

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FAMİLİYAL EKSDATİF VİTREORETİNOPATİ'NİN
UZUN DÖNEM SEYRİ VE PROGRESYONUNU
BELİRLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. AHMET BURAK ACAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ŞENGÜL ÖZDEK

ANKARA/2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FAMİLİYAL EKSDATİF VİTREORETİNOPATİ'NİN
UZUN DÖNEM SEYRİ VE PROGRESYONUNU
BELİRLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. AHMET BURAK ACAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ŞENGÜL ÖZDEK

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Gazi Göz Kliniğindeki eğitimim ve tezimin hazırlığı sürecinde birikimi ve yardımlarıyla bana yol gösteren, vizyonumu genişleten, iyi hekim-iyi akademisyen olma yolunda bizlere mükemmel bir örnek olan tez danışmanım Prof. Dr. Şengül ÖZDEK'e,

Meslek hayatımda bana yardımcı olacak pek çok bilgi, beceri ve tecrübeler edindiğim, eğitimim boyunca emeğini ve katkılarını benden hiç esirgemeyen kıymetli hocalarım; kliniğimizin kurucusu Prof. Dr. Berati HASANREİSOĞLU, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gökhan GÜRELİK, Prof. Dr. Rüştü Fikret AKATA, Prof. Dr. Kamil BİLGİHAN, Prof. Dr. Onur KONUK, Prof. Dr. Ahmet Murat HONDUR, Prof. Dr. Bahri AYDIN, Prof. Dr. Mehmet Cüneyt ÖZMEN, Doç. Dr. Erdem YÜKSEL, Doç. Dr. Hatice Tuba ATALAY, Dr. Öğr. Üyesi Berçin TARLAN, Doç. Dr. Betül Seher UYSAL, ve Doç. Dr. Hüseyin Baran ÖZDEMİR'e,

Klinik ve özel hayatımda en başta dostlukları olmak üzere pek çok şey paylaştığım bütün uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen, sekreter ve personel çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan, attığım her adımda desteğini hissettiğim, her şeyden önce iyi insan olmayı öğrendiğim sevgili annem, babam, kardeşim, anneannem ve dedeme,

Varlığı, bulunduğu yeri ve zamanı her daim güzelleştiren çok değerli hayat arkadaşım canım eşim Nur'a,

Sonsuz teşekkürlerimle..

Dr. Ahmet Burak ACAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Genel Bakış-Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etyoloji-Patogenez-Histopatoloji	4
2.4. Genetik ve Moleküler mekanizmaları	6
2.5. Klinik.....	12
2.5.1.Semptomlar	12
2.5.2. Bulgular	12
2.5.3. Evreleme.....	16
2.5.4.Görüntüleme	18
2.5.4.1. Fundus Floresin Anjiyografi (FFA).....	19
2.5.4.2. Optik Koherens Tomografi (OKT).....	21
2.5.4.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKT-A).....	22
2.6. Genetik-Fenotip Korelasyonu	23
2.7. Ayırıcı Tanı	24

2.8. Tedavi	28
2.8.1. Tarama ve Muayene	29
2.8.2. Lazer Fotokoagülasyon	29
2.8.3. Cerrahi Tedavi	30
2.8.4. İntravitreal Anti-VEGF	33
2.9. Prognoz.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	48
3.2 Etik Kurul	49
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ	93
7. KAYNAKÇA	96
8. ÖZET	105
9. SUMMARY	107
10. ÖZGEÇMİŞ	109

KISALTMALAR

Anti-VEGF	: Anti-Vasküler Growth Faktör
CSM	: Central Steady Maintained
CTNNB1	: Cadherin-Associated Protein,Beta 1
EİDGK	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
ERM	: Epiretinal Membran
FB	: Fitizis Bulbi
FZD4	: Frizzled-4
FEVR	: Familial Eksudatif Vitreoretinopati
FFA	: Fundus Floresein Anjiyografi
FV	: Fibrovasküler
GİB	: Göz İçi Basıncı
IP	: Inkontinentia Pigmenti
KIF11	: Kinesin Family Member 11
KMÖ	: Kistoid Maküla Ödem
LFK	: Lazer Fotokoagülasyon
LRP5	: Low-Density Protein Receptor-Like Protein 5
LAPPEL	: Late-Phase Angiographic Posterior And Peripheral Vascular Leakage
NDP	: Norrie Disease Pseudoglioma
NGB	: Nörogelişimsel Bozukluk
NV	: Neovaskülarizasyon
NVG	: Neovasküler Glokom

OD	: Otozomal Dominant
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OKT-A	: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
OR	: Otozomal Resesif
PFV	: Persistan Fetal Vaskülatür
PPV	: Pars Plana Vitrektomi
PVR	: Proliferatif Vitreoretinopati
RB	: Retinoblastom
RD	: Retina Dekolmanı
RFF	: Renkli Fundus Fotoğrafi
ROP	: Prematüre Retinopatisi (Retinopathy of Prematurity)
TRD	: Traksiyonel Retina Dekolmanı
TSPAN12	: Tetraspanin12
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
YRD	: Yırtıklı Retina Dekolmanı
ZNF408	: Zinc Finger Protein-408

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. FEVR Klinik Sınıflama (1998, Pendergast&Trese)	16
Tablo 2. FEVR’de Revize Edilmiş Klinik Sınıflama (2014, Kashani)	17
Tablo 3. FEVR hastalığı ayırıcı tanı ve klinik özellikleri	25
Tablo 4. Literatürdeki FEVR ile ilişkili Retina Dekolmanı Cerrahi Sonuçları.....	32
Tablo 5. FEVR’de Revize Edilmiş Klinik Sınıflama (Bu çalışma ile)	38
Tablo 6. Hastaların Demografik ve Klinik özellikleri	50
Tablo 7. FEVR gözler arası asimetri ilişkisi ve Hastalık Şiddeti.....	51
Tablo 8. Hastaların İlk Başvuruda Tedavi Dağılımları	52
Tablo 9. Evrelere ve tedavi seçimine göre hastaların görme düzeyinde ve retina anatomisinde değişim	53
Tablo 10. Hastalarda Nörogelişimsel Bozukluk (NGB) mevcudiyeti ile klinik bulguların ilişkisi.....	58
Tablo 11. Hastalarda Genetik Mutasyon Varlığı ile Klinik Bulguların İlişkisi	59
Tablo 12. Progresyon Bulgularının Dağılımı ve Ortalama Gelişim Zamanı	59
Tablo 13. FEVR Hastalarında Progresyonu Etkileyebilecek Faktörlerin Analizi.	61
Tablo 14. Progresyonu Etkileyebilecek Faktörlerin Analizi.....	62
Tablo 15. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda cerrahi özelliklerin progresyon ile ilişkisi	63
Tablo 16. Progresyon gelişimi için Prognostik Parametrelerin ‘’Multivariate Logistic Regression’’ Analizi.....	64
Tablo 17. Evre 2B Hastalarda Progresyonu Etkileyebilecek Faktörlerin Analizi.	66

Tablo 18. Evre 3 Hastalarda Progresyonu Etkileyebilecek Faktörlerin Analizi ...	67
Tablo 19. Evre 4 Hastalarda Progresyonu Etkileyebilecek Faktörlerin Analizi ...	68
Tablo 20. Evre 5 Hastalarda tedavi seçiminin cerrahi başarı, retina anatomisi, görme düzeyi, kozmetik başarı üzerine etkisi	70
Tablo 21. Evre 2, 3 ve 4 tedavi edilen hastalarda progresyon analizi.....	71
Tablo 22. Genetik test veren hastalarda izlenen mutasyonlar ve progresyon ilişkisi	72
Tablo 23. Takiplerde LFK ve Cerrahi tedavi sonrası ilave tedavi gereksinimi	72

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Norrin-b-Katenin Yolunun Şematik Genel Görünümü	11
Resim 2. FEVR hastalığında bazı ön segment bulguları.	13
Resim 3. FEVR hastalığında bazı arka segment bulguları.	15
Resim 4. İleri evre FEVR hastalarında fundus ve FFA görüntüleri.	18
Resim 5. FEVR hastalarında flöresein anjiografi görüntüleri.	20
Resim 6. FEVR hastalarında OKT ve OKT-A görüntüleri	22
Resim 7. Bu çalışmada revize edilen sınıflandırmada evre 5 görüntüleri .	39
Resim 8. LFK sonrası takiplerinde progresyon gelişen olgu.....	45
Resim 9. Cerrahi tedavi sonrası takiplerinde progresyon gelişen olgu	46
Resim 10. Cerrahi tedavi uygulanan ileri evre FEVR hastası	47

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: İlk başvuruda hastaların başvuru şikâyeti (A) ve FEVR hastalık evrelemesi (B) dağılımı	51
Grafik 2. Evrelere göre ilk başvuruda uygulanan tedavilerin dağılımı	52
Grafik 3. İlk başvuruda cerrahi uygulanan hastaların anatomik ve görsel başarının evrelere göre dağılımı.....	54
Grafik 4. Uzun süreli takiplerde hastaların tekrarlayan tedavi ihtiyaçlarının yıllara göre dağılımı.....	55
Grafik 5. A) Cerrahi tedavi sonrası retina ve görme progresyonu B) Cerrahi başarı oranı.....	55
Grafik 6. İlk ve son muayenede A) Hastalık evre dağılımı B) Hastalık evresinde değişim	56
Grafik 7. Takiplerde tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar	57
Grafik 8. Evre A/B olarak ayrılan hastalarda progresyon oranları.....	61
Grafik 9. Evre 1 gözlerde tedavisiz takip edilen ve LFK uygulanan hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması	65
Grafik 10. A) Evre 5 (A ve B) hastalarda cerrahi başarı B) Evre 5 (A ve B) hastalarda tedavi durumuna göre evre 5C'ye ilerleme	70
Grafik 11. Takiplerde uygulanan girişimlerin (cerrahi, LFK, anti-VEGF) evrelere göre dağılımı A) Takip süresince ortalama girişim B) Takip süresince yıllık ortalama girişim.....	73

1. GİRİŞ

Famlyal Eksudatif Vitreoretinopati (FEVR) ilk defa 1969 yılında prematür retinopatisi (ROP) benzeri klinik tabloya sahip 2 aileden 6 kişide tanımlanmış, anormal retinal anjiogenez sonucu periferik retinanın yetersiz vaskülarizasyonu ve retina iskemisi ile karakterize bir grup kalıtsal retina hastalığını tanımlamaktadır (1). Bu hastalarda ROP'tan farklı olarak prematüre olmadıkları veya oksijen kullanmadıkları halde ortaya çıkmıştır ve doğumdan birkaç yıl sonra da ilerlemeye devam etmiştir.

Hastaların neredeyse tamamına yakını bilateral olarak izlenmekte olup; FEVR progresif bir hastalıktır. FEVR insidansının düşük olması, hastalardaki büyük varyasyonlar ve tedavi ile ilgili yayınların çoğunun küçük vaka serilerinden oluşması nedeniyle standart bir tedavi algoritması yoktur. Tedavide temel amaç erken evrelerde periferik avasküler retinayı ve patolojik damar ağını ablate etmek, ileri evrelerde ise traksiyonel retina dekolmanına (TRD) neden olan membranları temizleyerek progresyon gelişmesini engellemek; ayrıca anatomik ve fonksiyonel başarı elde etmektir (2,3).

Hastalığın ortaya çıkmasında genetik mutasyonlar etkili olduğu ilk olarak 1992 yılında kromozom 11q ile ortaya koyulmuş ilerleyen yıllarda ise FZD4 ve LRP5 gen mutasyonlarıyla ilişkisi gösterilmiştir (4,5,6). Günümüzde ise ilişkili genetik mutasyonlar giderek artmaktadır. Yeni genetik mutasyonlarla ilişki kuruldukça hastalığın patofizyolojisi daha iyi anlaşılmaktadır.

FEVR hastalarında progresyon geliştiği literatürde çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda progresyonun ne olduğu ile ilgili ortak bir kabul bulunmamaktadır. Sıklıkla FEVR'de evrede ilerleme progresyon olarak kabul edilse de

bazı çalışmalarda RD'de artış veya traksiyonda artış da progresyon olarak tarif edilmiştir. Literatürde bu konuda ortak bir konsensus bulunmamaktadır. Ayrıca progresyonun ne kadar sıklıkla geliştiği veya gelişmesini tahmin ettirecek bulgular ile ilgili literatürde çalışma yoktur.

Biz bu çalışmada FEVR hastalarında genetik mutasyonların oranını, nörogelişimsel bozukluk ile FEVR arasında ilişkiyi, uzun dönem takiplerde uygulanan tedavi sonuçlarını inceleyeceğiz. Aynı zamanda FEVR hastalarında progresyon kriterlerini belirleyip; progresyon gelişme oranını ve bunu etkileyen faktörleri ortaya koymak istedik. Nadir görülen ve sıklıkla pediatrik popülasyonu etkileyen bu hastalıkta, progresyona dair ipuçları elde etmek ve bu ipuçları ile hastalığa yaklaşıma ışık tutmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Bakış-Tarihçe

FEVR anormal retinal anjiogenez sonucu periferik retinanın yetersiz vaskülarizasyonu ve ardından retina iskemisi ile karakterize bir grup kalıtsal retina hastalığını tanımlamaktadır.

İlk olarak 1969 yılında Criswick ve Schepens tarafından 2 ailedeki 6 hastada prematür retinopatisine benzer bir tablo tanımlamışlardır ancak bu hastalık prematüre olmadıkları veya oksijen kullanmadıkları halde ortaya çıkmıştır ve doğumdan birkaç yıl sonra da ilerlemeye devam etmiştir (1). Hastalıkla alakalı tanımladıkları temel özelliklerin başında organize vitreus membranları, temporal traksiyon ile makülanın heterotopisi, periferde (genellikle temporal retinada) subretinal ve intraretinal eksudalar ve periferik neovaskülarizasyon (NV) gelmektedir. 1971 yılında Gow ve Oliver FEVR hastalığını 3 evreye ayırmıştır. Evre 1'de subretinal eksudasyon veya anormal retinal damarlar olmadan vitreus traksiyonuna bağlı white with pressure ve white without pressure alanlar, evre 2'de periferde dilate kıvrımlı retina damarları, temporal lokal RD'ye ve buna eşlik eden eksudasyon ve optik diskin sürüklenmesi (dragging), evre 3'te total RD'ye eşlik eden yaygın subretinal eksuda mevcuttur (2). 1976 yılında Canny ve Oliver Fundus Floresein Anjiografi (FFA) ile yaptıkları çalışmalarda periferde kapiller perfüze olmayan alanları ve NV'yi göstermişlerdir (3). 1992 yılında FEVR otozominal dominant kalıtımıyla

kromozom 11q ilişkisi, ilerleyen yıllarda ise FZD4 ve LRP5 gen mutasyonlarıyla ilişkisi gösterilmiştir (4,5,6).

2.2. Epidemiyoloji

FEVR nadir görülen kalıtsal bir hastalık olduğu için prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Tang ve arkadaşlarının yaklaşık 200.000 yenidoğan üzerinde yaptıkları çok merkezli çalışmada FEVR insidansı %0.11 olarak belirtilmektedir (7). Sıklıkla erkek/kadın oranı birbirine yakın izlense de bazı çalışmalarda erkek oranı daha yüksek izlenmiştir (8,9). Hastalarda bulgular çoğunlukla bilateral ortaya çıkmaktadır, ancak fenotipik şiddet iki göz arasında ve aynı mutasyona sahip aile üyeleri arasında farklılık gösterebilmektedir. Hastaların sadece %40'ı her iki gözde aynı evre ile başvurmaktadır (8) FEVR'de aile üyelerinde FEVR hastalığı izlenme oranı %37 ile %58 arasında değişmektedir (8,9,10). FEVR'in moleküler genetiği farklı ırk ve etnik gruplarda rapor edilmiştir. FEVR tanısı alan hastaların yaklaşık %35 ila %50'sinde bunu doğrulayan bir genetik mutasyon olduğu bulunmuştur (11). Hastalar sıklıkla çocukluk çağında tanı alsalar da ileri yaşta başvuran hastalar da bulunmaktadır (8,9). Hastalığı etkileyen çevresel bir faktör tanımlanmamıştır.

2.3. Etyoloji-Patogenez-Histopatoloji

FEVR hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Özellikle son yıllarda gen mutasyonlarının tanımlanmasıyla ve yeni mutasyonların keşfiyle bu mutasyonların hastalığın ortaya çıkmasında temel rol oynadığı düşünülmektedir. FEVR'de hastalık bireylerin iki gözü arasında ve aile üyelerinde aynı mutasyon

olsa bile farklı şiddette karşımıza çıkabilmektedir. Bunun sebeplerinden biri koruyucu veya yatkınlaştırıcı bir etkiye sahip olabilen genetik değiştiricilerin varlığıyla açıklanabilmektedir. Bunun yanında sistemik veya yerel çevresel etkiler de etiyojide rol oynayabileceği düşünölmektedir (12). FEVR'in kritik patolojik özelliği, özellikle temporal periferde, sıklıkla V şeklinde bir desende ortaya çıkan periferik retinal avaskülaritenin varlığıdır. Bu avasküler bölge, hastalığın ilerlemesinde merkezi olan retinal vaskülaritenin anormal gelişimini yansıtmaktadır. Vasküler ve avasküler retina arasındaki sınırda NV'ler gelişebilmekte ve bu duruma fibrozis eşlik edebilmektedir. Gelişen bu fibrozis traksiyon yaratarak maküler ektopi ve TRD'ye yol açabilmektedir. Daha şiddetli formlarında traksiyon daha da artarak total RD'ye yol açarak ciddi fonksiyonel kayıplara neden olmaktadır (1,12,13). Ancak FEVR'de vasküler patolojilerin yanı sıra vitreus kontraksiyonu ve yaygın vitreoretinal yapışıklıklar da izlenmektedir. Bu durumun retina damarlarının kıvrılmasına ve NV'yi teşvik eden hipoksik bir ortamın oluşmasına neden olan traksiyonun gelişmesine neden olduğu da öne sürölmüştür (13). Bu klinik tablo, ROP'un bilinen patolojik özelliklerine birçok benzerlik taşımaktadır; ancak bu hastalar ROP'tan farklı olarak normal doğum ağırlılığıyla, prematüre veya ek oksijen tedavisi olmadan ve kalıtsal bir bileşeni olduğu görölen bilateral, yavaş ilerleyen göz değişiklikleriyle karşımıza çıkmaktadır (12,13). FEVR'den kaynaklanan şiddetli komplikasyonlardan sonra enükleasyon yapılan gözlerin histopatolojik analizinde RD, periferik retinal vasküler proliferasyon ve retinanın ön yüzeyinde retinada dejenerasyonlara neden olan fibrovasküler preretinal membranlar gösterilmiştir. Bu fibrovasküler doku ve

çevresinde; inflamasyon ve nekroz gelişimi gözlemlenmiştir. Alınan kesitlerde anormal intraretinal damarların oluşmuş olduğu ve etrafında subretinal kanamaların, subretinal ve intraretinal eksudasyonların olduğu izlenmiştir (13,14).

2.4. Genetik ve Moleküler mekanizmaları

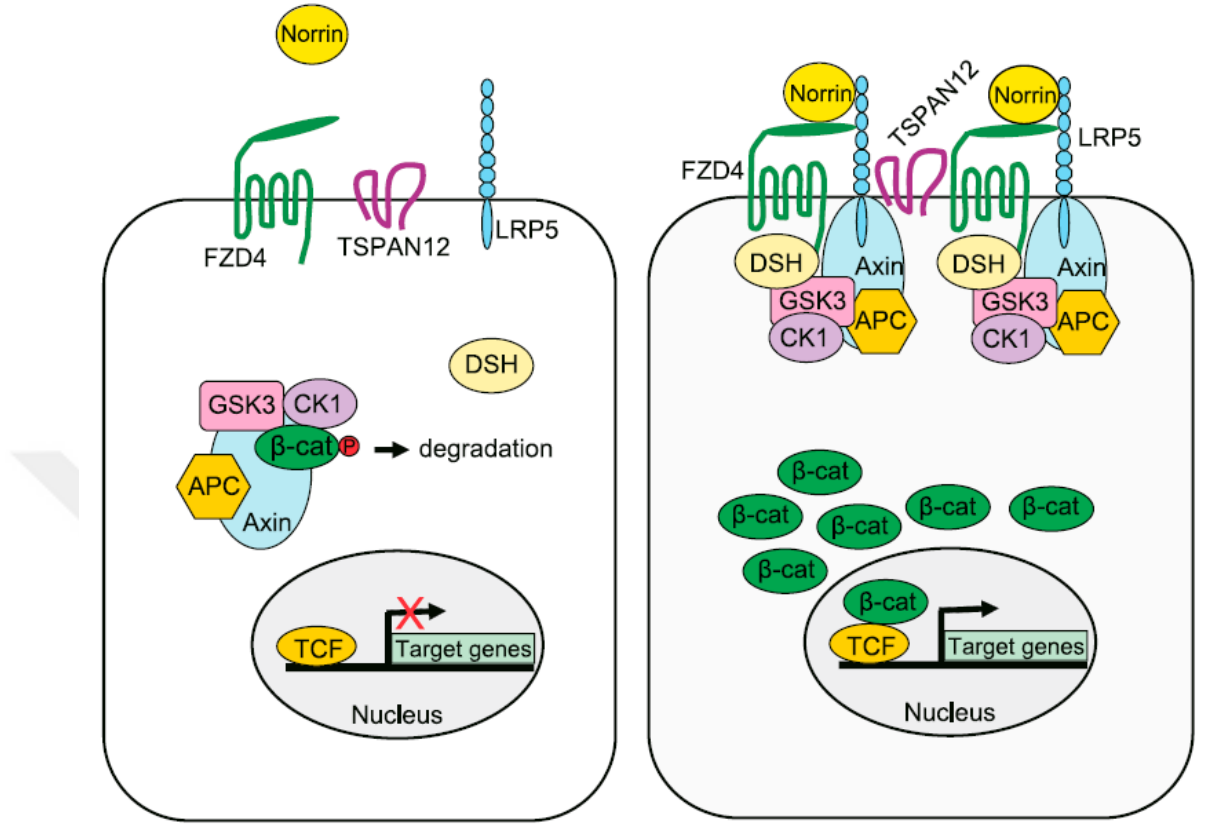
FEVR'de rol oynadığı keşfedilen genlerin çoğu, Wnt sinyal yolağında (resim 1) yer almaktadır. Wnt sinyal yolu, hücre dışı sinyallere yanıt olarak belirli gen ekspresyonunu aktive eden karmaşık bir sinyal iletim kaskadıdır. Vaskülarizasyonu oluşturan endotel hücreleri de dahil olmak üzere hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasını yönlendirmek için gereklidir. Retinada Wnt sinyal kaskadı, retinal damar sisteminin normal vasküler gelişimini düzenlemekten sorumludur. Wnt sinyal yolunun bileşenlerinden olan genlerdeki mutasyonlar normal retinal vaskülarizasyonu bozarak FEVR'de görülen avasküler periferik retinanın oluşumuna yol açmaktadır. Genetik açıdan heterojen bir dağılıma sahip olan FEVR'de kalıtım paternleri otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı resesif olabilmektedir. Günümüzde *FZD4* (*frizzled-4*), *NDP* (*norrie disease pseudoglioma*), *LRP5* (*low-density protein receptor-like protein 5*), *TSPAN12* (*tetraspanin12*), *ZNF408* (*zinc finger protein-408*), *KIF11* (*kinesin family member 11*), *CTNNB1* (*cadherin-associated protein, beta*) olmak üzere 7 genin FEVR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve ilerleyen yıllarda bu sayının giderek artması beklenmektedir (15-21). *FZD4* geni retinal hücreler tarafından ifade edilen ve Wnt reseptörlerini kodlayan bir gendir. Wnt hücresel sistemde sinyal üretimini regüle eden protein ailesinin bir üyesidir. Wnt/beta-catenin sinyal yolundaki rolü

