of optic gliomas: thirteen cases documented by serial imaging. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:516–529.
- 71) Bruggers CS, Friedman HS, Phillips PC, Wiener WD, Hockenberger B, Oakes WJ, Buckley EG. Leptomeningeal dissemination of optic pathway gliomas in three children. *Am J Ophthalmol.* 1991;111:719–723.
- 72) Perilongo G, Carolla C, Salviati L, Murgia A, Pillon M, Basso G, Gardiman M, Laverda A. Diencephalic syndrome and disseminated juvenile pilocytic astrocytomas of the hypothalamic-optic chiasm region. *Cancer.* 1997;80: 142–146.
- 73) Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: followup of 54 patients. *Ophthalmology.* 2004;111:568–577.
- 74) Astrup J. Natural history and clinical management of optic pathway glioma. *Br J Neurosurg.* 2003; 17(4): 327-335.
- 75) Moreno L, Bautista F, Ashley S, Duncan C, Zacharoulis S. Does chemotherapy affect the visual outcome in children with optic pathway glioma? A systematic review of the evidence. *Eur J Cancer.* 2010;46:2253–2259.
- 76) Fletcher WA, Imes RK, Hoyt WF. Chiasmal gliomas: appearance and long-term changes demonstrated by computerized tomography. *J Neurosurg.* 1986;65: 154–159.
- 77) Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol.* 2009;24:1397–1408.
- 78) Parsa C.F, Hoyt C.S, Lesser R.L. et al. Spontaneous regression of optic gliomas: Thirteen cases documented by serial neuroimaging. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: 516-529.
- 79) Zizka J, Eliás P, Jakubec J. Spontaneous regression of low-grade astrocytomas: An underrecognized condition? *Eur Radiol.* 2001; 11: 2638-2639.
- 80) Yoshikawa G, Nagata K, Kawamoto S, Tsutsumi K. Remarkable regression of optic glioma in an infant. Case illustration. *J Neurosurg.* 2003; 98: 1134.
- 81) Silva M.M, Goldman S, Keating G. et al. Optic pathway hypothalamic gliomas in children under three years of age: The role of chemotherapy. *Pediatr Neurosurg.* 2000; 33: 151-158.
- 82) Ahn Y, Cho B.K, Kim S.K. et al. Optic pathway glioma: Outcome and prognostic factors in a surgical series. *Childs Nerv Syst.* 2006; 22: 1136-1142.

- 83) Wisoff J.H, Abbott R, Epstein F. Surgical management of exophytic chiasmatic-hypothalamic tumors of childhood. *J Neurosurg* 1990; 73: 661-667.
- 84) Jenkin D, Angyalfi S, Becker L. et al. Optic glioma in children: Surveillance, resection, or irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 25: 215-225.
- 85) Horwich A, Bloom HJ. Optic gliomas: radiation therapy and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11: 1067–1079.
- 86) Bataini JP, Delanian S, Ponvert D. Chiasmal gliomas: results of irradiation management in 57 patients and review of literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21: 615–623.
- 87) Jenkin D, Angyalfi S, Becker L, Berry M, Buncic R, Chan H, Doherty M, Drake J, Greenberg M, Hendrick B. Optic glioma in children: surveillance, resection, or irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25:215–225.
- 88) Cappelli C, Grill J, Raquin M, Pierre-Kahn A, Lellouch-Tubiana A, Terrier-Lacombe MJ, Habrand JL, Couanet D, Brauner R, Rodriguez D, Hartmann O, Kalifa C. Long-term follow up of 69 patients treated for optic pathway tumours before the chemotherapy era. *Arch Dis Child.* 1998;79: 334–338.
- 89) Grabenbauer GG, Schuchardt U, Buchfelder M, Rödel CM, Gusek G, Marx M, Doerr HG, Fahlbusch R, Huk WJ, Wenzel D, Sauer R. Radiation therapy of optico-hypothalamic gliomas (OHG)—radiographic response, vision and late toxicity. *Radiother Oncol.* 2000;54:239–245.
- 90) Grill J, Couanet D, Cappelli C, Habrand JL, Rodriguez D, Sainte-Rose C, Kalifa C. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. *Ann Neurol.* 1999;45:393–396.
- 91) Kestle JR, Hoffman HJ, Mock AR. Moyamoya phenomenon after radiation for optic glioma. *J Neurosurg.* 1993;79: 32–35.
- 92) Marcus K.J, Goumnerova L, Billett A.L. et al. Stereotactic radiotherapy for localized low-grade gliomas in children: Final results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61: 374-379.
- 93) Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, Jakacki R, Kurczynski E, Needle M, Finlay J, Reaman G, Boyett JM. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 1997;86:747–754.
- 94) Ater J, Holmes E, Zhou T, Mazewski C, Roberts W, Vezina G, Booth T, Freyer D, Kadota R, Jakacki R, Packer R, Prados M, Pollack I. Abstracts from the thirteenth international symposium on pediatric neuro-oncology: results of COG protocol A9952- a randomized phase 3 study of two chemotherapy regimens for incompletely resected low-grade glioma in young children. *Neuro Oncol.* 2008;10:451.