aracılığıyla retinal kan damarlarının gelişimi ve bakımında önemli bir rol oynamaktadır. *FZD4* geninde oluşan mutasyonlar patolojik damar ağına neden olarak retinada NV ve eksudasyon gelişimine yol açmaktadır (20). *NDP* geni norrin proteinin üretiminden sorumludur. Wnt/beta-catenin sinyal yolu norrin ligandı tarafından aktivite edilmektedir. Bu yüzden *NDP* geninde meydana gelen mutasyon gelişmekte olan retinada patolojik vasküler değişikliklere neden olmaktadır. *NDP* geninde çok farklı mutasyonlar tanımlanmıştır: translokasyon, inversiyon, delesyon, insersiyon ve nokta mutasyonları, bu *NDP* geninin bozulmasının birçok yolunun bulunduğunu göstermektedir. Farklı mutasyonlar sonucu oluşan norrin proteinindeki farklı yapısal değişiklikler farklı şiddette fenotiplere neden olmaktadır. *NDP* geninde oluşan delesyonlar sıklıkla Norrie Hastalığına sebep olurken yanlış anlamli mutasyonlar norrie hastalığının yanında FEVR ile de ilişkilidir (16). *LRP5* geni, low-density lipoprotein reseptör ailesinin bir üyesidir. Wnt/norrin/ beta-catenin sinyal yolunda *LRP5*, *FZD4* ile işlevsel bir reseptör çifti olarak hareket etmektedir. *LRP5* genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları retinal anjiogenez sürecinde patolojik vasküler kapiller ağa yol açıp FEVR hastalığının oluşmasına neden olmanın yanında osteoporoz hastalığı ile de ilişkilidir. *LRP5* mutasyonları olan FEVR hastalarında kemik kırığı belirtileri olmamasına rağmen, azalmış kemik yoğunluğu mevcuttur bu yüzden *LRP5* mutasyonuna sahip hastalar düşük kemik yoğunluğu için araştırılmalıdır (22). *TSPAN12* geni çeşitli hücresel süreçlerde yer alan bir transmembran protein olan tetraspanin süper ailesinin bir üyesidir. Tetraspaninler integrinler, büyüme faktörü reseptörleri ve sinyal molekülleri dahil olmak üzere çeşitli ortak proteinlerle

etkileşime girerek membranla ilişkili hücre adhezyonu, hücre proliferasyonu, sinyal yolu aktivasyonu gibi çeşitli aktiviteleri kolaylaştırmaktadır. *TSPAN12*, retina damarlarının endotel hücrelerinde ifade edilmektedir. Norrin ve *LRP5* aracılığıyla norrin/beta-catenin sinyal yolunu güçlendirmektedir (23). Bu gende meydana gelen mutasyonlar bu yolağı bozarak FEVR gelişimine neden olmaktadır (24). *ZNF408* geni, tipik olarak DNA bağlanması ve transkripsiyonel düzenleme ile ilişkili olan bir çinko parmak proteini kodlamaktadır. Retina vaskülogenezindeki rolü, retina damar gelişiminde rol oynayan anahtar genleri düzenleyebileceğini düşündürmektedir. Bu gendeki mutasyonlar normal vasküler gelişimi bozabilmekte ve potansiyel olarak retinal anormalliklere yol açabilmektedir. Zebrabalığında morfolino kaynaklı baskılama yöntemi, belirli mRNA'nın translasyonunu engelleyerek genin ifadesini etkili bir şekilde "bastırarak" gen fonksiyonunu incelemek için kullanılan yaygın bir modeldir. *ZNF408* geni üzerinde uygulandığında, retina damarlarında yetersiz gelişime yol açan bir baskılama oluşturmakta ve bu durum *ZNF408*'in uygun retinal vasküler oluşum için çok önemli olduğunu göstermektedir. Bu, genin endotel hücrelerinin büyümesini, kan damarlarının stabilizasyonunu veya vaskülogenezi kontrol eden sinyal yollarını (VEGF gibi) düzenlediği anlamına geleceği düşünülmektedir. Collins ve arkadaşları 2 Hollandalı ailede mutant *ZNF408*'in anormal retinal vaskülogeneze yol açtığını ve FEVR ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (17). *KIF11*, hücre bölünmesi sırasında iğ ipliği (spindle) oluşumu ve kromozom ayrımı için önemli bir motor protein olan mitotik bir kinezini kodlamakta; anjiyogenez sırasında endotel hücre çoğalması ve göçünde rol oynamaktadır.

KIF11 mutasyonlarıyla olan bu ilişki, FEVR gibi vasküler gelişim bozukluklarında sıklıkla rol oynayan geleneksel Wnt sinyal yolundan ayrı, belirgin bir patojenik mekanizma olabileceğini göstermektedir. *KIF11* mutasyonlarının Wnt sinyal iletimindeki bozulmalar yerine, kusurlu endotel hücre davranışıyla ilgili mekanizmalar yoluyla retinal vaskülogenezi bozabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişki FEVR'de Wnt'ye bağlı olmayan bir mekanizma göstermekte; endotel hücre proliferasyonunu ve göçünü hedefleyen farklı terapötik yaklaşımlar için potansiyel oluşturmaktadır (25). *CTNGB1* geni tarafından kodlanan beta-katenin, hücre yapışmasında ve hücre sinyalizasyonunda, özellikle de gelişim ve yetişkinlik döneminde çok sayıda süreci düzenleyen Wnt sinyal yolunda ikili rolleri olan önemli bir proteindir. Hücre adhezyonundaki rolü, doku yapısını koruyan ve yapışık bağlantılar oluşturmaya yardımcı olan kadherinlerle etkileşimi yoluyla gerçekleşmektedir. Bir sinyal molekülü olarak beta-katenin, hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü düzenlemek için gen ifadesini etkileyen Wnt yolunda önemli bir rol oynamaktadır. FEVR ile ilişkisi olduğu gösterilen *CTNGB1*'deki mutasyonlar, retinal vasküler gelişimde anormal Wnt sinyal iletiminin rolünü daha da vurgulamaktadır. Bu, sadece beta-cateninin retina damarlarını korumadaki önemini vurgulamakla kalmaz, aynı zamanda retina gelişiminin Wnt yolu bozulmalarına olan duyarlılığını da göstermektedir (26). *DOCK180* ile ilişkili proteinlerin bir üyesi olan *DOCK6*, özellikle Rho GTPazları Rac1 ve Cdc42 için bir guanin nükleotid değişim faktörü (GEF) rolü aracılığıyla aktin hücre iskeletinin önemli bir düzenleyicisidir. Bu GTPazlar, hücre iskeletinin

organizasyonu, hücre göçü, fagositoz, polarite oluşumu ve hücre farklılaşması dahil olmak üzere çok çeşitli hücresel süreçleri düzenlemede kritik öneme sahiptir. *DOCK6*'nın Rac1 ve Cdc42'yi düzenlemedeki işlevinin, Wnt sinyal yolu da dahil olmak üzere birden fazla sinyal yolu üzerinde etkisi olması mümkündür. *DOCK6*'nın Wnt yolağıyla etkileşimi hem anjiyogenez hem de vaskülogenezde önemli olan hücre polaritesi ve hareketi gibi Wnt tarafından yönlendirilen süreçleri düzenleyebileceğini göstermektedir. Bu bağlantı, *DOCK6*'yı FEVR patogenezinde potansiyel olarak önemli bir noktaya getirmektedir. Hücre iskeleti düzenleyicilerinin ve sinyal yollarının retina hastalıklarında nasıl bir araya geldiğine dair karmaşık yapıyı anlayabilmemizi yardımcı olmaktadır. Bu etkileşimi anlayarak, FEVR'i tedavi etmek veya gelişimini önlemek için uygulanacak gen tedavilerinin düzenlenmesinde yeni yollar açabileceğimiz düşünülmektedir (20,27).



Resim 1. Norrin-b-Katenin Yolunun Şematik Genel Görünümü (26)

NDP tarafından kodlanan Norrie proteini önce FZD4'e bağlanır ve sonra yardımcı bir bileşen olarak koreseptör LRP5, TSPAN12 ile bir terpolimer kompleksi oluşturur. Aktifleştirilmiş FZD4, Dvl'ye bağlanır ve fosforile LRP5, Axin, GSK-3, APC'yi plazma membranına çeker ve bu da beta-catenin degradasyonunun baskılanmasıyla sonuçlanır. Beta-catenin miktarı sitoplazmada belirli bir dereceye kadar biriktiğinde, Beta-cateninin bir kısmı çekirdeğe taşınır ve gen ifadesindeki değişikliklere yol açan TCF'ye bağlanır. Ligand Norrin'i, reseptörler FZD4, LRP5 ve TSPAN12'yi ve transkripsiyonel aktivatör beta-catenin'i kodlayan genlerdeki mutasyonların hepsinin FEVR'e neden olduğu düşünülmektedir.

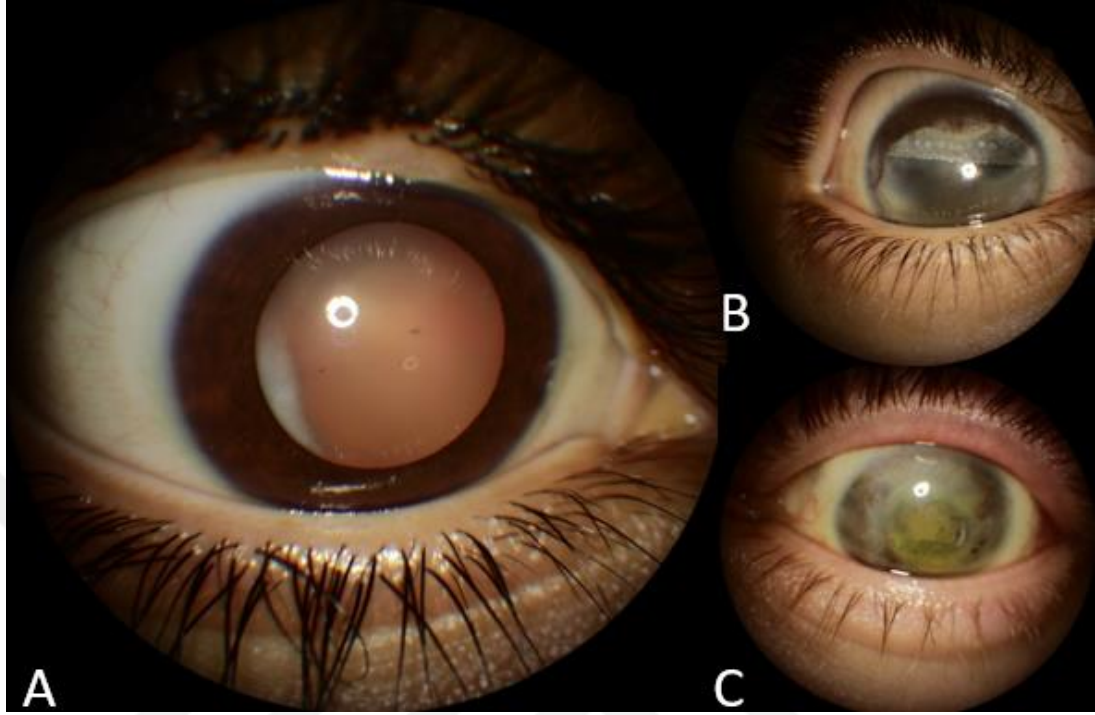
2.5. Klinik

2.5.1.Semptomlar

FEVR' de hastalar çoğunlukla bebeklik/çocukluk döneminde görme azalması/ışık-obje takibinde bozulma, strabismus, lökokori ile başvurmaktadır. Ancak özellikle evre 1-2 olan hastalar asemptomatiktir ve çoğunlukla hastalık, rutin muayene sırasında ya da aile taramasında tespit edilmektedir. Daha nadir de olsa ileri evre hastalar fitizis bulbi gelişimine bağlı gözde küçülme (mikroftalmi) ya da glokom gelişimine bağlı ağrılı kırmızı göz ile başvurabilmektedir.

2.5.2. Bulgular

Ön segment yapıları genellikle normaldir. İleri evre hastalarda retinal katlantılar lens ile devamlılık gösterebilir ve katlantının uzandığı bölgeye göre lenste opasiteler gelişebilir. Retinal katlantılar sıklıkla temporal yerleşimli olduğu için lens temporalinde opasiteler karşımıza çıkmaktadır (Resim 2A) (8,12). Daha ileri evrelerde korneal ödem, iris NV'si, anterior ve posterior sineşiler, daralmış ön kamara ve mikroftalmi görülebilmektedir (Resim 2B ve 2C). Bu bulgular kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (28).



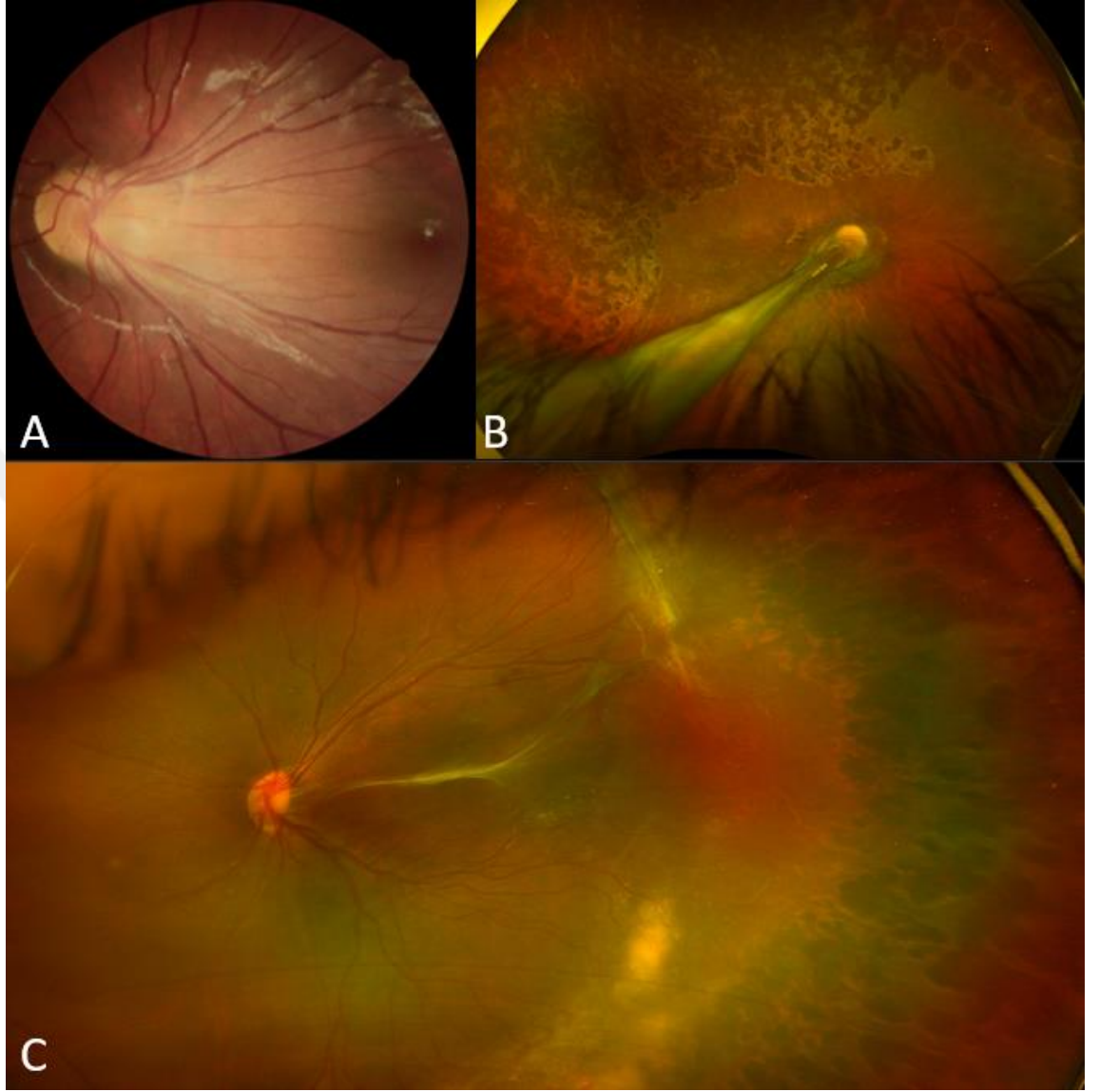
Resim 2. FEVR hastalığında bazı ön segment bulguları.

A) Lens temporal periferinde, arka kapsüle yapışan fibrotik dokunun oluşturduğu opasite. B) Band keratopati ve korneal opasite. C) Anterior sineşi, korneal opasifikasyon ve lökokori

FEVR’de arka segmentte bilateral avasküler periferik retinanın varlığı bu hastalığın olmazsa olmazıdır. Vasküler retina ile avasküler retina sınırında NV gelişebilir. Aynı zamanda bu bölgede telenjektazik değişikliklere sahip patolojik damar ağları izlenebilmektedir (Resim 4D). Bu patolojik damar ağlarından gelişen sızıntılara sekonder eksudasyon gelişebilmektedir. Erken evrede patolojik damar ağını fundus muayenesinde tespit etmek her zaman mümkün olmamakta, bu yüzden FFA ile desteklenmesi gerekmektedir (10). Gelişen bu eksudasyonlar subretinal veya intraretinal olabilmektedir. Erken evrelerde periferik retinada

meydana gelen değişiklikler çoğunlukla asemptomatiktir. İleri evrelerde bu patolojik damar ağlarında fibrozis gelişerek fibrovasküler membranlar oluşup traksiyonlar gelişebilmektedir. Bu traksiyonlara bağlı olarak maküler ektopi ve damarların sürüklenmesi (dragging) izlenmektedir (resim 3A). Ranchod ve arkadaşları serisinde hastaların 3'te 1'inde retinal katlantıların (resim 3B) eşlik ettiğini göstermişlerdir. En sık olarak radyal retinal katlantılar optik sinirden temporal veya inferotemporal olarak uzanmakta, bu retinal katlantılara eksudasyonlar eşlik edebilmektedir (8). RD FEVR'in önemli bir bulgusudur ve etkilenen bireylerin %21-64'ünde görülür. Sıklıkla traksiyona bağlı gelişede hastaların %17, 2'sinde yırtıklı RD (YRD) izlenebilmektedir. FEVR'de vitreus bantları, korioretinal atrofi, vitreus hemorajisi çeşitli evrelerde mevcut olabilmektedir. Hastalığın progresyonunda vitreoretinal arayüzde, traksiyona neden olan membranlar ortaya çıkabilmektedir (resim 3C). Özellikle makülayı etkileyip ciddi fonksiyonel kayıplara yol açabilmektedirler. Hastalığın son evrelerin de traksiyona ve eksudasyonlara bağlı açık huni veya kapalı huni RD karşımıza çıkmaktadır (8,12,29).

Sekonder komplikasyonlar olarak korneal opasiteler, katarakt ve NVG gelişimi görülebilmektedir. Tedaviye cevap vermeyen olgularda fitizis bulbi ile karşılaşabilmekteyiz (28,29).



Resim 3. FEVR hastalığında bazı arka segment bulguları.

A) Temporale doğru maküler ektopi ve damarların sürüklenmesi (dragging). B) İnfertemporale uzanan maküler katlantı C) Avasküler periferik retina LFK sonrası 2. Yılda oluşan fibrotik proliferasyon ve buna bağlı makülada traksiyon yapan membran ile birlikte temporal periferde eşlik eden eksudasyon.

2.5.3. Evreleme

1998'de Pendergast ve Trese, başvuru sırasındaki oftalmoskopik bulgulara dayanarak FEVR'in 5 aşamalı bir klinik sınıflandırmasını önermişlerdir (Tablo 1) (29). Evre 1'de periferik avasküler retina izlenirken Evre 2 hastalıkta NV gelişimi mevcuttur. Evre 2 hastalıkta; eğer retinal eksudasyon yoksa Evre 2A, eğer NV'ye eksudasyon eşlik ediyorsa Evre 2B şeklinde ikiye ayrılmıştır. Evre 3 hastalıkta makülayı etkilemeyen RD gözlenirken; eğer RD sebebi primer olarak eksudasyon varlığıysa Evre 3A, eğer ekstramaküler RD traksiyona sekonder gelişmişse Evre 3B olarak adlandırılmıştır. Evre 4 hastalıkta RD makülayı içine almaktadır; eğer RD sebebi primer olarak eksudasyon varlığıysa Evre 4A, ekstramaküler RD traksiyona sekonder gelişmişse Evre 4B olarak adlandırılmıştır. Evre 5 hastalıkta RD mevcuttur. Eğer açık huni şeklindeyse evre 5A, kapalı huni şeklindeyse Evre 5B olarak sınıflandırılmıştır.

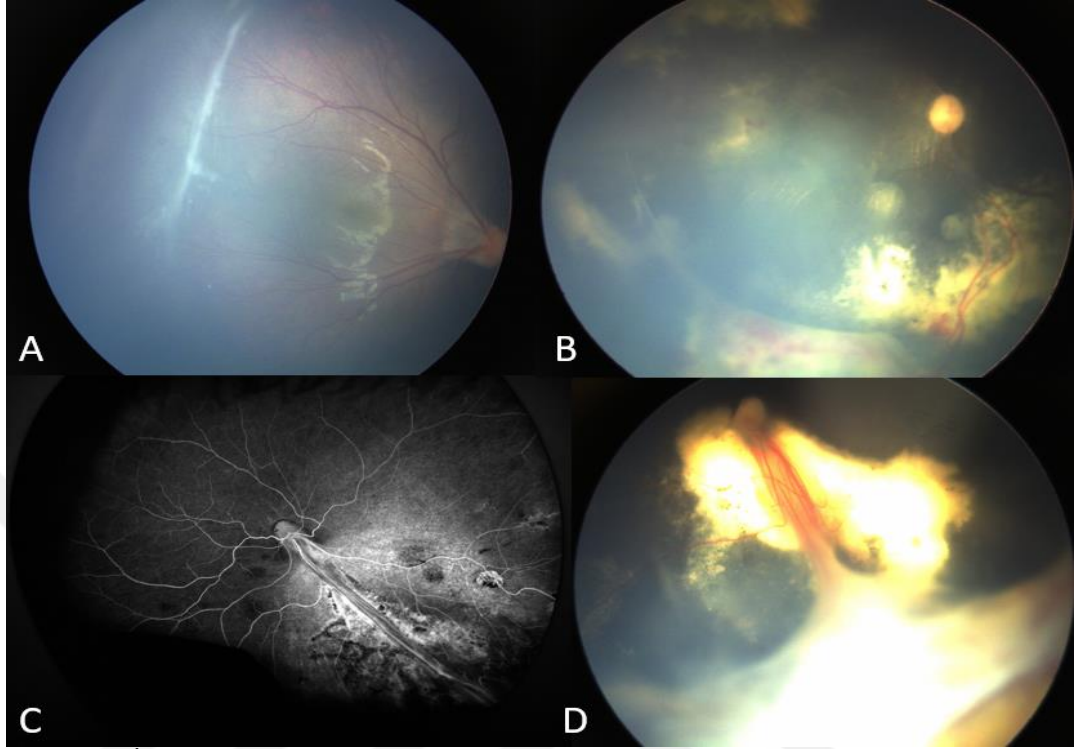
Tablo 1. FEVR Klinik Sınıflama (1998, Pendergast&Trese)

FEVR Klinik Sınıflama (1998, Pendergast&Trese)	
Evre	Klinik Özellikler
1	Periferik retinada avasküler alanlar
2	Neovaskülarizasyonun eşlik ettiği periferik avasküler retina a) Eksuda yok b) Eksuda var
3	Ekstramaküler Retina Dekolmanı a) Primer eksudatif b) Primer traksiyonel
4	Foveayı içine alan subtotal retina dekolmanı a) Primer eksudatif b) Primer traksiyonel
5	Total retina dekolmanı a) Açık huni b) Kapalı huni

2014 yılında Kashani ve arkadaşları, geniş alan FFA'yı kullanarak, revize edilmiş bir FEVR klinik evreleme sistemi önermişlerdir (10). Bu evrelendirmede eksudasyon varlığının yanına anjiografide sızıntının bulunmasını da eklemişlerdir. Ayrıca 1A'dan farklı olarak eksudasyon veya sızıntı varlığını evre 1B olarak sınıflandırmışlardır.

Tablo 2. FEVR'de Revize Edilmiş Klinik Sınıflama (2014, Kashani)

FEVR'de Revize Edilmiş Klinik Sınıflama (2014, Kashani)	
Evre	Klinik Özellikler
1	Periferik avasküler retina veya anormal intraretinal vaskülarizasyon a) Eksuda veya FFA'da sızıntı yok b) Eksuda veya FFA'da sızıntı var
2	Neovaskülarizasyonun eşlik ettiği avasküler periferik retina a) Eksuda veya FFA'da sızıntı yok b) Eksuda veya FFA'da sızıntı var
3	Ekstramaküler Retina Dekolmanı a) Eksuda veya FFA'da sızıntı yok (resim 4A) b) Eksuda veya FFA'da sızıntı var (resim 4B)
4	Foveayı içine alan subtotal retina dekolmanı a) Eksuda veya FFA'da sızıntı yok (resim 4C) b) Eksuda veya FFA'da sızıntı var (resim 4D)
5	Total retina dekolmanı a) Açık huni b) Kapalı huni



Resim 4. İleri evre FEVR hastalarında fundus ve FFA görüntüleri.

A) Eksudasyonun eşlik etmediği evre 3A ekstrema maküler RD, maküler ektopi ve damarların sürüklenmesi mevcut B) Eksudasyonun ve preretinal hemorajinin eşlik ettiği evre 3B ekstrema maküler RD izlenmekte C) FFA'da sızıntının olmadığı, retinal katlantı: Evre 4A foveayı içine alan subtotal RD izlenmekte D) Yaygın eksudasyonun eşlik ettiği retinal katlantı, periferik TRD ve traksiyon yapan fibrovasküler membranlar: Evre 4B.

2.5.4. Görüntüleme

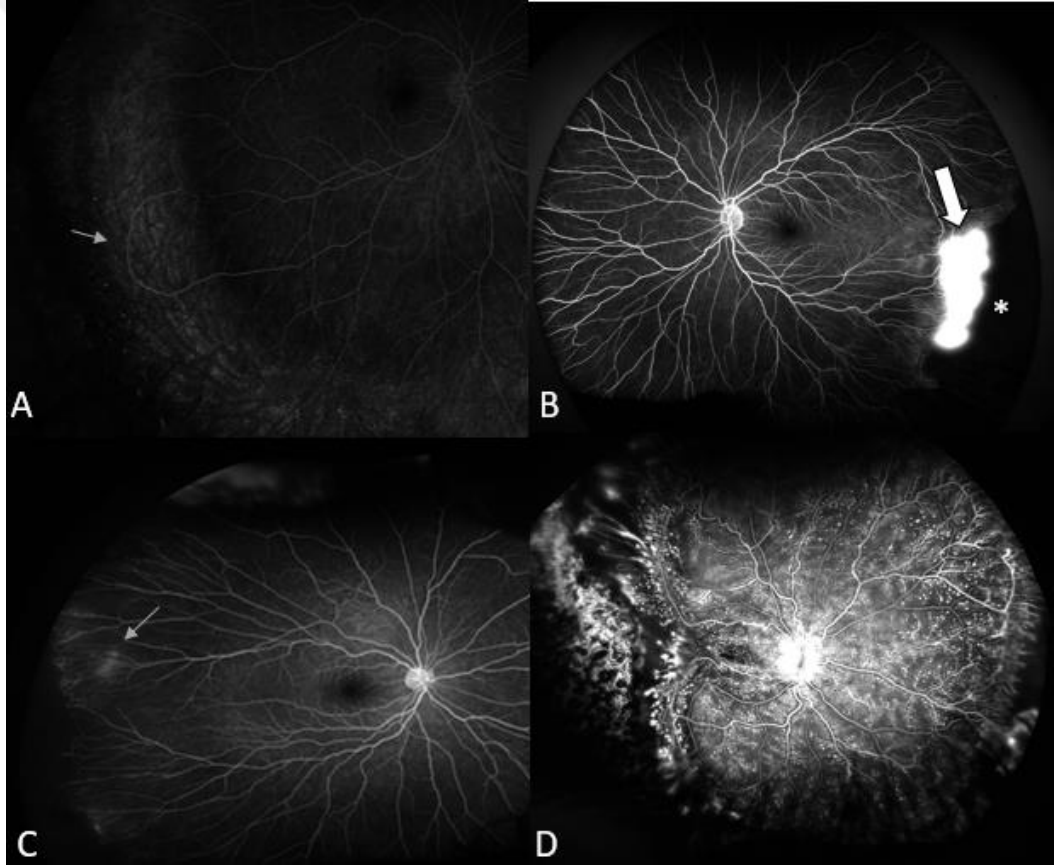
FEVR hastalığında çoğunlukla klinik muayene ile tanı koymak mümkündür. Ancak özellikle hastalığın evrelendirilmesinde ve klinik bulguları hafif olan hastalarda yardımcı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. FFA, klinik muayene ile fark edilemeyen periferik retinal anormalliklerin görüntülenmesini sağlayarak özellikle asemptomatik aile bireylerinde tanı

koymada vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Optik koherens tomografi (OKT) ile arka segment yapıları değerlendirilerek makülada ve vitreoretinal arayüzde oluşan değişiklikler incelenebilmektedir. Bu sayede evrelendirme yapıldığı gibi tedavi kararları ve sonuçları değerlendirilmektedir. Son yıllarda kullanıma giren OKT anjiyografisi (OKTA), retina ve koroid damarlarının ayrıntılı görüntülenmesini sağlayarak, FEVR'in karakteristik özelliği olan anormal damar gelişiminin incelenmesine yardımcı olmaktadır.

2.5.4.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

FFA, FEVR hastalığında hem tanıda hem de tedavinin belirlenmesinde yardımcıdır. Özellikle RetCam (Natus Medical Incorporated, Pleasanton, Kaliforniya, ABD) ve ultra geniş görüntüleme (Optos California, Optos PLC, Dunfermline, Birleşik Krallık) gibi geniş alan anjiyografi imkânı veren sistemler ile perifer retinayı görüntülemek mümkündür. Kapiller ağdan yoksun periferik avasküler bölge FEVR hastalığının olmazsa olmaz bulgusudur. Aynı zamanda vitreoretinal yapışıklıklar, venöz-venöz anastomozlar (resim 5A) ve çok sayıda vasküler dallanmalar (supernumerous vascular branching) gibi periferik vasküler anormalliklerin görülmesi tanı koymada yardımcı olmaktadır (9). Aktif hastalıkta sızıntı gösteren vasküler-avasküler bileşkede ekstraretinal NV izlenebilmektedir (Resim 5B). FFA tanı koymanın yanında tedavi kararı alırken de yardımcı olmaktadır. FFA yardımıyla sızıntı gösteren damar ağları eksudasyon gelişmeden tespit edilerek erken dönemde tedavi edilebilmektedir. Aynı zamanda asemptomatik aile bireylerinde %70'e varan oranlarda periferik retinal vasküler

anomaliler tespit edilebilmektedir. Bu vasküler anomaliler arasında en sık periferik vasküler loop ve anastamozlar karşımıza çıkmaktadır. Bunun dışında temporal retina damarlarında düzleşme ve anormal sonlanma, FFA'da geç vasküler sızıntıları temsil eden LAPPEL (late-phase angiographic posterior and peripheral vascular leakage) (resim 5C) bulgusu ve telenjektazik damarlardan (resim 5D) sızıntılar da karşımıza çıkmaktadır (9,30).

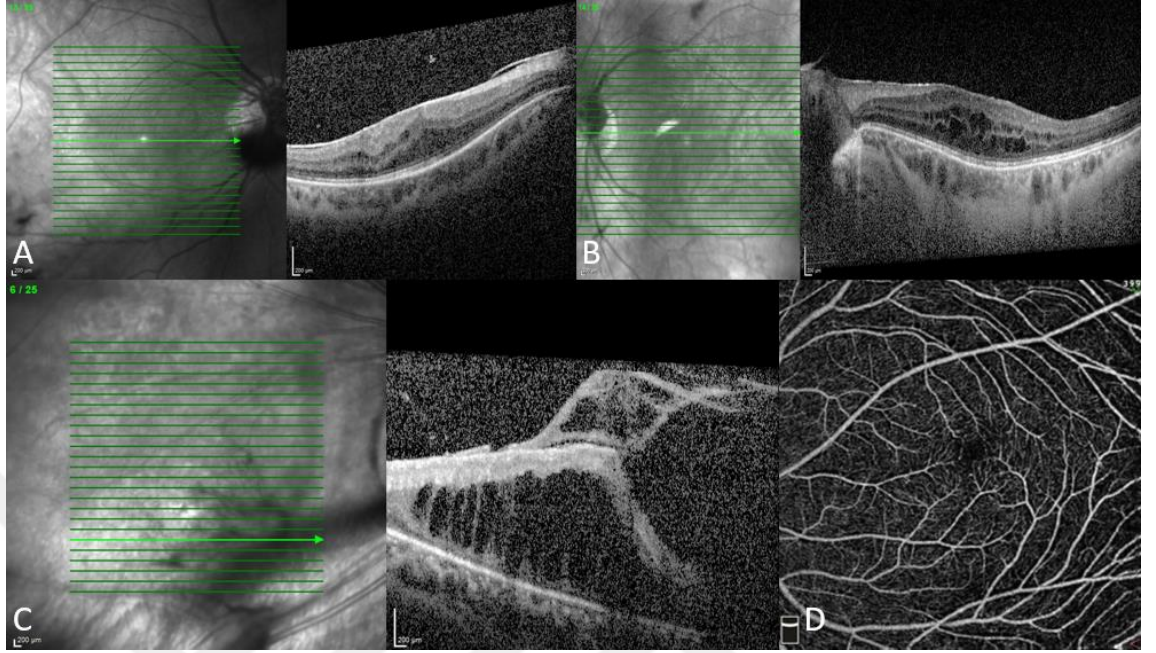


Resim 5. FEVR hastalarında flöresein anjiyografi görüntüleri.

A) Periferik şant yapan damarlar (ok) B) Periferik avasküler retina (yıldız), avasküler-vasküler retina sınırında neovaskülarizasyon (ok) C) LAPPEL bulgusu (ok) D) Yaygın telenjektazik damar değişiklikleri, kapiller kayıp, temporal maküler ektopi, temporalde eksudalara bağlı bloke floresans ve optik diskten sızıntı izlenmekte.

2.5.4.2. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT arka segmentte vitreus ve retina tabakalarının ayrıntılı değerlendirilmesi ile kritik bilgiler sağlamakta, tanısal doğruluğu artırmakta ve hastalığın takibinde prognostik bilgiler sağlamaktadır. Vasküler sızıntıya sekonder olarak intraretinal eksuda ve kistoid makülar ödem (KMÖ) izlenebilmektedir. Retinanın gelişim basamaklarındaki bozulmaya sekonder foveal kontür sığ veya tam düz olabilmektedir (resim 6A). Foveal kontürdeki bozukluklar ayrıca KMÖ veya vitreoretinal traksiyona sekonder de karşımıza çıkabilmektedir (resim 6B). Arka hyaloid disorganizasyonu ileri evre FEVR hastalarında sıklıkla görülmektedir. Bu bozukluk vitreomakülar traksiyon ya da vitreopapiller traksiyona yol açabilmektedir. Bu traksiyonlar elipzoid zonda bozulmalara yol açıp görme keskinliğinde azalma ile sonuçlanabilmektedir (resim 6C). Daha ileri evrelerde RD gelişimi ile ciddi görme kayıpları görülmektedir (13). OKT ile yapılan çalışmalarda hastalığın erken evrelerinde tespit edilen düzensiz posterior hyaloid, KMÖ, eksudasyon ve elipsoid zonda bozulma görmede azalma ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda bu OKT bulguları olan hastalarda FEVR'den şüphelenmelidir; periferik retina muayenesi ve geniş açılı FFA yapılmalıdır (13,31).



Resim 6. FEVR hastalarında OKT ve OKT-A görüntüleri

A) Vitreomaküler yüzeydeki membrana sekonder olarak foveal kontürün düzleşmesi/bombeleşme. B) Vitreomaküler yüzeydeki membrana sekonder KMÖ gelişimi. C) Yoğun vitreomaküler traksiyona bağlı foveoskizis D) OKT-A görüntüsünde yüzeyel retina tabakasında foveal avasküler zonda daralma.

2.5.4.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKT-A)

OKT-A kontrast maddeye ihtiyaç duymadan retina ve koroid damarlarındaki kan akışının ayrıntılı görüntülenmesini sağlayarak retina vasküler görüntülemesinde invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu gelişme, vasküler anomalilerin hastalığın temelini oluşturduğu FEVR’de tanı ve tedavide önemli avantajlar sunabilmektedir. OKT-A FFA’dan farklı olarak sadece yüzeyel retinal pleksusun değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda derin pleksusun ve

koryokapillarisin anjiyografik görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Erken evre FEVR hastalarında fovea avasküler zonda oluşan değişiklikler, foveal damar yoğunluğunda azalma ve artmış damar çapı indeksi OKT-A yardımı ile gösterilebilmektedir (30,32,33) (resim 6D). Ancak geniş açılı FFA hem periferik retinal damarlanmayı hem de sızıntıyı değerlendirdiği için OKT-A, FFA'nın yanında tamamlayıcı bir role sahiptir. OKT-A ve geniş açılı FFA kombinasyonu, FEVR'de hem maküler hem de periferik retinal damarlanmanın kapsamlı bir değerlendirmesini sağlamaktadır. OKT-A ile ölçülebilen maküler mikrovasküler anormallikler yalnızca tanısal olmakla kalmaz, aynı zamanda periferik retinal patoloji için biyobelirteç olarak da kullanılabilir (32).

2.6. Genetik-Fenotip Korelasyonu

FEVR'de genetik mutasyonlar ile hastalığın fenotipi arasında ilişki kurmak oldukça zordur. FEVR'de gözlelediğimiz mutasyonlar aynı aile içinde ve aynı bireyin gözleri arasında farklı derecelerde hastalık şiddetine neden olabilmektedir (6,8,10,12). Ancak yapılan çalışmalarda çekinik mutasyonların genellikle daha şiddetli bir fenotipe yol açtığı gözlemlenmiştir. Şiddetli şekilde etkilenen birçok hastanın FEVR geninde yalnızca tek bir mutasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum, bu bireylerde retinal vasküler gelişimde önemli olan genlerde ikinci bir tanımlanmamış gen mutasyonu ve/veya patojenik polimorfizmlerin bir kombinasyonunun mevcut olma olasılığını düşündürmektedir (12). FEVR ile genetik mutasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar arttıkça genetik varyasyonların fenotip etkisi daha iyi anlaşılmaktadır. FEVR'de genotip-fenotip

ilişkinini inceleyen ve 3200 hastanın dahil edildiği meta analizde NDP ve FZD4 mutasyonları FEVR'in daha şiddetli semptomlarıyla ilişkilendirilirken, TSPAN12 mutasyonu olan hastaların diğer hastalara kıyasla daha hafif klinik fenotiplere sahip olma eğiliminde olduğu görülmüştür (11). 335 hastanın dahil olduğu çok merkezli başka bir çalışmada NDP mutasyonu olan hastalar en şiddetli klinik tabloları göstermişlerdir. Bu çalışmada FZD4 mutasyonunun daha şiddetli olduğu gözlemlenmemiştir. Ayrıca farklı olarak ZNF408 mutasyonları en hafif klinik tabloları göstermiştir (34). Genotip-fenotip korelasyonunun incelendiği bu son çalışmalardan da yola çıkarak diyebiliriz ki genotip-fenotip korelasyonunu daha iyi anlayabilmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.7. Ayırıcı Tanı

FEVR ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gereken çok sayıda hastalık vardır. FEVR için tanı kriterleri klinik ve gelişimsel retinal vasküler anormalliklere odaklanır. Bu kriterler FEVR'i prematüre retinopatisi (ROP) ve diğer eksudatif vitreoretinopatiler gibi durumlardan ayırmaya yardımcı olur. FEVR tanı kriterlerini karşılamak için hastalarda 3 bulgu incelenmektedir: (1) periferik retinal vasküler gelişimin olmaması, (2) fullterm doğum ya da prematüre retinopatisi ile uyumlu olmayan bir hastalık temposuyla preterm doğum ve (3) herhangi bir yaşta ortaya çıkan değişken derecelerde perfüze olmayan alan, vitreoretinal traksiyon, subretinal eksudasyon veya retinal NV olmasıdır. FEVR'in ROP, Norrie hastalığı, İnkontinentia Pigmenti gibi periferik avasküler retina ile gidebilen hastalıktan ayrımı yapılmalıdır. Bunun yanında eksudasyonla giden

Coats' hastalığından ve TRD ile gidebilen PFV'den ve diğer lökokori nedenlerinden (özellikle retinoblastomdan) ayrımı önemlidir (Tablo 3). Ranchod ve ark. 145 hasta ile yaptıkları çalışmada; FEVR tanısı koydukları hastaların sadece %28'i FEVR tanısıyla refere edilmişti. Bunun dışında hastalar en sık PFV, ROP, Coats hastalığı tanılarıyla refere edilmişti (1).

Tablo 3. FEVR hastalığı ayırıcı tanı ve klinik özellikleri (36-46)

	FEVR	ROP	Norrie	Coats'	PFV	IP
Kalıtım	OD, OR, X-r	-	X-r	-	-	X-D
Başlangıç yaşı	Her yaş	Neonatal	Neonatal	0-15 yaş	Neonatal	Neonatal
Prematürite	-/+	+++	-	-	-	-
Cinsiyet	K=E	K=E	E	E>K	K=E	K
Bilateralite	+++	+++	+++	%5-10	%5-10	%40-45
Avasküler alan	+++	+++/Ridge	+++	+/-	-/+	+++
Eksudasyon	++	-/+	+/-	+++	-/+	-/+
Ek sistemik bulgular	Osteoporoz	+	İşitme kaybı, nörogelişimsel defekt	-	-	Cilt lezyonları, Dental anomaliler, alopesi.
USG	TRD/YRD/VO	TRD	TRD	Subretinal eksudasyon, ERM, RD	Kısa aksiyel uzunluk, stalk, TRD (tent like or closed funnel)	TRD
RD sıklığı	TRD, ERD, YRD	TRD, YRD, ERD	TRD ERD	ERD, TRD	TRD	TRD
FB/ağrılı göz gelişimi NVG, ağrılı kırmızı göz	NVG, ağrılı kırmızı göz	FB, korneal opasifikasyon	NVG, ağrılı kırmızı göz, FB veya buftalmus	NVG, ağrılı kırmızı göz, buftalmus	Buftalmus FB, korneal opasifikasyon	NVG, ağrılı kırmızı göz
Tanı	Aile öyküsü olması, erken doğum öyküsü olmaması, FFA bulguları ile tanı koyulur.	Prematürite, oksijen tedavisi öyküsü ve muayene bulguları ile tanı koyulur.	NDP mutasyonu, erkek hasta, bilateral tutulum, sistemik bulgular ile tanı koyulur.	Hikaye ve klinik özellikler ile tanı koyulur. FFA tanıya yardımcı olur.	Hikaye ve fetal vasküler kalıntılarının doğrudan gözlemi ile (stalk) tanı koyulur.	NEMO mutasyonu Sistemik bulgular ve klinik özellikler ile tanı koyulur. FFA tanıya yardımcı olur.

FEVR: Familial eksudatif vitreoretinopati, ROP: Prematür retinopatisi, PFV: Persistan fetal damar sendromu, IP: Inkontinentia Pigmenti, OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif, X-r: X'e bağlı resesif, X-D: X'e bağlı dominant, K: Kadın, E: Erkek, TRD: Traksiyonel retina dekolmanı, YRD: Yırtıklı retina dekolmanı, ERD: Eksüdatif retina dekolmanı, NVG: Neovasküler glokom, FB: Fitizis bulbi, FFA: Fundus floresein anjiyografi

(Ş. ÖZDEK, A.B. TEFON ARIBAŞ "Familial Eksudatif Vitreoretinopati (FEVR)," In TEMEL RETİNA HASTALIKLARINA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR, Ankara: Anadolu Kitabevi, 2022, pp.575-589.'dan esinlenmiştir.)

FEVR ve ROP her iki gözde bilateral periferik avasküler retina, vasküler-avasküler kavşakta patolojik damarlanma ve hastalık progresyonu sonucu RD gelişimi gibi birçok ortak noktaya sahiptir. FEVR, ROP'tan esas olarak hastanın doğum geçmişi ve hastalık ilerlemesi açısından farklılık göstermektedir. ROP'ta hastalık seyri sırasında retinal NV, prematüre bebeklerde genellikle postmenstrüel 34-37. hafta civarında şiddetlenir. ROP da vaskülarizasyon zamanla ilerler ki, FEVR de asla bu durum söz konusu değildir. Şiddetli ROP da tedavi edilmezse 40-41 hafta civarında RD gelişebilmektedir. ROP'ta progresyon, retinal vasküler gelişimin erken durması ve doğum sonrası anormal oksijen seviyelerine maruz kalma ile bağlantılıdır. FEVR'de ise hastalık yıllar boyunca semptom vermeden sabit kalabilmektedir. Ancak FEVR'in kronik, progresif yapısı ROP'a göre daha sinsi seyredebilmektedir (35,36). FEVR'de ROP'tan farklı olarak patofizyolojide retinal vasküler gelişim için gerekli olan sinyal yollarını değiştiren mutasyonların ön planda olduğu düşünülmektedir. ROP tedavi edilmediği takdirde genellikle bebeklikten sonra kendi kendini sınırlarken, FEVR çocukluk veya yetişkinlikte ilerleyebilmekte ve yeni bulgular sergileyebilmektedir (13). Her ne kadar prematüre doğum öyküsü bizi ROP tanısına yönlendirse de bazı FEVR hastalarında da prematüre doğum öyküsü bulunabilmektedir. Vishak ve ark. prematüre doğan bebeklerde FEVR bulgularını gösteren hastalarda ROPER tanımını yapmışlardır (35,36). ROP'un ilerlemesine göre daha yavaş ve kronik bir seyir gösteren bu hastalar sıklıkla FEVR ilişkili genetik mutasyonlara sahiptirler. Bu hastaların ayırımında geniş açılı FFA çok önemlidir. ROP hastalarında vaskülarize ve avasküler retinanın birleşim noktasında arteriovenöz şanlı vasküler

bir sırt (ridge) gelişir. Bu ridge hattı FEVR'deki vasküler-avasküler kavşağa göre homojen bir vaskülarizasyon ve keskin sınırlı bir hat izlemektedir. Bunun aksine, FEVR'li prematür bebeklerde düzensiz vasküler filizlenme, ani damar sonlanmaları, noktasal hiperfloresans ve segmental vasküler sızıntı alanları görülmektedir (13,35,36). Bu hastaların yarısında pozitif aile öyküsü mevcuttur. Bu bebeklerde tekrarlayan tedavilere ihtiyaç duyma olasılığı daha fazla olacağı için arada kalınan klinik tablolarda genetik test verilmesi tanı koymada yardımcı olacaktır (37).

Coats hastalığı, esas olarak erkek çocukları etkileyen, telenjiektaziler, yaygın subretinal eksudasyon ve eksudatif RD ile karakterize tek taraflı bir durumdur. Eksudasyon sıklıkla maküla bölgesine yayılma eğilimindedir. Bu yüzden görme keskinliğinde ciddi düşüöşlere neden olan submakülar nodül ve subretinal fibrozis gelişebilir. Daha şiddetli vakalarda ise total eksudatif RD gelişip tedavi edilmezse ağrılı kırmızı göz ve sonucunda göz kaybına yol açan neovasküler glokom gelişebilir. Buna karşılık, FEVR tipik olarak bilateraldir ve Coats' hastalığında daha seyrek görülen vitreoretinal traksiyon ve vitreus opasiteleri gibi önemli vitreus patolojilerine sahiptir. Ek olarak, Coats' hastalığında periferik avasküler retina daha seyrek görülmektedir ve ailesel bir kalıtım örüntüsünü takip etmez (13,38,39).