- 95) Yu DY, Dahl GV, Shames RS, Fisher PG. Weekly dosing of carboplatin increases risk of allergy in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23:349–352.
- 96) Lafay-Cousin L, Sung L, Carret AS, Hukin J, Wilson B, Johnston DL, Zelcer S, Silva M, Odamel, Mpofu C, Strother D, Bouffet E. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium experience. *Cancer*. 2008;112:892–899.
- 97) Avery RA, Fisher MJ, Liu GT. Optic pathway gliomas. *J Neuroophthalmol*. 2011;31:269–278.
- 98) Tow SL, Chandela S, Miller NR, et al. Long-term outcome in children with gliomas of the anterior visual pathway. *Pediatr Neurol* 2003;28:262-70.
- 99) Turk A, Ceylan OM, Arici C, et al. Evaluation of the Nerve Fiber Layer and Macula in the Eyes of Healthy Children Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol* 2012;153:552–559.
- 100) Chang L, El-Dairi M, et al. Optical coherence tomography in the evaluation of neurofibromatosis type 1 subjects with optic pathway gliomas. *Jour of AAPOS* 2010;14:511-517.
- 101) Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81-8.
- 102) Blazo MA, Lewis RA, Chintagumpala MM, et al. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 2004;127:224-9.
- 103) North K, Cochineas C, Tang E, et al. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1: Role of visual evoked potentials. *Pediatr Neurol* 1994;10: 117-23.
- 104) Wolsey DH, Larson SA, Creel D, et al. Can screening for optic nerve gliomas in patients with neurofibromatosis type I be performed with visual-evoked potential testing? *J AAPOS* 2006;10:307-11.
- 105) Chang BC, Mirabella G, Yagev R, et al. Screening and diagnosis of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 by using sweep visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2895-902.
- 106) Liu GT, Malloy P, Needle M, et al. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1: Role of visual evoked potentials. *Pediatr Neurol* 1995;12: 89-90.
- 107) Gu S, Glaug N, et al. Ganglion cell layer- Inner plexiform layer thickness and vision loss in young children with optic pathway gliomas. *Invest Ophthalmol* 2014;55:1402-1408.
- 108) Topcu P, Kasim B, Kiratli H, et al. Investigation of retinal nerve fiber layer thickness in

patients with neurofibromatosis-1 Jpn J Ophthalmol (2014) 58:172–176.

109) Shuper A, Horev G, Kornreich L, et al. Visual pathway glioma: An erratic tumour with therapeutic dilemmas. Arch Dis Child 1997;76: 259-63.

110) Kanamori A, Nakamura M, Yamada Y, Negi A. Longitudinal study of retinal nerve fiber layer thickness and ganglion cell complex in traumatic optic neuropathy. Arch Ophthalmol. 2012;130:1067–1069.

111) Cunha LP, Costa-Cunha LV, Malta RF, Monteiro ML. Comparison between retinal nerve fiber layer and macular thickness measured with OCT detecting progressive axonal loss following traumatic optic neuropathy. Arq Bras Oftalmol. 2009;72:622–625.

112) Medeiros F. Axonal loss after traumatic optic neuropathy documented by optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2003;135:406–408.

113) Kardon RH. Role of the macular optical coherence tomography scan in neuro-ophthalmology. J Neuroophthalmol. 2011; 31:353–361.

114) Raza AS, Cho J, de Moraes CG, et al. Retinal ganglion cell layer thickness and local visual field sensitivity in glaucoma. Arch Ophthalmol. 2011;129:1529–1536.