Norrie hastalığı, şiddetli FEVR vakalarına benzer şekilde bilateral RD veya retinal katlantılar ile ortaya çıkan X'e bağlı resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır ve sadece erkek çocukları etkilemektedir. Ancak Norrie hastalığı, FEVR'den ayırt edilmesine yardımcı olan ilerleyici işitme kaybı ve mental

retardasyon gibi sistemik özelliklerle ilişkilidir (13,40). Bu sistemik belirtiler genellikle çocuklukta daha sonra ortaya çıkarken, oküler fenotip doğumdan itibaren şiddetlidir. Norrie hastalığında *NDP* geninde oluşan delesyon mutasyonları ön plandayken, FEVR’de daha sık *NDP* geninde oluşan yanlış anlamlı mutasyonlar karşımıza çıkar. Ayrıca FEVR *LRP5*, *FZD4*, *TSPAN12* ve diğer genlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir (41).

PFV, tipik olarak fetal hyaloid damar sisteminin gerilememesi sonucu ortaya çıkan sporadik ve çoğunlukla tek taraflı bir durumdur. Hastalığın posterior formunda, lens arkasına uzanan fibrovasküler membranların neden olduğu TRD ve lökokori görülebilmekte ve bu bulgular FEVR'e benzeyebilmektedir (42,43). Ancak PFV sıklıkla FEVR'in karakteristiği olmayan mikroftalmi, radial iris damarları, uzamış siliyer prosesler ve periferik retinal uzanımlar gibi ön segment anomalileriyle ilişkilidir (44). Buna karşılık FEVR genellikle bilateral, aile hikayesinin pozitif olması ve önemli bir ön segment tutulumu olmamasıyla PFV’den farklılık göstermektedir.

2.8. Tedavi

FEVR’de standart bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavinin başlıca amacı erken evrelerde lazer fotokoagülasyon (LFK) ile patolojik damarların ve non-perfüze alanların yok edilerek hastalık progresyonunu önlemektir. İleri evrelerde ise (evre 3-5) traksiyonların rahatlatılması ve RD’nin tedavisi amacıyla cerrahi önerilmektedir (13). Ancak hastalar arasında büyük varyasyonlar vardır ve her hasta kendi içinde değerlendirilmelidir. Tedavi kararı alınırken FEVR hastalığının şiddetinin yanında hastanın yaşı ve diğer gözünün durumu da dikkate

alınmalıdır. FEVR hastalığının progresif olduğu ve ciddi görme kaybına yol açabildiği unutulmamalı mümkün olduğunca erken tanı koyulup, erken tedavi önerilmelidir.

2.8.1. Tarama ve Muayene

FEVR tanısı koyulduktan sonra asemptomatik aile bireyleri hastalık açısından taranmalıdır. Bu hem tanı koymayı kolaylaştırır hem de özellikle bebeklik döneminde bir kardeşi varsa hastalık ilerlemeden erken dönemde tedavi edilebilmesini sağlamaktadır. Asemptomatik aile bireylerinde oftalmoskopik muayenede patoloji saptanmasa bile geniş açılı FFA ile %70'e varan oranlarda periferik retinada patolojik vasküler bulgular görülebilmektedir (9,30). FEVR'in öngörülemeyen ilerlemesi nedeniyle, hastalık aktivitesini tespit etmek ve derhal müdahale etmek için ömür boyu periyodik takip çok önemlidir. Stabil olan hastalarda 6 ay- 1 yıl arasında takipler yeterliyken, progresyon şüphesi olan hastalar daha kısa aralıklarla takip edilmelidir.

2.8.2. Lazer Fotokoagülasyon

FEVR hastalığında evre 1 ve evre 2'de avasküler periferik retina ve patolojik damar ağına LFK yapılmaktadır. Özellikle geniş avasküler alanlar, vasküler-avasküler kavşakta sızıntılar ve NV varlığında LFK önerilmektedir. Ancak asemptomatik aile bireylerinde FFA'da tespit edilen bulgular için LFK uygulanması konusunda kesin bir cevap yoktur. Tedavi kararı alırken hastanın yaşı ve diğer gözünün durumu dikkate alınmalıdır. Asemptomatik bile olsa erken yaşta tespit edilen hastalarda LFK tedavisinin uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu hastalarda özellikle sızıntı veya eksudasyon gözlemlendiğinde

erken lazer tedavisi yapılmalıdır, çünkü FEVR evreleri atlayabilmekte veya öngörülemeyen şekilde ilerleyebilmektedir. Evre 1 hastalar avasküler periferik retinaya LFK yapılmadan takip ediliyorsa, yıllar içinde YRD gelişebileceği konusunda uyarılmalıdırlar ve rutin kontrollerinde retinal yırtık tespit edilirse LFK uygulanmalıdır (36). Subtotal RD varlığında (evre 3-4) cerrahi tedavi öncesinde ya da tek başına LFK uygulanabilmektedir. Ancak bu hastalarda LFK sonrası TRD'nin ilerleyebileceği unutulmamalıdır (47,48). Bunun için LFK sonrası 1. ve 3. ay kontroller yapılmalı sonrasında 6 ay/1 yıl arayla FFA tekrarlanarak ek LFK ihtiyacı değerlendirilmeli ve progresyon takibi yapılmalıdır. LFK uygulaması poliklinik koşullarında yapılabilmektedir. Buna elverişli olmayan pediatrik hastalarda genel anestezi altında uygulanabilmektedir.

2.8.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi endikasyon, retina patolojisinin şiddeti ve türü ile etkilenen diğer gözün görme potansiyeline göre belirlenmektedir. Diğer göz normal görmeyi koruduğunda, bir gözdeki kronik, ciddi RD için gözlem uygun olabilmektedir. Evre 2 hastalıkta eşlik eden vitreus hemorajisi, evre 3-4 hastalarda makülayı tehdit eden traksiyonların giderilmesi ve maküladaki ektopiyi önlemek için, evre 5 hastalarda özellikle komplikasyon gelişimini (neovasküler glokom, ağrılı göz, fitizis bulbi) önlemek için cerrahi planlanmaktadır. Skleral çökertme yöntemi traksiyonu rahatlatmak ve retinayı desteklemek için vitrektomiye göre daha az invaziv bir yöntemdir ve özellikle fokal TRD için etkilidir. FEVR'de ilk tercih olarak kullanılmamaktadır ve sıklıkla vitrektomiye kombine olarak uygulanmaktadır. YRD'nin eşlik ettiği FEVR hastalarında tek başına tercih

edildiğinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir (49,50). Total ya da totale yakın RD varlığında, ciddi traksiyonel membranlar varlığında ya da posterior kapsüle fibrovasküler adezyon nedeniyle lensektomi yapılması gerekiyorsa vitrektomi uygulanması gerekmektedir. Trokarlarla giriş sırasında iatrojenik yırtıklar oluşmamasına dikkat edilmelidir. Bunun için sklerotomi yerlerinin sürüklenmiş retinadan uzak olduğundan emin olunmalıdır. Evre 3 veya 4'te, trokar girişi öncesinde periferik retina iyi incelenmelidir. Tüm temporal periferde TRD sonucu lens arkasına uzanan retina varlığında tüm sklerotomilerin nazalden yapılması gerekebilir. Şüpheli durumda veya evre 5 gözlerde, trokar girişleri limbus veya iris kökünde anterior olarak oluşturulmalıdır. Cerrahi yapılırken arka hyaloid arka kutuptan ayrılmalı ancak perifere kadar ayırmak konusunda ısrarcı olunmamalı ve traksiyona neden olan fibrovasküler yapılar mümkün olduğunca kesilerek traksiyonlar gevşetilmelidir. Unutulmamalıdır ki pediatrik TRD hastalarında iatrojenik retinal yırtık, gözün kaybına yol açabilir (13,36). FEVR hastalarında RD için cerrahi sonuçlar tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Literatürdeki FEVR ile ilişkili Retina Dekolmanı Cerrahi Sonuçları

Yazar	Yıl	Hasta Sayısı	Göz Sayısı	Ameliyat Yaşı	Hastalık	Teknik	Yatışıklık Oranı	Görme Keskinliği
Van Nouhuys	1991	101	14	5-56 yaş	Çeşitli	Çeşitli	50%	N/A
Glazer ve ark.	1995	5	6	N/A	Evre 4	Lens koruyucu	100%	6 gözden 5'inde iyileşme; 2'sinde 20/400 ila 20/25 ve 20/60
Tasman ve ark.	1997	7	8	1 ay-17 yaş	Çeşitli	Çeşitli	75%	8 gözden 2'sinde iyileşme, 3'ü stabil, 3'ü kötüleşme (20/400 ila NLP)
Pendergast ve Trese	1998	26	52	3 ay-17 yaş	Evre 3: 6; Evre 4: 18; Evre 5: 14	Çeşitli	87.50%	20/25 ila NLP; %34.5'inde $\geq 20/100$
Ikeda ve ark.	1999	25	28	3 ay-17 yaş	25 YRD, 2 TRD, 1 vitreus kanaması	SB + Vit + Lens	85.70%	%71.4: iyileşme, %14.3: stabil, %14.3: kötüleşme
Chen ve ark.	2012	22	24	1 ay-18 yaş	24 YRD	SB + Vit	95.80%	20/20 ile NLP arasında değişmekte, 1 hasta dışında hepsinde iyileşme
Yamane ve ark.	2014	25	31	N/A	TRD (çoğunlukla Evre 3 ve 4)	Çeşitli	87.10%	8 gözden 5'inde iyileşme, 1'i stabil, 2'si kötüleşme
Fei ve ark.	2016	N/A	34	N/A	TRD (çoğunlukla Evre 5)	Çeşitli	35.30%	30/200 ila NLP
Hocaoglu ve ark.	2017	9	10	2 ay-18 yaş	Evre 3: 4; Evre 4: 4; Evre 5: 2, 1 YRD	Vit.	70%	10 gözden 5'inde iyileşme, 2'si stabil, 3'ünde kötüleşme
El-Khoury (51)	2020	34	43	1 ay-15 yaş	Evre 2: 6; Evre 3: 5; Evre 4: 19; Evre 5: 13	Çeşitli	70%	14 gözden 8'i iyileşme, 2'si stabil, 4'ü kötüleşme
Liu ve ark. (52)	2024	119	133	N/A	Evre 3: 51; Evre 4: 82	Lens koruyucu	97%	9 gözden 5'inde iyileşme, 2'si stabil, 2'sinde kötüleşme
Kıtic ve ark. (53)	2024	33	48	0-3 yaş	Evre 2:4 Evre 3-5: 45	Çeşitli	69%	N/A

(Tauqeer, Zujaja, and Yoshihiro Yonekawa. "Familial exudative vitreoretinopathy: pathophysiology, diagnosis, and management." *Asia-Pacific journal of ophthalmology* 7.3 (2018): 176-182.'dan esinlenmiştir.)

2.8.4. İntravitreale Anti-VEGF

FEVR hastalığında anti-VEGF tedavisinin, LFK veya cerrahi tedaviye bir adjuvan olarak kullanıldığı yayınlar mevcuttur (54,55,56,57). Çeşitli anti-VEGF tedavileri (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) uygulanmış; eksudasyonu ve NV'yi azaltabildiği gösterilmiştir (54,55). Son yıllarda kullanıma giren ve hem VEGF hem de anjiotensin 2 sinyal yolunu ikili etkiyle inhibe eden Faricimab'ın dirençli bir olguda etkili olabileceği gösterilmiştir (56). Özellikle FFA'da yoğun sızıntı ve eksudasyon varlığında VEGF kaynaklı vasküler aktiviteyi en aza indirmek için lazere ilave olarak kullanılabilir. Eksudasyonu azaltmada etkinliğine rağmen vitreoretinal traksiyonu kötüleştirme riski de taşımaktadır. Cerrahi öncesinde kullanıldığında da traksiyonda artışa neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (57). FEVR'de anti-VEGF'in rolü, uzun vadeli etkililik ve güvenliği belirlemek için daha fazla araştırma gerektirmektedir.

2.9. Prognoz

FEVR ilerleyici bir hastalıktır. Özellikle 3 yaşından önce daha agresif bir tutulum sergilemektedir ancak ilerleme yetişkinlerde nadir görülse de ilerleyen vakalar ile karşılaşılabilir. (53,58). Uzun vadeli görsel sonuçlar etkilenen bireyler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Görsel sonuçlar hastalığın evresine göre değişmektedir (tablo 4). Erken evrelerde (evre 1-2) hastalar sıklıkla asemptomatik olup görme keskinlikleri etkilenmemiştir. Maküler ektopi, retinal katlantı ve RD gelişen ileri evre (3-5) hastalarda ciddi görme kayıpları izlenmektedir. Makülayı etkileyen retinal katlantı geliştiğinde görme keskinliği

20/100'un altına düşmektedir (59). Shukla ve ark. çalışmasında hastaların yaklaşık %64-74'ünün iyi gören gözünde 6/12 veya daha iyi bir görme keskinliği olduğunu tespit etmişlerdir (60). Ancak hastaların dağılımı incelendiğinde hastaların nisbeten ileri yaşta (yaş ortalaması 23) ve erken evrede (%50'sinden daha fazlası evre 1-2) oldukları görülmektedir. Chen ve ark. 3 yaş altı hastaları dahil ettikleri çalışmada evre 4-5 hastaların sadece %20'sinin görme düzeyi 20/200'ün üzerine çıkabilmiştir (34). Sen ve ark. RD bulunan (evre 3-5) 38 hastanın 44 gözünü dahil ettikleri çalışmada hastaların %70'inde ciddi görme kaybı olduğunu izlemişlerdir. Cerrahi sonrası 28 gözde (%63) görme keskinliği artışı sağlanmıştır. 7 gözde (%15) tekrarlayan cerrahilere rağmen RD'nin devam etmesi nedeniyle görme kaybı gelişmiştir (58).

Erken evre FEVR hastalarında sıklıkla profilaktik amaçlı LFK tedavisi uygulanmaktadır. Shukla ve ark. ortalama 16 aylık takiplerinde 9-55 yaş arasındaki hastalara profilaktik olarak uygulanan LFK veya kriyoterapi sonrasında progresyon izlemediklerini belirtmişlerdir. Ancak Hubbard ve ark. yaptıkları çalışmada ortalama 56 aylık takip süresinde pediatrik hastalarda LFK sonrası TRD gelişimini veya ilerlemesini incelemişler ve dahil ettikleri 46 gözün 6'sında (%13) progresyon geliştiğini izlemişlerdir. Progresyon gösteren hastaların hepsinin 7 yaşından küçük olduğu ve sadece 3'ünün evre 2 olduğu, diğer 2 hastanın evre 3, 1 hastanın evre 4 olduğu bildirilmiştir. LFK'nın progresyonu önlemede etkisi olduğu bilinse de özellikle küçük yaş çocuklarda ve ileri evre hastalarda traksiyon artışına sebep olabileceği unutulmamalıdır.

İleri evre FEVR hastalarında daha sıklıkla cerrahi tedavi yapılmaktadır. Cerrahi sonrası anatomik başarı oranı %35-96 arasında değişmektedir (13) (tablo 4). Sonuçlar arasındaki farklılığın temel sebebi, vakalar arasında homojenizasyonun sağlanmasının zorluğudur. FEVR’de evreleme prognozdan ziyade daha çok anatomik tanımlamayı yapabilmeyi sağlamaktadır (29). 34 hastanın 43 gözünün dahil edildiği çalışmada cerrahi sonrası 21 gözde düzelme (%49) gözlenirken 9 (%21) gözde hastalık evresinde ilerleme izlenmiştir ve kötüleşme izlenen bütün hastalar Evre 4 ve 5 olarak bildirilmiştir. Evre 2 hastalarda cerrahi sadece görmeyi bozan ERM veya vitreus hemorajisi nedeniyle yapılmıştır ve cerrahi sonrası OKT’de santral retina kalınlığında ciddi azalma izlenmiştir. Erken evrelerde yapılan cerrahinin anatomik ve fonksiyonel başarıyı etkisi daha yüksek tespit edilmiştir (51).

FEVR hastalığının sıklıkla ilk dekatta bulgu veren, hayat boyu progresyon gösterebilen bir hastalık olduğu bilinse de progresyon oranı ve risk faktörleri ile ilgili literatürde fazla çalışma yoktur (61). Hubbard ve ark. 56 aylık takiplerinde hastaların %16’sında traksiyonda artış tespit etmişlerdir. Ancak sadece anti-VEGF veya LFK yapılan 46 göz çalışmaya dahil edilmiş, tedavisiz takip edilen veya cerrahi tedavi uygulanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Ayrıca hastaların genetik mutasyonları çalışmada bahsedilmemiştir. FEVR’de görme azalmasına neden olan tek durum traksiyonda artış değildir. Özellikle patolojik damar ağının yaygın olduğu hasta grubunda makülayı tehdit eden eksudasyon artışı da görme keskinliğini azaltmaktadır (9). Hastaların klinik özelliklerinin, genetik

mutasyonlarının ve anjiografik bulgularının birlikte değerlendirilerek progresyon analizinin yapıldığı herhangi bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda Türk popülasyonunda FEVR hastalarının demografik özelliklerini ve genetik mutasyonlarını belirlemek, belirlenen bu mutasyonlarla klinik özellikleri karşılaştırmak, hastalığın prognozunu belirleyebilmek için progresyon oranlarını ve risk faktörlerini belirlemek, uygulanan tedaviler ve cerrahilerin sonuçlarını ve buna etki eden faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2000-Ağustos 2024 yılları arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde FEVR tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi.

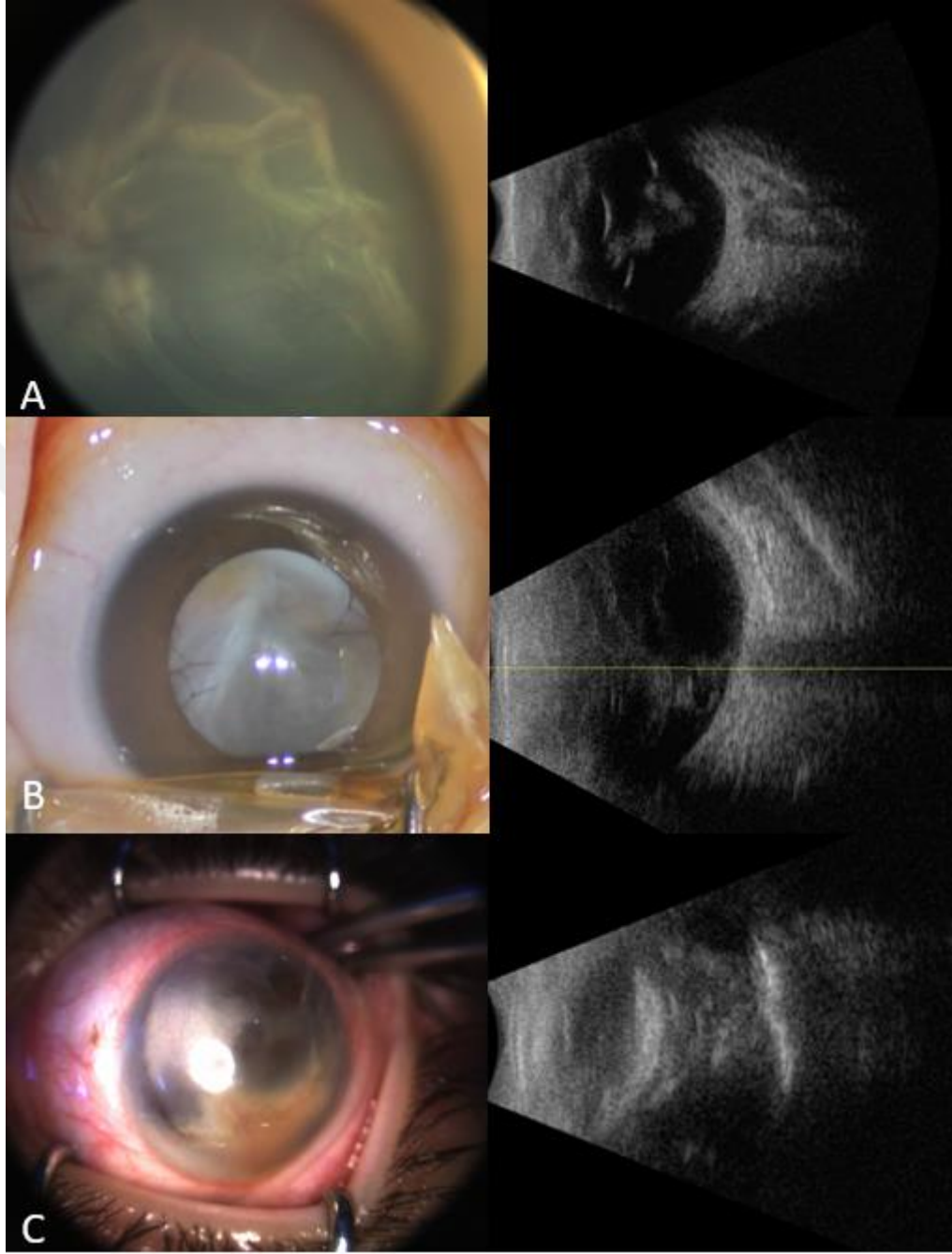
Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- En az 36 ay takipli hastalar
- Takiplerde muayene kayıtları ve Renkli Fundus Fotoğrafi (RFF) ve Fundus Floresein Anjiografi (FFA) görüntü kayıtları yeterli kalitede olanlar olarak belirlendi.

FEVR tanısı koyulduktan sonra hastalık Kashani sınıflandırması revize edilerek beş evreye ayrıldı ve yapılan bu yeni revizyona göre (tablo 5) (9) evre 1 ile 4 için eksudasyon ve FFA'da sızıntı yokluğuna (A) veya varlığına (B) göre alt bölümlere ayrıldı: Evre 1 ekstraretinal vaskülarizasyon olmayan periferik avasküler bölge. Evre 2 ekstraretinal vaskülarizasyonlu periferik avasküler bölge. Evre 3 makülayı koruyan RD. Evre 4 makülayı içeren subtotal RD. Evre 5 YRD'nin doğası ve prognozu TRD'ye bağlı olarak gelişen RD den farklılık gösterdiği düşünüldüğünden ve erken evrelerde de YRD'ye bağlı RD gelişebileceğinden Evre 5A YRD +/- TRD olarak sınıflandı. Evre 5B lökokori ile birlikte olan TRD, evre 5C kırmızı ağırlı göz, neovasküler glokom ve fitizis bulbinin eşlik ettiği total RD olarak belirlendi.

Tablo 5. FEVR’de Revize Edilmiş Klinik Sınıflama (Bu çalışma ile)

FEVR’de Revize Edilmiş Klinik Sınıflama (Bu çalışma ile)	
Evre	Klinik Özellikler
1	Periferik avasküler retina veya anormal intraretinal vaskülarizasyon a) Eksuda veya FFA’da sızıntı yok b) Eksuda veya FFA’da sızıntı var
2	Neovaskülarizasyonun eşlik ettiği periferik avasküler retina a) Eksuda veya FFA’da sızıntı yok b) Eksuda veya FFA’da sızıntı var
3	Ekstramaküler Retina Dekolmanı a) Eksuda veya FFA’da sızıntı yok b) Eksuda veya FFA’da sızıntı var
4	Foveayı içine alan subtotal retina dekolmanı a) Eksuda veya FFA’da sızıntı yok b) Eksuda veya FFA’da sızıntı var
5	Komplike retina dekolmanı a) YRD +/- TRD (resim 7A) b) Total lökokori ile birlikte TRD (resim 7B) c) NVG-Ağrılı Göz-FB (resim 7C)



Resim 7. Bu çalışmada revize edilen sınıflandırmada evre 5 görüntüleri

A) Evre 5A YRD, retina üzerinde traksiyona neden olan membranlar ve retinal kırışıklıklar izlenmekte, USG'de açık huni görünümü mevcut. B) Evre 5B total lökokori ve TRD mevcut, USG'de lens arkasında kapalı huni RD görünümü mevcut. C) Evre 5C FEVR hastası korneal opasifikasyon, kırmızı göz, fitizis bulbi izlenmekte.

Hastalığın şiddeti; Erken evre FEVR: evre 1 ve 2; ileri evre FEVR: evre 3, 4 ve 5 olarak tanımlandı.

Gözler arası asimetri aynı bireyin gözleri arasında en az bir evre farklılığı hafif asimetri, 2 evre ve üstü farklılık ileri asimetri olarak tanımlandı.

Klinik Özellikler

Tüm hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB), ön ve arka segment değerlendirmesi de dahil olmak üzere tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Görme keskinlikleri; uyum gösterebilen hastalarda E eşeli, Lea figürleri eşeli ve Snellen eşeli ile ölçüldü ve çalışma için LogMar'a çevrildi. Preverbal hastalarda "CSM (Central Steady Maintained)" ile değerlendirildi (62). Bu metotta bir göz kapatıldıktan sonra açık olan göz ile fiksasyon sağlandı. Fiksasyon sağlandıktan sonra diğer göz açıldı. Oklüzyon kaldırıldıktan sonra fiksasyon devam ederse CSM olarak kabul edildi. Fiksasyon devam etmezse ve diğer göze geçerse CSUM olarak kabul edildi. Diğer göz kapatıldığında görme seviyesi ölçülen göz santral bakış yapabilirse ancak fiksasyonu sürdüremezse CUSUM olarak kabul edildi. Hiç santral bakışı olmazsa UCUSUM olarak kabul edildi. Hastalarda refraksiyon ölçümü, muayene ve görüntüleme için 5 dakika ara ile 3 defa fenilefrin damla (Mydfrin %2.5, Alcon, ABD) ile birlikte tropikamid damla (Tropamide 1 yaş altında %0,5, 1 yaş üstü %1, Bilim, Türkiye) veya siklopentolat damla (Sikloplejin 1 yaş altında %0,5, 1 yaş üstü %1 Abdi İbrahim, Türkiye) damlatılarak pupilla dilatasyonu sağlandı. 14 yaşından küçük çocuklarda refraksiyon ölçümleri siklopleji sonrası yapıldı.

Refraksiyon ölçümleri hastanın uyumuna göre retinoskopi ile, el otorefraktometresi Retinomax (Nikon Corporation, Tokyo, Japan) ya da Nidek TonoRef II (Nidek, Tokyo, Japonya) ile yapıldı. Göz içi basınçları yine hastanın uyumuna göre İcare-Pro (Icare, Helsinki, Finlandiya) ya da Goldmann applanasyon tonometresi ile ölçüldü. Klinik muayeneler uyumlu olabilecek yaştaki hastalarda topikal anestezi 90 dioptri (D) lens ve biyomikroskop ile ya da binoküler indirekt oftalmoskop ve 20D lens ile yapıldı. Muayenede uyumsuz hastalarda proparakain hidroklorür %0.5 (Alcaine; SA Alcon-Couvreur NV, Puurs, Belgium) ile topikal anestezi sonrası kapak spekulumu (Barraquer spekulumu) takılarak önce ön segment, daha sonra binoküler indirekt oftalmoskopi ve 20D lens ile yapıldı. RFF'ları Zeiss Visucam 500 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya), Optos (Optos California, Optos PLC, Dunfermline, Birleşik Krallık) ve RetCam III (Clarity Medical System, Pleasanton, CA) ile alındı. OKT görüntüleri için Spectral-Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OCT Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ve hand-held SD-OKT (Biotigen Inc., Research Triangle Park, Kuzey Carolina, ABD) kullanıldı. FFA çekimleri hastalara intravenöz yolla 5-10 mg/kg dozunda floresein sodyum (Fluosine 500mg/5 mL, PharmArgus, Türkiye) verilerek Heidelberg, Optos veya RetCam ile yapıldı.

Çalışmada FEVR tanısı koyulan hastaların doğum ağırlığı, doğum haftası, yoğun bakım öyküsü, cinsiyet, tanı yaşı (yıl), şikayetlerin başlama yaşı (ay), ilk semptom (görmede azalma, şaşılık, nistagmus, lökokori, aile taraması, rutin muayene), ailede FEVR hikayesi, eşlik eden nörogelişimsel bozukluk (gelişme

geriliği, zihinsel yetersizlik, hipotoni, mikrosefali, kas güçsüzlüğü) bulunması, ilk başvuruda oftalmolojik muayene bulguları (en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), refraksiyon değeri (sferik eşdeğer), göz içi basıncı, FEVR evresi, gözler arası asimetri, ön segment ve fundus muayene bulguları kaydedildi. Hastaların ilk muayenedeki dekolman türü (traksiyon, yırtıklı, kombine) ve fibrovasküler membran/retina kompleksinin lens dokusuna temas (yok, var) değeri değerlendirildi. Hastaların tanı sırasında çekilen FFA'larında iskemik değışiklikler, NVE, LAPPEL bulgusu, erken evre ampul benzeri ya da telenjektazik değışiklikler değerlendirildi. Takip süresinde uygulanan tedaviler, her bir göz için uygulanan girişimsel tedavi/yıl sayısı, her bir göz için yıllara göre uygulanan tedavi sayısı ve nedeni, tedavi sonrası anatomik ve fonksiyonel başarı, cerrahi başarı, komplikasyonlar ve ortalama takip süresi kaydedildi.

Genetik Mutasyon Analizi

FEVR ile ilişkili olduğu bilinen tüm genleri (*LRP5*, *FZD4*, *ZNF408*, *NDP*, *TSPAN12*, *CTNNA1* ve *KIF11*) içeren vitreoretinal distrofi paneli kullanılarak periferik kan örneğinden genetik test yapıldı. Mutasyon tespit edildikten sonra, ebeveynlerin ve akrabaların örneklerinde Sanger dizilimi yapıldı. Daha sonra genetik danışmanlık verildi. Tanımlanan varyantların patojenitesi hesaplamalı algoritmalar kullanılarak tahmin edildi.

Progresyon Kriterleri

Literatürde FEVR progresif bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte progresyon hızının nasıl olduğu, progresyonu önceden tahmin ettirebilecek klinik, anjiografik veya genetik sonuçlar hala bilinmemektedir. Kashani ve ark. önerdiği evreleme sistemi hastalığın şiddeti hakkında bilgi verse de yıllar içinde tedavi ihtiyacı olup olamayacağı veya tedavinin hangi sıklıkla gerekebileceği, uygulanan tedavilerden sonra daha ileri evrelere ilerleyip ilerlemeyeceği hakkında yeteri kadar bilgi vermemektedir. Çalışmamızda temel olarak progresyonu önceden tahmin ettirebilecek faktörleri belirlemek amacıyla, evrede ilerleme, eksudasyonda veya vitreoretinal traksiyonda artış progresyon olarak kabul edilmiştir.

Hastalık Evresinde İlerlemenin Değerlendirilmesi: Retina durumundaki değişiklikleri zaman içinde araştırmak için her takip ziyaretindeki evresi, başlangıç evresine kıyasla 'daha iyi', 'aynı' veya 'daha kötü' olarak kategorize edildi.

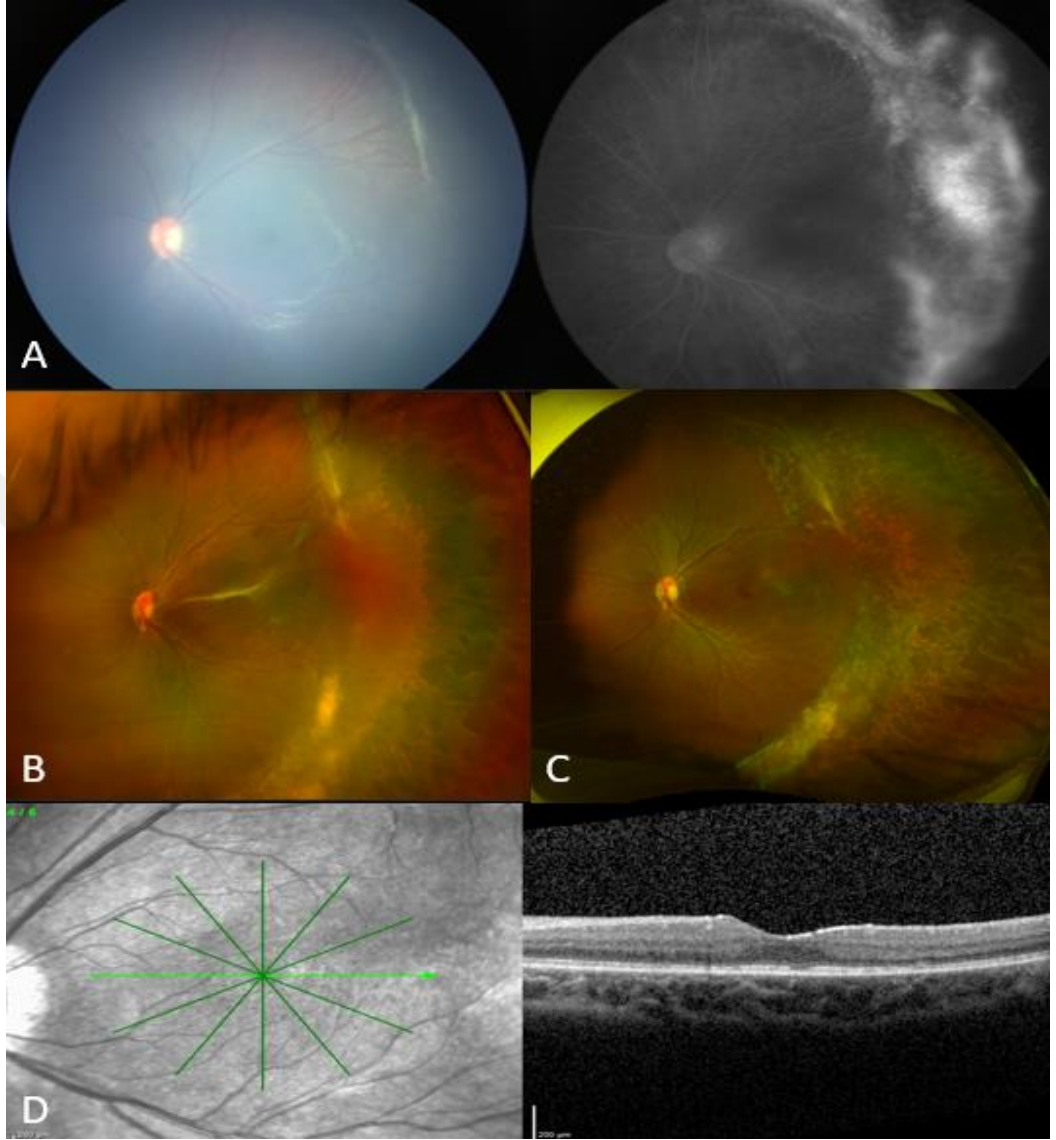
Retinal Traksiyonda Artışın Değerlendirilmesi: Kötüleşen traksiyonun klinik değerlendirmesi, fundus muayenelerine ve RFF, OKT ve USG resimlerine dayanarak belirlendi. Retinal katlantıların genişlemesi veya etki alanının artması; retinaya traksiyon uygulayan membranların kalınlaşp yoğunlaşması progresyon olarak isimlendirildi. Buna göre retinanın durumu “daha iyi”, aynı veya “daha kötü” olarak gruplandı (Resim 8).

Eksudasyonda Progresyonun Değerlendirilmesi: Her takip muayenesinde alınan RFF’ler önceki muayenedeki RFF ile karşılaştırıldığında eksudasyon

miktarına ve yaygınlığına bakılarak “daha iyi”, “aynı” veya “daha kötü” olarak belirlendi. Eksudasyonun artması progresyon olarak isimlendirildi (Resim 9).

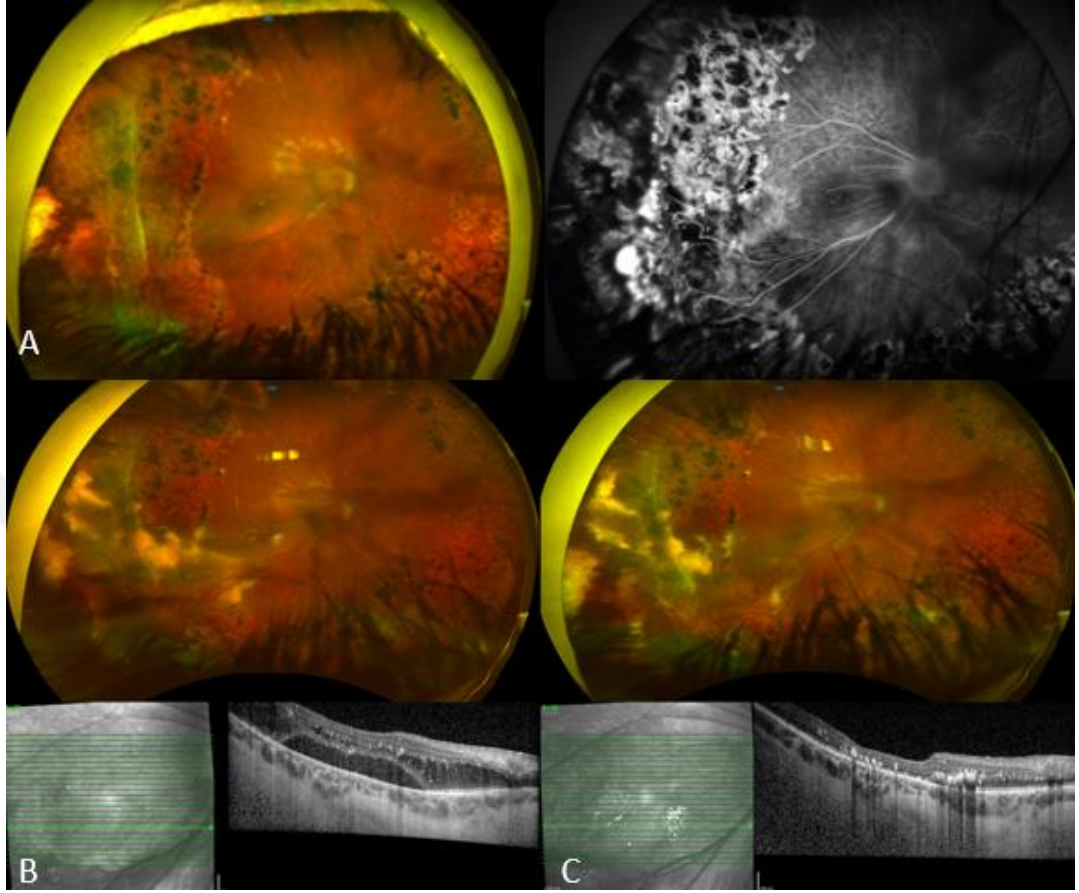
Cerrahi başarısızlık, aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı olarak tanımlanmıştır:

- 1) Son takipte ilerleyen hastalık
- 2) Total RD'nin gelişmesi veya devam etmesi
- 3) Fitizis bulbi, ışık algısının olmaması, korneal opasifikasyon veya neovasküler glokomun gelişmesi.



Resim 8. LFK sonrası takiplerinde progresyon gelişen olgu

A) Gözlerde kayma şikayetiyle başvuran 1 yaş kız çocuğunda, ilk başvuruda çekilen FFA'da yaygın sızıntıları ve NVE olduğundan Evre 2B FEVR tanısı kondu ve LFK tedavisi uygulandı. B) LFK sonrası 2. Yılda görmede azalma olduğu fark edilen hastanın muayenesinde makülada traksiyon yapan membran gelişimi ve temporal periferde eksudasyon izlendi. C, D) Lens koruyucu vitrektomi cerrahisi sonrası 3. Yılında görme keskinliğinin 0.4 seviyesinde olduğu, makülada membran olmadığı ve OKT'de foveal kontürün düzgün olduğu izlenmekte; eksudasyon operasyon öncesine göre azalsa da halen devam etmektedir.



Resim 9. Cerrahi tedavi sonrası takiplerinde progresyon gelişen olgu

A) FZD4 mutasyonu olan, görme seviyesi 0.4 düzeyinde 10 yaş kız çocuğunun yapılan LFK'lar sonrasında çekilen anjiyografisinde erken dönemde belirgin olan telenjiyektazik (ampul benzeri dilatasyonlar) değişiklikler ve NVE izlenmektedir. B) Tekrarlayan LFK'lara rağmen kontrollerinde progresyon olup, 5. Yılda eksudasyonda artış, OKT'de belirgin olarak makülayı etkileyecek düzeye gelmiş; görme keskinliği 0.4 seviyesinden 0.2 seviyesine düşmüştür. C) Anti-VEGF enjeksiyon sonrası 1. ayda OKT'sinde subretinal eksudasyon azalmış, görme seviyesi 0.3 seviyesine yükselmiştir.

Tedaviler

Hastalık evresinden bağımsız olarak, periferik avasküler alanlara ve sızıntı gösteren patolojik damar ağı bulunan bölgelere LFK uygulanmıştır. Erken evre FEVR hastalarında, cerrahi müdahale yalnızca görsel olarak önemli bir ERM veya

Uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi

Hastaların takipleri sonunda görme keskinliği, görmeye değişim (*iyi, aynı, kötü*), toplam LFK seans sayısı, toplam cerrahi sayısı, cerrahi başarı (*var/yok*), Evrede ilerleme (*iyi, aynı, kötü*), komplikasyon gelişimi (*fitizis, glokom, korneal opasifikasyon, katarakt*), eksudasyon ve traksiyonda ilerleme (*iyileşme, stabilizasyon, kötüleşme*) değerlendirildi.

Hastaların tanı sırasında klinik ve anjiografik özellikleri ve genetik mutasyonları ile takip süresince progresyon durumu değerlendirilerek progresyon için risk faktörleri belirlendi.

3.1 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri); iki bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Wilcoxon” test (Z-tablo değeri) ve üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır. Risk durumlarını etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesinde “Binary (ikili) Lojistik Regresyon yöntemi: Backward LR modeli” kullanılmıştır.

3.2 Etik Kurul

Çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Komisyonuna başvurularak, komisyonun 30.10.2024 tarihli toplantısında oybirliği ile etik kurul onayı alınmıştır.



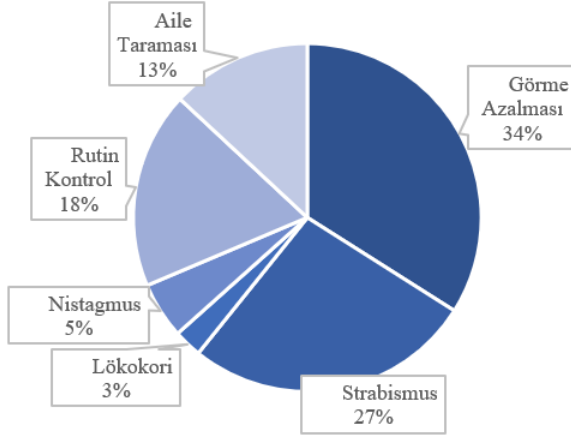
4. BULGULAR

Araştırma kapsamında FEVR hastalığı tanılı 193 hastanın 386 gözü incelendi ve çalışma kriterlerini sağlayan 153 hastanın 301 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların ilk başvurudaki demografik ve klinik özellikleri Tablo 6 ve Tablo 7’de özetlenmiştir. Çalışmada hastaların %51,6’sı erkek olup, %96,7’si bilateral idi. Başvuru yaşı ortalaması 9.35 ± 13.05 (0-60) yıl, medyanı 3 yıl iken, şikâyet başlama yaşı ortalama 40.75 ± 93.10 (1-480) ay, medyanı 6 ay, ortalama takip süresi 81.08 ± 46.07 (36-252) ay idi. Başlangıç EİDGK 0.96 ± 0.88 (0-2.3) LogMAR idi. 25 hastada (%16,3) yıllar içindeki kontrollerinde nörogelişimsel bozukluk (NGB) olduğu izlendi. 68 hastada (%44) aile üyelerinde FEVR ile ilişkili bulgu olduğu izlendi. İlk başvuru şikâyeti olarak en sık, 53 hastada (%34) görme azalması, 41 hastada (%27) strabismus bildirilmiştir (Grafik 1A). Çalışma grubumuzun büyük çoğunluğu (%32, 96 göz) Evre 4 gözlerden oluşmaktaydı (Grafik 1B).

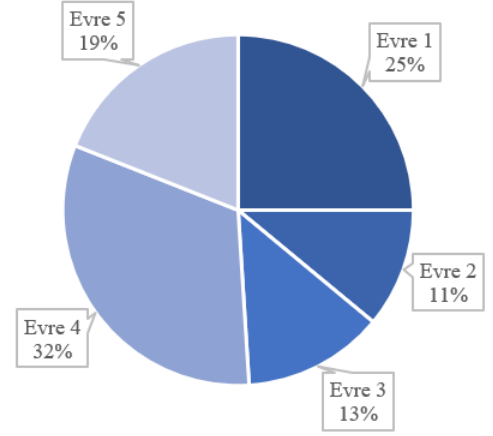
Tablo 6. Hastaların Demografik ve Klinik özellikleri (n:153)

Başvuru Yaşı	9.35±13.05 (0-60)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	74/79
Bilateral/Unilateral	148/5
Başlangıç EİDGK (LogMAR) (n=301)	1.3±0.9 (0-3)
Başlangıç Sferik Eşdeğer (n=204)	-2.30±4.10
Başlangıç Göz İçi Basıncı	14.4±4.7
Ortalama Takip Süresi (Ay)	81±46 (36-252)
Şikâyet Çıkış Yaşı (Ay)	40±93 (1-480)
Aile üyelerinde FEVR	68 (%44)
Doğum Haftası	38.6±2.2 (27-42)
Doğum Ağırlığı	2898±480 (1000-3470)
Yenidoğan Yoğun Bakım Hikayesi	18 (%12)
Nörogelişimsel Bozukluk Varlığı	25 (%16)

A) Başvuru Şikayeti



B) FEVR Hastalık Evrelemesi



Grafik 1: İlk başvuruda hastaların başvuru şikâyeti (A) ve FEVR hastalık evrelemesi (B) dağılımı

Çalışma grubumuzda hastaların %47'sinde ise her iki gözde ileri evre FEVR olduğu ve hastaların %60'ında iki göz arasında FEVR evresinde asimetri olduğu izlendi.

Tablo 7. FEVR gözler arası asimetri ilişkisi ve Hastalık Şiddeti

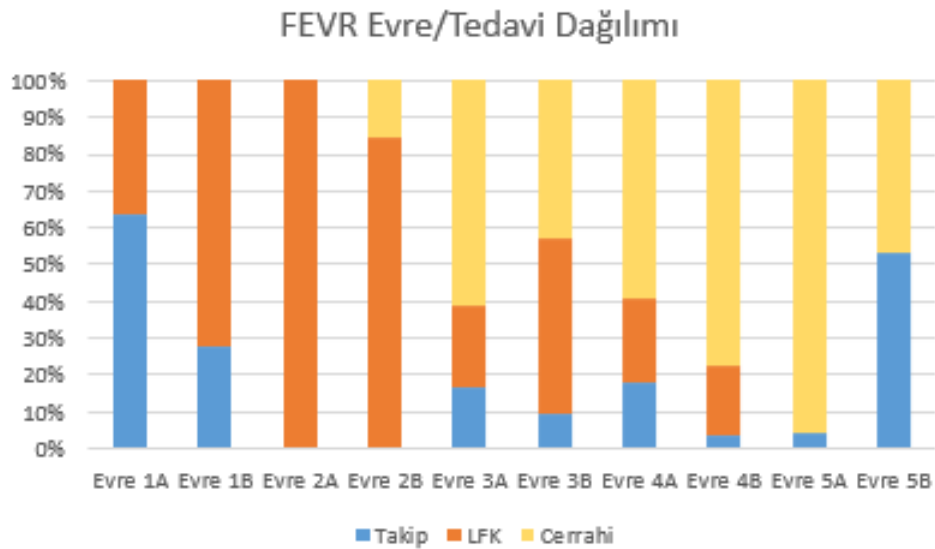
Gözler Arası Asimetri (n:153)	
Yok	58 (%38)
Hafif	38 (%25)
İleri	57 (%37)
İki Göz Hastalık Şiddeti (n:153)	
Tek Göz Tutulum	5 (%3)
İki Göz Erken Evre	32 (%21)
Bir Göz İleri Evre	44 (%29)
Her İki Göz İleri Evre	72 (%47)

İlk başvuruda FEVR hastalarına uygulanan tedaviler tablo 8'de özetlenmiştir. Evre 1A gözler sıklıkla konservatif takip edilmiştir. Evre 1A olan hastaların %63'ü tedavisiz takip edilmiş, birinci dekatta tanı koyulan 19 göze

(%37) LFK uygulanmıştır. Evre 1B hastaların %70'ine LFK uygulanmış sadece 18 yaş üstü 5 hastanın 7 gözüne LFK önerilmesine rağmen hastalar tedaviyi kabul etmediklerinden, tedavisiz takip edilmişlerdir. Evre 2 hastaların tamamına LFK uygulanmış, başvuruda vitreus hemorajisi olan 4 hastaya lens koruyucu vitrektomi cerrahisi uygulanmıştır. İleri evre hastalarda cerrahi müdahale daha sık yapılmış, tedaviyi kabul etmeyen hastalar müdahalesiz takip edilmiştir (Grafik 2).

Tablo 8. Hastaların İlk Başvuruda Tedavi Dağılımları

	Tedavisiz Takip	LFK	Cerrahi
Evre 1A	33 (%63)	19 (%37)	-
Evre 1B	7 (%28)	18 (%72)	-
Evre 2A	-	6 (%100)	-
Evre 2B	-	22 (%85)	4 (%15)
Evre 3A	3 (%17)	4 (%22)	11 (%61)
Evre 3B	2 (%10)	10 (%47)	9 (%43)
Evre 4A	8 (%20)	9 (%23)	23 (%57)
Evre 4B	2 (%4)	11 (%19)	44 (%77)
Evre 5A	1 (%4)	-	21 (%96)
Evre 5B	18 (%53)	-	16 (%47)



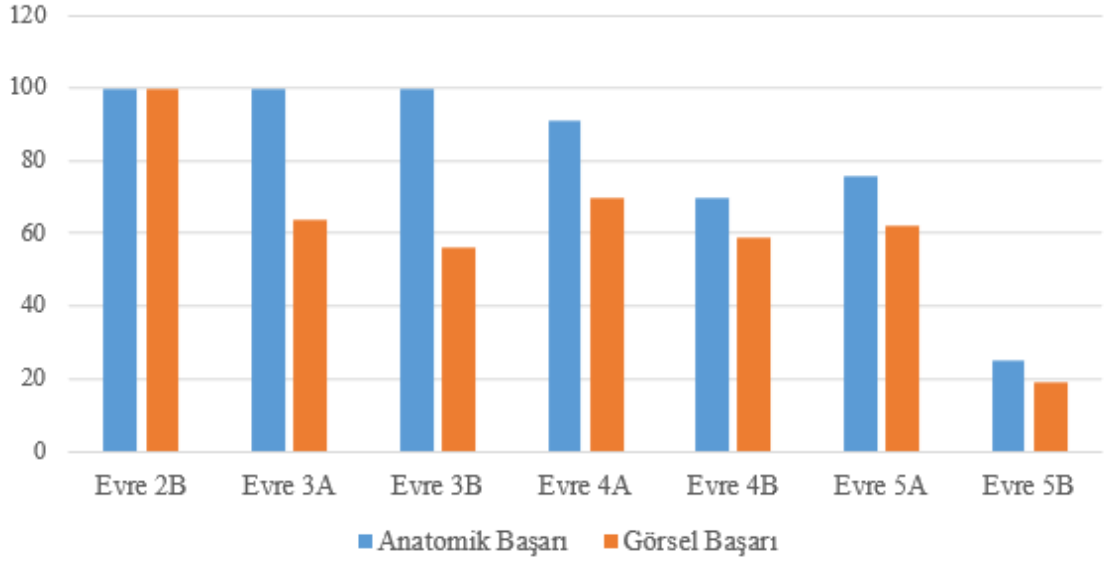
Grafik 2. Evrelere göre ilk başvuruda uygulanan tedavilerin dağılımı

FEVR hastaları evrelere göre ayrıldıktan sonra; tedavisiz takip, LFK ve cerrahi tedaviler sonrası görme düzeyinde ve retina anatomisinde değişim tablo 9’da incelendi. Cerrahi yapılan evre 3A 11 hastanın 7’sinde (%64), evre 3B 9 hastanın 5’inde (%56), evre 4A 23 hastanın 16’sında (%70) görme düzeyinde artış sağlanırken, hastaların tamamında anatomik başarı sağlandı. Evre 4B hastaların %25’inde retina anatomisi kötüleşti. İlk başvuruda cerrahi uygulanan hastalarda anatomik ve görsel başarının evrelere göre dağılımı grafik 3’de verilmiştir.

Tablo 9. Evrelere ve tedavi seçimine göre hastaların görme düzeyinde ve retina anatomisinde değişim

	Tedavisiz Takip						LFK						Cerrahi					
	Görme Düzeyi			Retina Anatomisi			Görme Düzeyi			Retina Anatomisi			Görme Düzeyi			Retina Anatomisi		
	İyi	Aynı	Kötü	İyi	Aynı	Kötü	İyi	Aynı	Kötü	İyi	Aynı	Kötü	İyi	Aynı	Kötü	İyi	Aynı	Kötü
Evre 1A	-	33 %100	-	-	33 %100	-	-	19 %100	-	-	19 %100	-	-	-	-	-	-	-
Evre 1B	-	7 %100	-	-	7 %100	-	-	18 %100	-	-	18 %100	-	-	-	-	-	-	-
Evre 2A	-	-	-	-	-	-	-	6 %100	-	-	6 %100	-	-	-	-	-	-	-
Evre 2B	-	-	-	-	-	-	-	18 %82	4 %18	-	18 %82	4 %18	4 %100	-	-	-	4 %100	-
Evre 3A	-	3 %100	-	-	3 %100	-	-	4 %100	-	-	4 %100	-	7 %64	4 %36	-	11 %100	-	-
Evre 3B	-	1 %50	1 %50	-	1 %50	1 %50	-	6 %60	4 %40	-	6 %60	4 %40	5 %56	4 %44	-	9 %100	-	-
Evre 4A	-	8 %100	-	-	8 %100	-	-	9 %100	-	-	9 %100	-	16 %70	7 %30	-	21 %91	2 %9	-
Evre 4B	-	-	2 %100	-	-	2 %100	-	4 %36	7 %64	-	4 %36	7 %64	26 %59	11 %25	7 %16	31 %70	2 %5	11 %25
Evre 5A	-	1 %100	-	-	1 %100	-	-	-	-	-	-	-	13 %62	6 %28	2 %10	16 %76	3 %14	2 %10
Evre 5B	-	9 %50	9 %50	-	9 %50	9 %50	-	-	-	-	-	-	3 %19	11 %69	2 %12	4 %25	10 %63	2 %12

Cerrahi Sonrası Anatomik ve Görsel Başarı



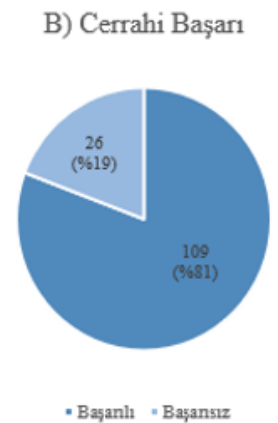
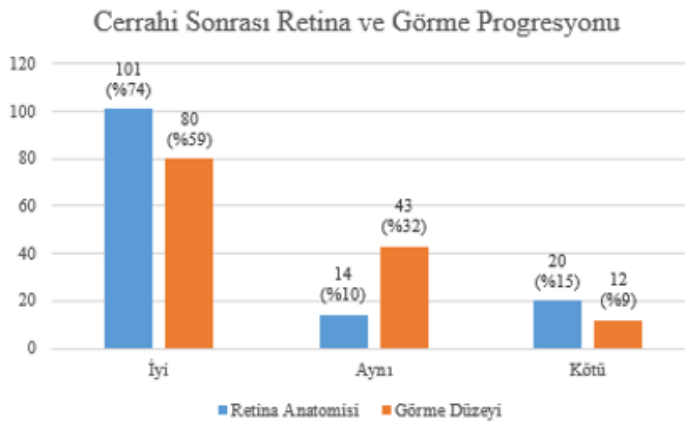
Grafik 3. İlk başvuruda cerrahi uygulanan hastaların anatomik ve görsel başarının evrelere göre dağılımı

Hastaların takiplerinde aktivasyonun devam etmesi veya progresyon gelişmesi nedeniyle yıllar içinde tekrarlayan tedavi ihtiyaçları değerlendirilmiştir. Yıllara göre tedavi ihtiyaçları Grafik 4'te verilmiştir. Hastalara yıllık ortalama her bir göz için 0.9 (0-5) kez LFK tedavisi, 0.5 (0-5) kez cerrahi tedavi uygulandı. Hastaların LFK tedavi ihtiyacının yıllara göre dağılımına baktığımızda; 1. Yıl 110 (%36) göze, 2. Yıl 22 göze (%7), 3. Yıl 18 göze (%6), 4. Yıl 8 göze (%3), 5. Yıl 3 göze (%1) LFK tedavisi uygulandı. Cerrahi tedavi ise 1. Yıl 128 (%42) göze, 2. Yıl 13 (%4), göze, 3. Yıl 5 (%2) göze, 4. Yıl 7 (%3) göze, 5. Yıl 3 (%1) göze uygulandı. Hastaların tedavi ihtiyacında özellikle ilk yıldan sonra ciddi bir düşüş olduğu izlendi.



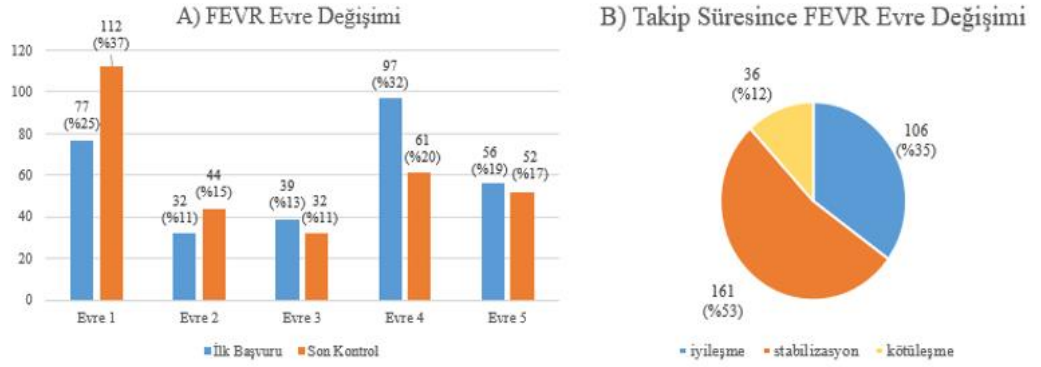
Grafik 4. Uzun süreli takiplerde hastaların tekrarlayan tedavi ihtiyaçlarının yıllara göre dağılımı

İlk başvuruda veya takiplerinde progresyon geliştiği için cerrahi tedavi uygulanan hastaların son kontrollerindeki retina durumu ve cerrahi başarı incelendi. Cerrahi tedavi uygulanan 135 gözün 101'inde (%75) retinal iyileşme sağlanırken, 14'ünde (%10) retinal stabilizasyon sağlandı. 80 (%59) gözde görme seviyesinde iyileşme sağlanırken, 12 (%9) görme seviyesi operasyon öncesine göre kötüleşme izlendi. Toplamda 109 (%81) gözde cerrahi başarı sağlandı (Grafik 5).



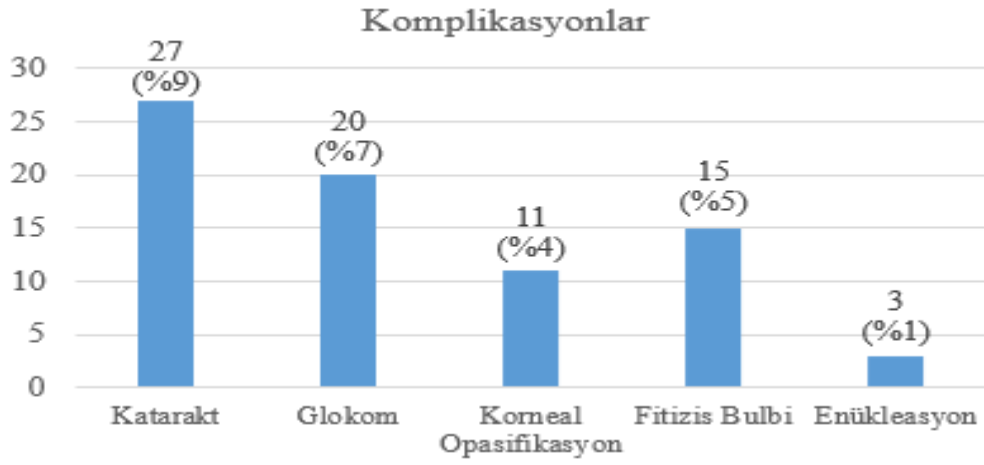
Grafik 5. A) Cerrahi tedavi sonrası retina ve görme progresyonu B) Cerrahi başarı oranı

Hastaların başlangıçtaki hastalık evreleri ile son kontrollerindeki evreleri karşılaştırıldı. Son kontrolde FEVR evre dağılımına baktığımızda; %37 (n=112) Evre 1, %15 (n=44) Evre 2, %11 (n=32) Evre 3, %20 (n=61) Evre 4, %17 (n=52) Evre 5 idi (Grafik 6A). Hastaların yıllar içindeki hastalık evresinde progresyon durumu incelendiğinde; 104 (%35) gözde iyileşme, 161 (%53) gözde stabilizasyon, 36 (%12) gözde kötüleşme izlendi (Grafik 6B).



Grafik 6. İlk ve son muayenede A) Hastalık evre dağılımı B) Hastalık evresinde değişim

Hastaların takiplerinde 27 (%9) gözde katarakt, 20 (%7) gözde glokom, 11 (%4) gözde korneal opasifikasyon, 15 (%5) gözde fitizis bulbi gelişti. 3 göze ağırlı kırmızı göz gelişimi nedeniyle enükleasyon uygulandı (Grafik 7).



Grafik 7. Takiplerde tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar

Çalışmaya dahil edilen 153 hastada nörogelişimsel bozukluk (NGB) varlığı ile hastaların demografik ve klinik özelliklerinin ilişkisi incelendi (Tablo 10). Toplam 25 hastada (%16) NGB tespit edildi. Bu hastalarda her iki gözde ileri evre FEVR bulunma oranı %80 iken, NGB olmayanlarda bu oran %41 olup istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p=0.004$). NGB olan hastalarda başvuru yaşı (1.6 ± 3.2 yaş), olmayanlara göre (10.6 ± 13.6 yaş) istatistiksel olarak daha küçüktü ($p<0.001$). Yani NGB olan hastalarda hastalık daha erken yaşta ve daha şiddetli ortaya çıkıyordu. Bu hastalarda doğum ağırlıkları da NGB olmayanlara göre daha düşüktü ve neonatal dönemde yoğun bakım ihtiyacı oranları daha fazla idi (%7'ye karşı %32, $p=0.002$). NGB olan hasta grubunda aile üyelerinde FEVR bulgusu izlenme oranı NGB olmayan hasta grubuna göre daha düşüktü (%12'ye karşı %38, $p=0.01$). NGB olan 25 hastanın 19'unda genetik mutasyon analizi yapıldı. 9 hastada FEVR ilişkili genetik mutasyon izlenmezken; 4 hastada LRP5, 2 hastada KIF11 ve 1'er hastada FZD4, TSPAN12, CTNNB1, NDP mutasyonu mevcut idi.

Tablo 10. Hastalarda Nörogelişimsel Bozukluk (NGB) mevcudiyeti ile klinik bulguların ilişkisi

	NGB Yok (N:128)	NGB Var (N:25)	p*
Başvuru Yaşı (Yıl)	10.6±13.6 (0-60)	1.6±3.2 (0-10)	<0.001
Şikâyet Başlama Yaşı (Ay)	75±129	16±30	0.003
Doğum Ağırlığı	2938±488	2699±509	0.011
Doğum Haftası	38.7±2.3	38.1±2.1	0.146
Yenidoğan Yoğun Bakım Öyküsü			
Yok	119 (%93)	17 (%68)	0.002
Var	10 (%7)	8 (%32)	
Ailede FEVR			
Yok	79 (%62)	22 (%88)	0.010
Var	50 (%38)	3 (%12)	
FEVR Şiddeti			
Tek Göz Tutulum	5 (%4)	-	0.004
Her İki Göz Erken Evre	30 (%23)	2 (%8)	
Bir Göz İleri Evre	41 (%32)	3 (%12)	
Her İki Göz İleri Evre	52 (%41)	20 (%80)	
FEVR Asimetri			
Yok	45 (%35)	13 (%52)	0.048
Hafif	30 (%24)	8 (%32)	
İleri	53 (%41)	4 (%16)	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda genetik mutasyon analizi yapılan 104 hastanın FEVR ilişkili genetik mutasyon varlığı ile klinik özellikleri arasındaki ilişki incelendi (Tablo 11). FEVR ile ilişkili olduğu açıklanan gen mutasyonlarının (*LRP5*, *FZD4*, *ZNF408*, *NDP*, *TSPAN12*, *CTNNB1* ve *KIF11*) sayıları düşük olması nedeniyle, gen grupları ile klinik arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamadı. Daha sonra FEVR ilişkili genetik mutasyon pozitif ve negatif olarak hastalar 2 gruba ayrıldı. Genetik mutasyon analizi yapılan 56 (%54) hastada mutasyon pozitifti. Genetik mutasyonu negatif olan hastalarda (%46) neonatal dönemde yoğun bakım ihtiyacı daha çoktu (%19’a karşı %9, p=0.038) ve başvuru yaşı daha düşüktü (negatif: 6.5±10.2’ye karşı pozitif: 10.6±13.3, p=0.04). Genetik testi pozitif olan hasta grubunda aile üyelerinde FEVR bulgusu izlenme oranı, testi negatif olanlara göre daha yüksekti (%27’ye karşı %48, p=0.003). Genetik mutasyon varlığı ile FEVR

şiddeti veya gözlerde asimetri varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Tablo 11. Hastalarda Genetik Mutasyon Varlığı ile Klinik Bulguların İlişkisi

	Mutasyon Negatif (N:48, %46)	Mutasyon Pozitif (N:56, %54)	p*
Başvuru Yaşı (Yıl)	6.5±10.2 (0-44)	10.6±13.3 (0-46)	0.042
Şikâyet Çıkış Yaşı (Ay)	51±107	86±142	0.101
Doğum Ağırlığı	2788±616	2900±428	0.413
Doğum Haftası	38±3	39±2	0.459
Yoğun Bakım Öyküsü			
Yok	39 (%81)	51 (%91)	0.038
Var	9 (%19)	5 (%9)	
Ailede FEVR			
Yok	35 (%73)	29 (%52)	0.027
Var	13 (%27)	27 (%48)	
Nörogelişimsel Bozukluk			
Yok	39 (%81)	46 (%82)	0.906
Var	9 (%19)	10 (%18)	
FEVR Şiddeti			
Tek Göz Tutulum	2 (%4)	1 (%2)	0.888
Her İki Göz Erken Evre	12 (%25)	16 (%28)	
Bir Göz İleri Evre	13 (%27)	15 (%27)	
Her İki Göz İleri Evre	21 (%44)	24 (%43)	
Gözler Arasında Asimetri			
Yok	17 (%35)	26 (%46)	0.412
Hafif	13 (%27)	10 (%18)	
İleri	18 (%38)	20 (%36)	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Takip süresince 33 gözde (%11) ortalama 29 ayda eksudasyon artışı, 46 gözde (%15) ortalama 18 ayda traksiyon artışı, 56 gözde (%18) ortalama 14 ayda evrede ilerleme gelişti. Toplam 68 (%22) gözde ortalama 17 ayda progresyon gelişti (Tablo 12).

Tablo 12. Progresyon Bulgularının Dağılımı ve Ortalama Gelişim Zamanı

	Hasta Sayısı	Ortalama	Min.	Max.
Toplam Progresyon	68 (%22)	17	1	72
Eksudasyon Artışı	33 (%11)	29	1	120
Traksiyon Artışı	46 (%15)	18	1	72
Evrede İlerleme	56 (%18)	14	1	72

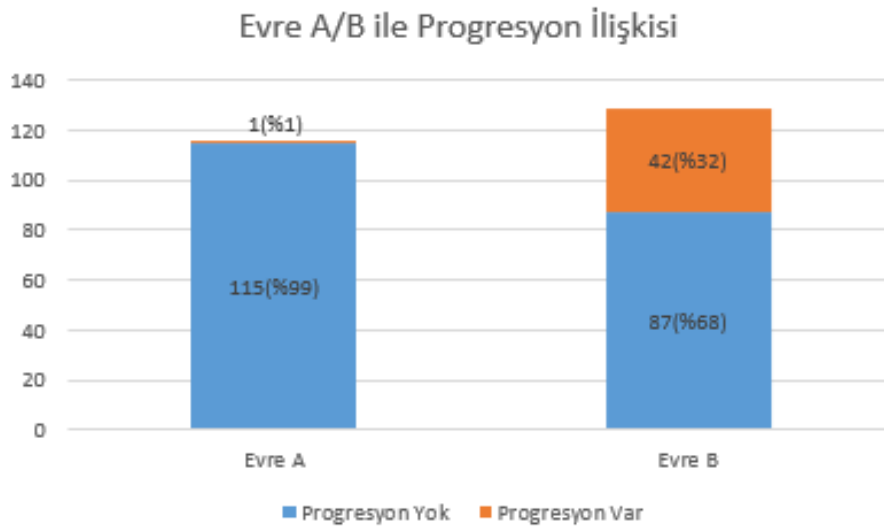
Gözler takipte progresyon gelişen (n=68) ve gelişmeyenler (n=233) olmak üzere iki gruba ayrıldı (Tablo 13). Pediatrik yaş grubunda (<18) progresyon gelişme riski istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.017). Evrelere göre progresyon gelişme riski değişmekteydi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Evre 1A (%100), 1B (%100), 2A (%100), 3A (%94) ve 4A (%100) sıklıkla hastalık stabil seyretmekteydi, Evre 3B (%36), 4B (%49), evre 5A (%36) ve evre 5B (%48) gözlerde progresyonun daha sık geliştiği izlendi. Evre 5A olan sadece bir göze hasta cerrahiyi kabul etmediği için tedavi uygulanmadı. Bu hastanın 10 yıllık takiplerinde sekuzyo pupilla ve katarakt gelişmekle birlikte ftizis bulbi veya ağrılı kırmızı göz gelişimi olmadı. İlk 4 evredeki hastalar A/B olarak 2 gruba ayrıldıktan sonra progresyon ile ilişkisi incelendi. Evre A olan gözlerin sadece 1'inde (%1) progresyon gelişirken, evre B olan gözlerin 42'sinde (%32) progresyon gelişti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (Grafik 8).

Tablo 13. FEVR Hastalarında Progresyonu Etkileyebilecek Faktörlerin Analizi

	Progresyon Yok (N:233)	Progresyon Var (N:68)	p*
Başvuru Yaşı			
Pediatrik	178 (%74)	61 (%26)	0.017
Erişkin	55 (%89)	7 (%11)	
Doğum Ağırlığı	2902±482	2850±513	0.300
Doğum Haftası	38.6±2.3	38.5±2.1	0.291
Ailede FEVR			
Yok	147 (%75)	49 (%25)	0.172
Var	86 (%82)	19 (%18)	
Nörogelişimsel Bozukluk			
Yok	199 (%79)	52 (%21)	0.119
Var	34 (%68)	16 (%32)	
Genetik Mutasyon (n:203)			
Yok	69 (%75)	23 (%25)	0.794
Var	85 (%77)	26 (%23)	
Gözler Arasında Asimetri			
Yok	98 (%42)	18 (%27)	0.066
Hafif	56 (%24)	20 (%29)	
İleri	79 (%34)	30 (%44)	
FEVR Evresi			
1A	52 (%100)	-	<0.001
1B	25 (%100)	-	
2A	6 (%100)	-	
2B	20 (%77)	6 (%23)	
3A	17 (%94)	1 (%6)	
3B	13 (%62)	8 (%38)	
4A	40 (%100)	-	
4B	29 (%51)	28 (%49)	
5A	14 (%64)	8 (%36)	
5B	17 (%50)	17 (%50)	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

**Grafik 8.** Evre A/B olarak ayrılan hastalarda progresyon oranları

Progresyon gelişimi ile ilk tanı zamanında klinik bulgular ve FFA bulguları arasındaki ilişki incelendi (Tablo 14). Progresyonu tahmin ettirebilecek bulgular incelendiğinde, eksudasyon, FV membran, vitreus hemorajisi ile FFA’da NV, LAPPEL ve telenjiektazi bulunan hastalarda hastalık progresyonunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda olduğu görülmüştür ($p<0.001$). FV doku-lens teması ile progresyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlendi ($p=0.001$). Lens teması olmayan hastalarda progresyon daha az izlenirken (%17), lens teması olan hastalarda progresyon daha çok izlenmiştir (%34) ($p=0.001$).

Tablo 14. Progresyonu Etkileyebilecek Faktörlerin Analizi

	Progresyon Yok (N:233)	Progresyon Var (N:68)	p*
Eksudasyon			
Yok	198 (%85)	29 (%43)	<0.001
Var	35 (%35)	39 (%57)	
FV Membran			
Yok	175 (%75)	22 (%32)	<0.001
Var	58 (%25)	46 (%68)	
FV Membran Yayınlık (Kadran)			
1	36 (%62)	26 (%56)	0.385
2	7 (%12)	4 (%9)	
3	-	2 (%4)	
4	15 (%26)	14 (%31)	
FV Doku-Lens Teması			
Yok	165 (%83)	33 (%17)	0.001
Var	68 (%66)	35 (%34)	
Vitreus Hemorajisi			
Yok	215 (%80)	53 (%20)	0.002
Var	18 (%55)	15 (%45)	
FFA-NV			
Yok	158 (%68)	21 (%31)	<0.001
Var	75 (%32)	47 (%69)	
FFA-LAPPEL			
Yok	151 (%65)	22 (%32)	<0.001
Var	82 (%35)	46 (%68)	
FFA-Telenjiektazi			
Yok	221 (%95)	35 (%52)	<0.001
Var	12 (%6)	33 (%48)	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

İlk tanı sonrası cerrahi tedavi uygulanan 128 hastanın cerrahi özellikleriyle progresyon gelişmesi arasındaki ilişki tablo 15’te özetlenmiştir. 4 hastaya vitreus hemorajisi, 8 hastaya YRD, 103 hastaya TRD ve 13 hastaya Kombine RD nedeniyle cerrahi uygulanmıştır. Cerrahide PPV, SBS veya kombine cerrahi yapılması, lensektomi yapılması, lensektomi sonrası afak bırakılması ya da intraokular lens implantasyonu ve iatrojenik yırtık gelişimi ile progresyon gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($p>0.05$). Cerrahi sonrası uygulanan tampon madde ile progresyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlendi ($p=0.032$). Cerrahide tampon madde olarak silikon kullanılan gözlerde (%50), hava/sıvı/gaz kullanılanlara göre (%20-23) progresyon gelişme riski daha yüksekti ($p=0.032$).

Tablo 15. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda cerrahi özelliklerin progresyon ile ilişkisi

	Progresyon Yok (N:92)	Progresyon Var (N:36)	p*
Cerrahi			
PPV	84 (%73)	31 (%27)	0.092
SBS+PPV	4 (%44)	5 (%56)	
SBS	4 (%100)	-	
Lensektomi			
Yok	59 (%73)	22 (%27)	0.750
Var	33 (%70)	14 (%30)	
İntraokular Lens İmplantasyonu (n:48)			
Yok	30 (%71)	12 (%29)	0.597
Var	3 (%60)	2 (%40)	
Tampon Madde (n:124)			
Hava+Sıvı	72 (%77)	23 (%23)	0.032
Gaz	4 (%80)	1 (%20)	
Silikon	12 (%50)	12 (%50)	
Cerrahide Yırtık Gelişimi			
Yok	80 (%73)	30 (%27)	0.596
Var	12 (%67)	6 (%33)	

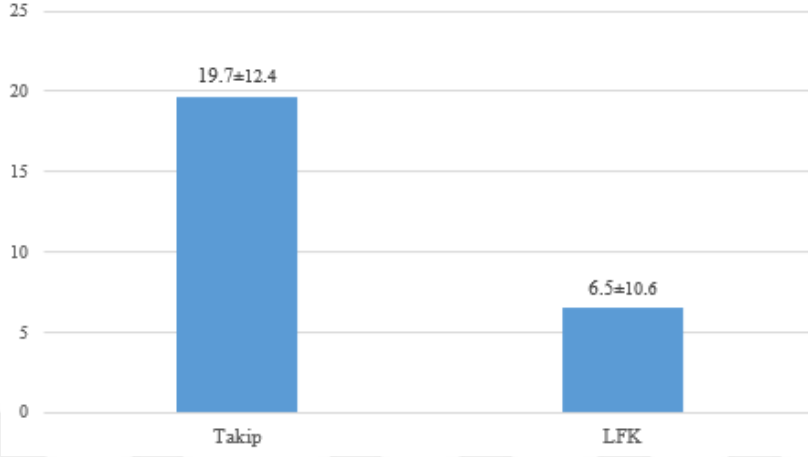
Progresyonu etkileyecek faktörlerin analizinden sonra bu parametreler için ‘‘multivariate logistic regression’’ analizi yapıldı. Sonuç olarak; vitreus hemorajisi olan hastalarda progresyon gelişme riski 3.3 kat, Evre B olan hastalarda progresyon gelişme riski 8.1 kat, telenjektazik damar ağı olan hastalarda progresyon gelişme riski 17.3 kat artmaktaydı.

Tablo 16. Progresyon gelişimi için Prognostik Parametrelerin ‘‘Multivariate Logistic Regression’’ Analizi

Multivariate Regresyon Analizi	P	Odds Ratio	%95 of C.I for Odds Ratio	
			Lower	Upper
Vitreus Hemorajisi	0.003	3.3	1.600	7.144
Evre B olması	0.009	8.1	3.851	17.170
FFA-Telenjektazi	0.001	17.3	8.196	36.789

Çalışmaya dahil edilen hastalar daha sonra evrelere göre gruplandırıldı ve uygulanan tedaviler, progresyon miktarları ve progresyon ilişkili klinik bulgular incelendi. Evre 1 olan 77 gözde progresyon izlenmediği için progresyon ilişkili klinik bulguların analizi yapılmadı. Hastalara uygulanan tedaviler karşılaştırıldığında LFK uygulanan hastaların yaş ortalaması (6.5±10.6), tedavisiz takip edilen hastalara göre daha küçüktü (19.7±12.4) (p<0.001) (Grafik 9).

Evre 1 Hastalarda Tedavi-Yaş Dağılımı



Grafik 9. Evre 1 gözlerde tedavisiz takip edilen ve LFK uygulanan hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Evre 2 olan 32 göz incelendiğinde 2A olan 6 (%100) gözde progresyon gelişimi izlenmedi. 2B olan 26 gözün 6'sında (%23) progresyon geliştiği izlendi. Progresyonu tahmin ettirebilecek bulgular incelendiğinde, eksudasyon ve FFA'da telenjektazi olan hastalarda progresyonun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Ayrıca tanı sırasında OKT çekilen hastalar ($n:13$) incelendiğinde ERM bulunan hastalarda progresyon gelişme riskinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 17). Vitreus hemorajisi olan 4 hastaya cerrahi uygulanmış, 1 hastaya LFK uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan 4 hastada %100 cerrahi başarı sağlanmıştır.

Tablo 17. Evre 2B Hastalarda Progresyonu Etkileyebilecek Faktörlerin Analizi

	Progresyon Yok (N:20)	Progresyon Var (N:6)	p*
Eksudasyon (Anjiografik sızıntı varlığında)			
Yok	19 (%83)	4 (%17)	0.048
Var	1 (%33)	2 (%67)	
Vitreus Hemorajisi			
Yok	15 (%71)	6 (%29)	0.173
Var	5 (%100)	-	
FFA-LAPPEL			
Yok	4 (%80)	1 (%20)	0.856
Var	16 (%76)	5 (%24)	
FFA-Telenjiektazi			
Yok	19 (%90)	2 (%10)	0.001
Var	1 (%20)	4 (%80)	
OKT-ERM (n:12)			
Yok	9 (%100)	-	0.007
Var	1 (%33)	2 (%67)	

Evre 3 olan 41 göz incelendiğinde evre 3A olan 3 hastaya LFK önerilmiş ancak hastalar tedavisiz takip edilmişler ve progresyon gelişmemiştir. Evre 3B olan 2 hastaya cerrahi önerilmesine rağmen kabul etmemişler, 1 göz progrese olup evre 5C'ye ilerleyip inoperabl kabul edilmiştir. Tedavi yapılan (LFK ve cerrahi) ve evre 3A olan 15 gözden 1 gözde (%7) progresyon gelişimi izlendi. Tedavi yapılan ve 3B olan 19 gözün 7'sinde (%37) progresyon geliştiği izlendi. Yapılan tedavi türüne göre progresyon incelendiğinde evre 3A hastalarda yapılan tedavi türünün (LFK veya cerrahi) progresyon konusunda fark yaratmadığı; evre 3B hastalarda ise cerrahi yapılanlarda progresyonun daha az geliştiği ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (%58'e karşı %9, p=0.027) (Tablo 18). Progresyonu tahmin ettirebilecek bulgular incelendiğinde, FFA'da telenjiektazi ve NV olan hastalarda progresyonun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür (p<0.05).

Tablo 18. Evre 3 Hastalarda Progresyonu Etkileyebilecek Faktörlerin Analizi

	Progresyon Yok	Progresyon Var	p*
İlk Müdahale			
LFK (Evre 3A)	4 (%100)	-	0.533
Cerrahi (Evre 3A)	10 (%91)	1 (%9)	
LFK (Evre 3B)	4 (%40)	6 (%60)	0.027
Cerrahi (Evre 3B)	8 (%89)	1 (%11)	
İlk Müdahale (Cerrahi)			
Cerrahi Yok (Evre 3A)	7 (%100)	-	0.412
Cerrahi Var (Evre 3A)	10 (%91)	1 (%9)	
Cerrahi Yok (Evre 3B)	5 (%42)	7 (%58)	0.027
Cerrahi Var (Evre 3B)	8 (%89)	1 (%11)	
Eksudasyon (Anjiyografik sızıntı varlığında) (Evre 3B)			
Yok	7 (%87)	1 (%13)	0.061
Var	5 (%45)	6 (%55)	
Vitreus Hemorajisi (Evre 3B)			
Yok	10 (%67)	5 (%33)	0.539
Var	2 (%50)	2 (%50)	
FV Doku-Lens Teması			
Yok	9 (%60)	6 (%40)	0.581
Var	3 (%75)	1 (%25)	
FFA-LAPPEL (Evre 3B)			
Yok	5 (%83)	1 (%17)	0.216
Var	7 (%54)	6 (%46)	
FFA-NV (Evre 3B)			
Yok	5 (%100)	-	0.047
Var	7 (%50)	7 (%50)	
FFA-Telenjektazi (Evre 3B)			
Yok	11 (%85)	2 (%15)	0.004
Var	1 (%17)	5 (%83)	

Evre 4 olan 97 göz incelendiğinde evre 4A olan 8 hastaya LFK önerilmiş ancak hastalar tedavisiz takip edilmişler ve progresyon gelişmemiştir. Tedavi yapılan (LFK veya cerrahi) ve evre 4A olan 31 gözde progresyon gelişmemiştir. Evre 4B olan 2 hastaya cerrahi önerilmesine rağmen kabul etmemişler, 2 göz evre 5C'ye ilerleyip inoperabl kabul edilmiştir. Tedavi yapılan (LFK veya cerrahi) ve evre 4B olan 55 gözün 26'sında (%47) progresyon geliştiği izlendi. Yapılan tedavi türüne göre progresyon incelendiğinde evre 4A hastalarda tedavi türünün (LFK veya cerrahi) progresyon üzerine etkisi olmadığı; evre 4B hastalarda cerrahi yapılmayan hastalarda progresyonun daha çok geliştiği ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (%39'a karşı %85, p=0.004) (Tablo 19).

Progresyonu tahmin ettirebilecek bulgular incelendiğinde, FFA’da telenjiektazi olan hastalarda progresyonun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Tablo 19. Evre 4 Hastalarda Progresyonu Etkileyebilecek Faktörlerin Analizi

	Progresyon Yok	Progresyon Var	p*
İlk Müdahale			
LFK (Evre 4A)	9 (%100)	-	0.010
Cerrahi (Evre 4A)	23 (%100)	-	
LFK (Evre 4B)	2 (%18)	9 (%82)	
Cerrahi (Evre 4B)	27 (%61)	17 (%39)	
İlk Müdahale (Cerrahi)			
Cerrahi Yok (Evre 4A)	17 (%100)	-	0.004
Cerrahi Var (Evre 4A)	23 (%100)	-	
Cerrahi Yok (Evre 4B)	2 (%15)	11 (%85)	
Cerrahi Var (Evre 4B)	27 (%61)	17 (%39)	
Eksudasyon (Anjiografik sızıntı varlığında) (Evre 4B)			
Yok	13 (%56)	10 (%44)	0.633
Var	16 (%50)	16 (%50)	
Vitreus Hemorajisi (Evre 4B)			
Yok	26 (%55)	21 (%44)	0.351
Var	3 (%38)	5 (%62)	
FV Doku-Lens Teması			
Yok	10 (%50)	10 (%10)	0.759
Var	19 (%54)	16 (%46)	
FFA-LAPPEL (Evre 4B)			
Yok	9 (%69)	4 (%31)	0.173
Var	20 (%48)	22 (%52)	
FFA-NV (Evre 4B)			
Yok	6 (%50)	6 (%50)	0.831
Var	23 (%53)	20 (%47)	
FFA-Telenjiektazi (Evre 4B)			
Yok	26 (%77)	8 (%23)	<0.001
Var	3 (%14)	18 (%86)	

Evre 5 olan 56 gözün 22’si (%39) evre 5A, 34’ü (%61) evre 5B idi. Cerrahi uygulanan 37 gözün 22’sinde (%60) cerrahi başarı elde edildi. Daha sonra hastalar evre 5A ve 5B olarak 2 gruba ayrıldı. Cerrahi başarı, kozmetik başarı, retina progresyonu ve görme düzeyi progresyonu istatistiksel anlamlı olarak evre 5A grupta daha iyiydi ($p<0.05$).

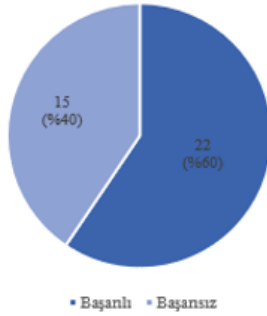
YRD gelişen Evre 5A gözler kendi arasında incelendiğinde çalışmamızda 22 hastada tanı sırasında YRD veya kombine RD tespit edilmiş; 12 (%54) hastada total RD mevcutken, 10 (%46) hastada totale yakın YRD mevcuttu. Tamamında yırtık veya atrofik holün avasküler retinada geliştiği izlenmiştir. 8 (%36) hastada proliferatif vitreoretinopati (PVR) D, 7 (%32) hastada PVR C mevcuttu. 8 (%36) hastada cerrahi sırasında herhangi bir retinal katlantı veya fibrovasküler membran izlenmemiş ve son kontrollerinde evre 1 olarak takip edilmiştir. 6 hastanın öyküsünde tarafımıza RD gelişip gelmeden önce göz muayenesi olduğu ve bu muayenelerinde RD izlenmediği görülmüştür. Bu nedenle bu hastaların YRD gelişmeden önce erken evre FEVR olduklarını (Evre 1) düşünmekteyiz. Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ve evre 5A olan bir hasta cerrahisiz takip edildi. Sekluzyo pupilla ve katarakt gelişen hastada, 10 yıllık kontrolleri boyunca korneal dejenerasyon, fitizis bulbi veya ağırlı kırmızı göz gelişmedi.

Gözler daha sonra tedavi uygulanma durumuna göre 2'ye ayrıldı. Cerrahi yapılan grupta kozmetik başarı daha yüksekti ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.274$) (Grafik 10). Evre 5A ve 5B hastalardan 21 göz (%37) evre 5C'ye (total RD ile birlikte fitizis bulbi, kırmızı ağırlı göz veya korneal opasite) progrese oldu. Evre 5B tedavisiz takip edilen 2 (%11) hastaya ağırlı kırmızı göz nedeniyle enükleasyon uygulandı.

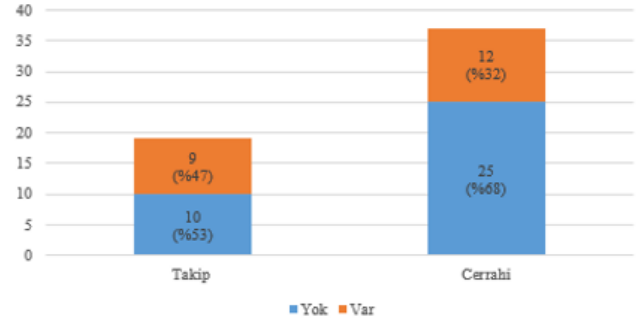
Tablo 20. Evre 5 Hastalarda tedavi seçiminin cerrahi başarı, retina anatomisi, görme düzeyi, kozmetik başarı üzerine etkisi

	Evre 5A N=21	Evre 5B N=16	p*
Cerrahi Başarı			
Yok	5 (%24)	10 (%62)	0.018
Var	16 (%76)	6 (%38)	
Retina Anatomisi Progresyon			
İyi	16 (%76)	4 (%25)	0.007
Aynı	3 (%14)	10 (%63)	
Kötü	2 (%10)	2 (%12)	
Görme Düzeyi Progresyon			
İyi	13 (%62)	3 (%19)	0.028
Aynı	6 (%28)	11 (%69)	
Kötü	2 (%10)	2 (%12)	
Kozmetik Başarı			
Yok	4 (%19)	8 (%50)	0.046
Var	17 (%81)	8 (%50)	

A) Evre 5 Hastalar Cerrahi Başarı



B) Evre 5C progresyon



Grafik 10. A) Evre 5 (A ve B) hastalarda cerrahi başarı B) Evre 5 (A ve B) hastalarda tedavi durumuna göre evre 5C'ye ilerleme

Evre 2, 3 ve 4 olan hastalar progresyon analizi için tekrar incelendi. Tedavi yapılmayan hastalar çıkartıldı (Tablo 21). Progresyonu tahmin ettirebilecek bulgular incelendiğinde, eksudasyon ve FV membran, FFA'da NV, LAPPEL ve telenjektazi olan hastalarda progresyonun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü ($p < 0.05$). Cerrahi yapılan hastalarda progresyon daha az gelişirken (%21'e karşı %34) bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.064$).

Tablo 21. Evre 2, 3 ve 4 tedavi edilen hastalarda progresyon analizi

	Progresyon Yok (N:121)	Progresyon Var (N:42)	p*
Tedavi			
LFK	41 (%66)	21 (%34)	0.064
Cerrahi	80 (%79)	21 (%21)	
Eksudasyon			
Yok	99 (%85)	18 (%15)	<0.001
Var	32 (%48)	24 (%52)	
FV Membran			
Yok	81 (%88)	11 (%12)	<0.001
Var	40 (%56)	31 (%44)	
FV Membran Yaygınlık (Kadran)			
1	32 (%58)	23 (%42)	0.875
2	32 (%58)	4 (%44)	
3	-	2 (%100)	
4	3 (%60)	2 (%40)	
FV Doku-Lens Teması			
Yok	77 (%75)	25 (%25)	0.635
Temporal	39 (%74)	14 (%26)	
Lensin Yarısı	5 (%63)	3 (%37)	
Vitreus Hemorajisi			
Yok	108 (%76)	34 (%24)	0.166
Var	13 (%62)	8 (%38)	
FFA-NV			
Yok	61 (%87)	9 (%13)	<0.001
Var	60 (%65)	33 (%35)	
FFA-LAPPEL			
Yok	69 (%88)	9 (%12)	<0.001
Var	52 (%61)	33 (%39)	
FFA-Telenjiektazi			
Yok	116 (%88)	15 (%12)	<0.001
Var	5 (%16)	27 (%84)	

Genetik çalışması olan 103 hastanın 56'sında (%54) FEVR ile ilişkili genetik mutasyon izlendi (Tablo 22). En sık izlenen mutasyonlar 27 hastada (%26) izlenen *LRP5* ve 11 (%10) hastada izlenen *FZD4* mutasyonuydu.

Progresyon ile genetik mutasyonların ilişkisini değerlendirmek üzere bir analiz yapıldı (Tablo 22). En az bir gözünde progresyon olan hastalardan 38'sinde (%76) genetik mutasyon analizi mevcuttu. *LRP5*, *FZD4*, *KIF11*, *NDP*, *TSPAN12* ve *CTNNB1* mutasyonu olan hastalarda progresyon izlenirken, *ZNF408* mutasyonu olan hastalarda progresyon izlenmedi. Progresyon gelişen erken evre 6

hastanın 5'i genetik test vermiş, 3'ünde FEVR ilişkili mutasyon izlenmemiş, 2 hastada FZD4 mutasyonu izlenmiştir.

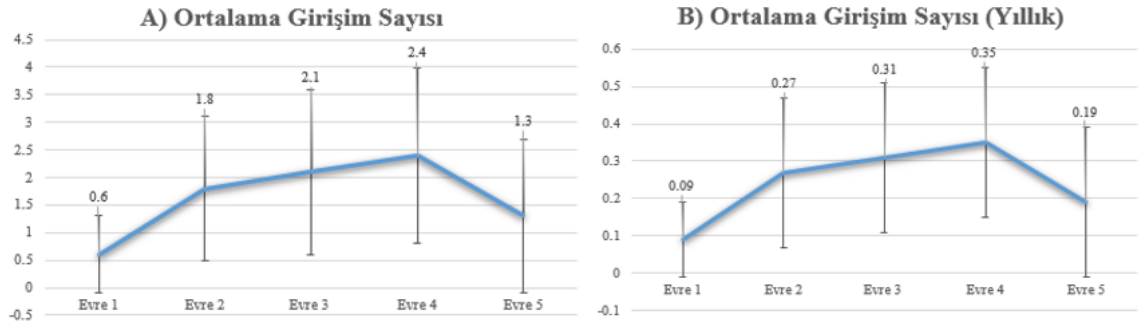
Tablo 22. Genetik test veren hastalarda izlenen mutasyonlar ve progresyon ilişkisi

Genetik Mutasyonlar (N:103)	Toplam	En Az Bir Gözde İleri Evre FEVR	Progresyon Yok	Progresyon Var
LRP5	27 (%26)	17 (%63)	16 (%59)	11 (%41)
FZD4	11 (%10)	8 (%73)	7 (%64)	4 (%36)
TSPAN12	6 (%6)	4 (%67)	5 (%83)	1 (%17)
KIF11	4 (%4)	4 (%100)	3 (%75)	1 (%25)
NDP	3 (%3)	3 (%100)	2 (%67)	1 (%33)
CTNNB1	3 (%3)	3 (%100)	2 (%67)	1 (%33)
ZNF408	2 (%2)	1 (%50)	2 (%100)	-
Genetik Mutasyon Yok (Doğal)	48 (%46)	35 (%47)	28 (%58)	20 (%42)

İlk başvuruda LFK veya cerrahi tedavi uygulanan hastalara ortalama 81 aylık takiplerde uygulanan tekrarlayan tedavi oranları, nedenleri ve zamanlaması tablo 23'de özetlenmiştir. Takiplerde ortalama girişim sayısı (LFK, anti-VEGF, cerrahi) evrelere göre incelenmiş ve en sık evre 4 hastalara girişim gereksinimi (ortalama 2.4) olduğu görülmüştür (Grafik 11).

Tablo 23. Takiplerde LFK ve Cerrahi tedavi sonrası ilave tedavi gereksinimi

	N (%)	Tedavi Nedeni	Zamanlama (ay)
Erken evre FEVR'de LFK sonrası cerrahi gereksinim	3/64 (%5)	TRD (1), ERM (2)	60±24 (36-84)
Erken evre FEVR'de tekrarlayan LFK gereksinimi	15/65 (%23)	FFA'da sızıntı (10), Eksudasyon artışı (3), iskemik alanlar (2)	25.2±21.6 (6-72)
İleri evre FEVR'de LFK sonrası cerrahi gereksinimi	5/32 (%16)	TRD (3), ERM (2)	8±7.1 (1-18)
İleri evre FEVR'de tekrarlayan LFK gereksinimi	15/32 (%47)	FFA'da sızıntı (9), Eksudasyon artışı (6)	20.5±15 (6-48)
İleri evre FEVR'de tekrarlayan cerrahi gereksinimi	23/123 (%18)	TRD (12), YRD (2), ERM (6), aşamalı cerrahi (3)	14.9±18.9(1-72)



Grafik 11. Takiplerde uygulanan girişimlerin (cerrahi, LFK, anti-VEGF) evrelere göre dağılımı A) Takip süresince ortalama girişim B) Takip süresince yıllık ortalama girişim

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada tek merkezden, 153 FEVR hastasının 301 gözü, retrospektif olarak, hastalığın progresyonunu tahmin ettirebilecek risk faktörlerinin belirlenmesi açısından incelenmiştir. Hastalar demografik özellikler, klinik ve anjiyografik bulgular ile genetik mutasyon analizleri de dahil edilerek bütüncül olarak analiz edilmiştir. FEVR'in gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte, çocukluk çağı RD'nin önemli nedenlerinden biridir (3,18,37,61). Nadir görülen bir kalıtsal retina hastalığı olduğundan, böyle geniş bir serinin analizinin literatüre önemli bir katkı sunacağını düşünmekteyiz.

FEVR'in kalıtımı, penetrasyonu ve ekspresyonu oldukça değişkendir. Çalışmamızda hastaların %44'ünde aile üyelerinde FEVR mevcut idi (Tablo 6). Pozitif bir aile öyküsü FEVR tanısında yardımcı olmakla birlikte negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. Nitekim literatürde de aile öyküsü pozitiflik oranı %35-50 arasında değişmektedir (8,10,30). Aile üyelerinin geniş açılı FFA ile incelendiği çalışmalarda FEVR ilişkili bulgu izlenme oranı %58-72 arasında değişmektedir (10,30).

FEVR hastalığı sıklıkla ilk dekatta tanı almaktadır (8, 37, 60). Literatürde ortalama tanı yaşı 5-23 yaş arasında değişmektedir. Çalışmamızda hastaların başvuru yaşı ortalaması 9 ve medyanı 3 yaş idi. Semptomların başlama yaşı sorgulandığında ortalama 3.5 yaş (40 ay) civarı ortaya çıktığını görmekteyiz (Tablo 6). Hastalar sıklıkla görmede azalma ve strabismus şikayetleri ile başvurmuştur. Bu veriler, bu kohorttaki hasta grubunun, genel olarak literatürden daha küçük yaşta hastalığın ortaya çıktığı bir grubu içerdiğini göstermektedir.

FEVR'in klinik seyri çok değişkendir. Hastanın yaşamı boyunca ilerlemeyen veya yavaş ilerleyen benign bir tablodan, neonatal dönemde bilateral total TRD şeklinde başlayıp hızla körlük yapan hastalığa kadar çok geniş bir yelpazede yer alabilir. Bu nedenle ömür boyu düzenli takip ve tedaviler gerektirebilen bir hastalıktır (3,18,61). Retrospektif bir kesitsel çalışma, hastalığın dinamik ilerlemesini ve genellikle zamanla ortaya çıkan fenotip olgunlaşmasını tam olarak yakalayamayabilir. Prospektif, çok hasta sayısına sahip ve uzun takipli bir çalışma, bu süreçlerin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlayacaktır. Fakat literatürde henüz böyle bir çalışma yoktur.

FEVR sıklıkla bilateral tutulumu olan bir hastalıktır. Çalışmamızda da sadece 5 hastada (%3) hastalık tek taraflı idi. Bu hastalarda tekrarlayan geniş açılı FFA'lerde da patolojik bulguya rastlanmamıştır. Bu durum ilerde sağlam görünen gözlerde bir patoloji çıkmayacağını garanti edemez, zira çalışmamızda hastaların %60'ında iki göz arasında hastalık evresinde asimetri mevcuttu. Çalışmamızda gösterdiğimiz tek taraflı FEVR oranı (%3) literatürle benzerlik göstermektedir (11,34,50,58,63). Temelde genetik bir mutasyona sekonder ortaya çıktığı düşünölen FEVR'de hem unilateral tutulumun olması hem de bilateral tutulan hastalarda her iki göz arasında asimetrinin olması altta yatan mekanizmalar hakkında ilgi çekici sorular ortaya çıkarmaktadır. Aldiri ve ark. tarafından öne süröldüğü gibi, bu tür değişkenlik fetal retina gelişimi sırasında asimetrik gen ifadesine bağlı olabilir (64). Dahası, bu asimetrik fetal ekspresyonu, mikroRNA ekspresyonu asimetrisi, histon modifikasyonları ve gelişmekte olan retinadaki DNA metilasyonu gibi epigenetik faktörler tarafından modöle edilebilir (61,64).

Bu mekanizmalar gelecekteki araştırmalar ve potansiyel olarak yenilikçi tedaviler için umut verici bir yol sağlar.

Çalışmamızda ortalama takip süresi 81 ay (yaklaşık 7 yıl) olduğundan, uzun takip süresi içinde tedavi gereksinimi ve buna zemin hazırlayan faktörleri değerlendirebilinmiştir. Gözlerin %36'sına ilk yıl içinde, ilk tedavi olarak LFK tedavisi uygulanmıştı. Yıllar içinde LFK tekrarı gereksiniminin azaldığını, ilk yıldan sonra dramatik bir azalma gösterdiğini ve özellikle 3 yıldan sonra daha da düştüğünü izlemekteyiz (Grafik 4). Chen ve ark. 90 gözü dahil ettikleri ve ortalama 9 yıl takipleri olan çalışmada hastaların %42'sine ilk tedavi olarak LFK, %27'sine cerrahi tedavi uygulamışlardır. Yıllar içinde dağılımı belirtmeseler de hastaların %26'sında tekrarlayan LFK gerektiğini belirtmişlerdir (65). Çalışmamızda ilk yıl ilk tedavi olarak cerrahi uygulanan hastaların oranı %42 idi. Bunlar RD ve vitreus hemorajisi gibi endikasyonlarla yapılmıştı. Bu oranın ikinci yılda %4 e düşüp sonraki yıllarda daha da azaldığı görölmektedir (Grafik 4). Yıllar içinde RD gelişme, RD'de ilerleme, ERM gelişimi, YRD, vitreus hemorajisi gibi komplikasyonlar 5-10 yıllık takiplerde seyrek de olsa karşımıza çıkmaktadır (29,48,66).

Literatürde evre 5 hastaların evrelemesi farklılıklar göstermektedir. Genel olarak evre 5 total RD olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda evre 5 açık huni (evre 5A) ve kapalı huni (evre 5B) olarak ayrılırken (9,29), bazı çalışmalarda sadece total RD (evre 5) olarak kabul edilmiştir (8,12). Pendergast ve ark. önerdikleri evreleme, ROP evrelemesinden yola çıkarak oluşturulmuştur (29). FEVR'de hastalık ilerlerken tipik olarak önce retina katlantı oluşup lens arkasına

ilerlemekte ve zamanla lens arka kapsülünde gelişen fibrovasküler doku ile lökokori oluşturmaktadır. Ancak bu hastaların birçoğunda hala avasküler displastik periferik retinanın bazı kadranlarda yatışık olduğu izlenmektedir. Literatürde evre 5 olarak paylaşılan olguların sıklıkla total dekole olmadığı ve bu şekilde lens arkasına uzanan subtotal RD ile birlikte retinal katlantılar olduğu izlenmektedir (28,58). Yani aslında total değil subtotal RD'ler de tanıma ters düşer şekilde Evre 5 olarak isimlendirilmektedir. Bu nedenlerden dolayı bu çalışmada ilk kez evre 5 hastalığın total RD yerine "Komplike RD" olarak isimlendirilmesinin daha doğru bir tanımlama olacağını bildiriyoruz. Diğer taraftan total RD'ye ilerleyen gözlerin çoğunluğunun yırtığa bağlı geliştiğini görmekteyiz. YRD ise FEVR hastalarında evre 1-2'de dahi, periferik avasküler retinadaki dejenerasyon veya hollerden gelişebilen bir tablodur ve TRD den farklı bir karakter ve prognoza sahiptir. Birbirinden farklı olan bu 2 klinik tabloyu ayrı ayrı evrelemenin hastalığı tanımlarken daha uygun olduğunu düşündüğümüzden, YRD +/- TRD olan gözler evre 5A, total lökokori ile birlikte TRD olan gözler ise evre 5B olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca bu hastalarda fonksiyonel ve anatomik başarının yanında kozmetik sonuçların da evre ile tarif edilebilmesi için, NVG, ağrılı göz, FB gelişen hastalar ise evre 5C olarak kabul edildi. Bu sınıflama bu çalışmaya özel olarak ilk kez tariflenmiştir.

Cerrahi Sonuçlar

Çalışmamızda cerrahi geçiren ileri evre FEVR hastalarında cerrahi sonuçlar incelenmiştir. Literatür incelendiğinde FEVR hastalarında cerrahi başarı %35-100 arasında değişmektedir (Tablo 4) (28,29,57,67,68,69). Sonuçlardaki

değişkenliğin nedeni, hastalığın evreler arasında bile klinik özellikler açısından farklılık göstermesi ve çalışmaların başarı kriterlerini farklı tanımlamalarıdır. FEVR farklı klinik tablolar oluşturduğundan çalışma gruplarını homojenize etmenin çok zor olduğu bir hastalıktır.

Çalışmamızda cerrahi tedavi uyguladığımız 135 gözün %75'inde retinal iyileşme, %10'unda retinal stabilizasyon sağlandı. Fonksiyonel olarak ise gözlerin %59'unda görmede artış sağlanırken, %9'unda azalma izlendi. Toplamda 109 (%81) gözde cerrahi başarı sağlandı (Grafik 5). Evre 2 ve 3 de bu oranlar %100 iken, Evre 4A'da %91, evre 4B'de %70, evre 5A'da %76 ve evre 5B'de %25 idi (Tablo9, Grafik 3).

Literatürdeki benzer çalışmalara baktığımızda Fei ve ark. çoğunluğu evre 5 olmak üzere ileri evre FEVR hastalarında sıklıkla ön segment anomalileri, katarakt, glokom ve posterior sineşi gibi komplikasyonları olan 34 göze cerrahi uygulamışlardır. Vitrektomi yaptıkları evre 5 gözlerin %22'sinde retinal yatışıklık sağlanmıştır. Bu oran bizim çalışmamıza göre daha düşüktür (%60'a karşı %22). Bu farklılığın Fei ve ark. çalışmaya sadece glokom, posterior sineşi, katarakt ya da korneal ödem gibi ön segment komplikasyonları olan hastaları dahil etmelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz ayrıca Fei ve ark. çalışmamızdan farklı olarak tam retinal yatışıklığı başarı olarak kabul etmişlerdir (28).

Liu ve ark. evre 3 ve 4 FEVR olan 133 gözü dahil ettikleri çalışmada tüm hastalara lens koruyucu vitrektomi uygulamışlar; son kontrolde %74'ünde kısmi ya da tam retinal yatışıklık elde etmişlerdir (52). Sen ve ark. 38 hastanın 44 gözünü dahil ettikleri çalışmada ileri evre FEVR hastalarında cerrahi sonuçları

değerlendirmişler ve final retina yatışıklık oranını %85 olarak bulmuşlardır. Görme keskinliğindeki değişim incelendiğinde gözlerin %64'ünde iyileşme, %20'sinde stabilizasyon, %16'sında kötüleşme izlenmiştir (58). El-Khoury ve ark. çoğunluğu evre 4 (%44) veya evre 5 (%30) olan 34 pediatrik hastanın 43 gözünde cerrahi sonrası %70 oranında başarı bildirmişlerdir. Evre 2-3 hastalarda cerrahi başarısızlık izlenmemiş, evre 4 hastalarda başarı oranı %70, evre 5 hastalarda başarı oranı %45 olarak bulunmuştur (51). Bu çalışmaya benzer şekilde çalışmamızda da evre 2 ve 3 gözlerde tam başarı sağlanmıştır. Bundan farklı olarak bizim çalışmamızda evre 4A ve 4B ayrı ayrı değerlendirilmiş; evre 4A gözlerde cerrahi başarısızlık izlenmemiş, evre 4B gözlerin %25'inde retina anatomisinde kötüleşme izlenmiştir (tablo 9).

Evre 5 hastaların tedavi edilip edilmemesi literatürde tartışmalı bir konudur (13). Ancak literatürde son evre hastalarda cerrahi yapıldığında başarılı sonuç bildiren çalışmalar mevcuttur (28). El-Khoury ve ark cerrahi sonuçları evre evre değerlendirmişler ve cerrahi tedavi uyguladıkları evre 5 hastaların %54'ünde cerrahi başarısızlık (total RD veya fitizis bulbi) bildirmişlerdir. Çalışmamızda başarısızlık oranı daha düşük olarak %40 idi (grafik 10A). Yeni tanımladığımız evrelemeye göre evre 5A hastalarda cerrahi başarı evre 5B hastalara göre çok daha yüksekti (%76'ya karşı %38) (Tablo 20). Ayrıca literatürde evre 5 olup tedavisiz takip edilen hastaların prognozu ile ilgili bilgiler oldukça kısıtlıdır. Çalışmamızda 19 evre 5 göz tedavisiz takip edilmiş; bunlardan 9'u (%47) progrese olup evre 5C'ye ilerlemiştir. Bu veriler ışığında evre 5A gözlerde özellikle erken evrelerde YRD geliştiği durumlarda cerrahi tedavi ile iyi bir

anatomik ve fonksiyonel başarı elde edilebileceği görülmektedir. Çalışmamızda evre 5A olan 21 göze cerrahi uygulanarak %76'sında cerrahi başarı sağlanmıştır. Chen ve ark. 22 hastanın 24 gözünü dahil ettikleri çalışmada YRD olan FEVR hastalarında %95 anatomik, %96 fonksiyonel başarı sağlanmıştır (68). Bizim çalışmamızdaki YRD'li gözlerde başarı oranının Chen ve ark. yaptıkları çalışmayla karşılaştırıldığında düşük olmasının nedeni daha yüksek oranda PVR varlığı (%67 vs %4) ve eşlik eden TRD (%64 vs %41) olması olabilir.

Evre 5B hastalarda görme düzeyinde ve retina anatomisinde başarı evre 5A'ya kıyasla daha düşük olsa da cerrahi uygulanan gözlerin %19'unda görme düzeyinde artış, %25'inde retina anatomisinde düzelme sağlanmış; hiçbir gözde enükleasyon yapılmasını gerektiren komplikasyon gelişmemiştir. Bu veriler ışığında görme beklentisinin olmadığı bu gözlerde cerrahi tedavi umut vericidir. Tedavi kararı alınırken cerrahi tedavi sonrası beklentilerin kısıtlı olduğu konusunda ailelere bilgi verilmelidir.

Eşlik Eden Sistemik Bulgular-NGB

FEVR genel olarak bir sendrom olmayıp göze özgü bir hastalık olarak bilinmektedir. Literatürde kemik gelişiminde zayıflık ve buna bağlı kırıklara yatkınlık *LRP5* mutasyonunda bildirilmiştir (70). *NDP* mutasyonu ilişkili Norrie hastalığı gibi retinopatilerde uzun yıllardır NGB bulguları, gelişme geriliği ve işitme kaybının olduğu bilinmektedir (71-73). Son yıllarda FEVR ile ilişkisi ortaya konulan *CTNIB1* mutasyonu ile mikrosefali, hipotoni, kas güçsüzlüğü, distoni gibi NGB olduğu; *KIF11* mutasyonu ile öğrenme güçlüğü ve mikrosefali ilişkisi olduğu literatürde gösterilmiştir (74-76). Çalışmamızda hastaların

%16,3'ünde takiplerde NGB ortaya çıktığı izlenmiştir. NGB olan 25 hastanın 19'unda genetik mutasyon analizi yapılabilmektedir. Bu hastalardaki genetik mutasyonların dağılımına baktığımızda 4 hastada *LRP5*, 2 hastada *KIF11* ve 1'er hastada *FZD4*, *TSPAN12*, *CTNNA1*, *NDP* mutasyonu varken; 9 hastada FEVR ilişkili genetik mutasyon izlenmemiştir. NGB'si olan hastalarda, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı oranları daha yüksek olup, FEVR daha erken yaşta ortaya çıkmakta, bilateral ve sıklıkla daha şiddetli tablo ile her iki gözde de ileri evre hastalık olduğu (%80) görülmüştür (Tablo 10). Çalışmamız literatürde ilk defa genetik mutasyondan bağımsız, FEVR hastalarında belli bir oranda NGB olduğunu ortaya koymuştur. Bu ilişkinin patofizyolojisini incelediğimizde Wnt/beta-catenin sinyal yolu, nöral ve retinal gelişim sırasında hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenlemede önemli bir rol oynar. Bu yol, özellikle retinal damarsal yapının oluşumu ve sürdürülmesinde ve anjiyogenez ve nörogenez süreçlerinin yönlendirilmesinde önemlidir. Nöral gelişim sırasında nöral progenitör hücrelerin belirli nöronal alt tiplere farklılaşmasını etkileyerek kortikal gelişim sırasında işlevsel organizasyon sağlar. Retinal gelişim sırasında retina vasküler ağın oluşumu için de gereklidir, vasküler stabiliteye ve patolojik NV gelişiminin önlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca fotoreseptörler, bipolar hücreler ve ganglion hücreleri gibi retinal hücrelerin farklılaşmaları arasında da bir denge sağlar (77,78). Daha geniş ölçekli çalışmalar, FEVR ile NGB arasında olan ilişkiyi daha ayrıntılı şekilde aydınlatılabilir.

FEVR ile benzer klinik özellikler taşıyan Norrie hastalığında da sistemik olarak NGB ve işitme kaybı vardır. Ayrıca FEVR ile benzer şekilde *NDP*

mutasyonu da mevcuttur. Çalışmamızda Norrie ile ayırıcı tanısı yapılamayan hastalar dışlanmıştır. Norrie hastalığı 1961 yılında bilateral lens arkası kitle benzeri lezyon olarak tanımlanmıştır (79,80). Retinal değişikliklerin değerlendirildiği çalışmada hastalarda lens ile temas eden stalk benzeri retinal katlantılar, pigment değişiklikleri ile beraber periferik avasküler retina tarif etmişlerdir (71,81). Bu bulgular ışığında Norrie hastalığının FEVR hastalığının şiddetli bir formu olduğu düşünülebilir. Genetik mutasyon-hastalık şiddetinin incelendiği çalışmalara bakıldığında, *NDP* mutasyonu olan FEVR hastalarında hastalık şiddetinin daha fazla ve sıklıkla iki gözde de ileri evre olarak karşımıza çıkması, bu teoriyi güçlendirmektedir (11,34). Ayrıca son yıllara baktığımızda Norrie hastalığının ayırıcı tanısında tanımlanan işitme kaybının *FZD4* mutasyonu olan FEVR hastalarında da izlendiğini görmekteyiz (21,82,83). Bu teorinin daha iyi anlaşılabilmesi için sistemik bulguların (özellikle işitme kaybının) daha ayrıntılı incelendiği çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Erken yaşta bilateral ileri evre FEVR tanısı alan hastaların olası NGB açısından multidisipliner bir yaklaşımla, özellikle pediatrik nöroloji uzmanları tarafından da değerlendirilmesini önermekteyiz. Bu sayede erken tanı alıp, erken tedavi ile daha başarılı sonuçlar alınabilir.

Genotip-Fenotip Korelasyonu

Literatürde Türk popülasyonunda FEVR hastalarında genetik varyasyonlar ile ilgili çalışma yoktur. Dünya literatüründen genetik mutasyonlar ile ilgili çalışmalara baktığımızda, FEVR hastalarında, %13-27 arasında değişen oranlarda *LRP5* mutasyonu ve %11-33 arasında değişen oranlarda *FZD4* mutasyonu en sık

karşımıza çıkan mutasyonlardır (11,34). Genetik mutasyon bildiren geniş hasta sayılı çalışmaların büyük kısmı uzak doğu Asya'dan (Çin) çıkmaktadır. Avrupa ve Amerika'dan bildirilen genetik çalışmalarda hasta sayısı genellikle 100'ün altındadır (11). Çalışmamız hasta sayısının fazlalığıyla da önemli bir çalışmadır. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak en sık görülen mutasyonlar %26 ile *LRP5* mutasyonu ve %10 ile *FZD4* mutasyonu olduğu izlendi. Genetik mutasyonlar ile hastalığın şiddeti hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 3257 hastanın ve 32 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde hastalığın şiddeti ve FEVR ilişkili gen mutasyon (*LRP5*, *FZD4*, *ZNF408*, *NDP*, *TSPAN12* ve *KIF11*) ilişkisi incelenmiştir. Hafif FEVR evre 1-2, şiddetli FEVR evre 3-5 olarak kabul edilen çalışmada; *NDP* ve *FZD4* mutasyonu olan hastalarda hastalığın daha şiddetli olduğu, *LRP5* ve *NDP* mutasyonu olan hastalarda RD görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir (11). Chen ve ark. yaptıkları çok merkezli çalışmada 3 yaş altı 335 FEVR hastasında genetik mutasyonlar ile FEVR şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Hafif FEVR evre 1-3, şiddetli FEVR evre 4-5 olarak kabul edilmiştir. Sonrasında sadece bir gözde FEVR varsa tek taraflı tutulum, iki göz hafif tutulum, iki göz tek taraflı şiddetli tutulum, iki göz iki taraflı şiddetli tutulum diye hastalar 4 gruba ayrılmıştır. *NDP* mutasyonu olan hastaların %80'inde bilateral şiddetli tutulum olduğu izlenmiş, *ZNF408* mutasyonu olan hastaların %50'sinde bilateral hafif tutulum olduğu ve bu hastalarda FEVR şiddetinin daha az olduğu izlenmiştir (34). Ancak Yan ve ark. yaptıkları *FZD4* ve *LRP5* mutasyonuna sahip hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarda mutasyonun kendi içindeki varyantlarında veya mutasyonlar arasında genotip-fenotip

korelasyonu kurabilecek spesifik fenotipleri tanımlayamamışlardır (84). Genotip-fenotip korelasyonu bulunamamasının nedenlerinden biri de hasta sayısının az olup FEVR ile ilişkili diğer genetik mutasyonların incelenmemiş olmasıdır. Ancak daha önemlisi FEVR hastalığında tanımlanmış genetik mutasyonların kendi içinde de farklı varyantlarının bulunmasıdır. Aynı zamanda aynı hastanın sağ ve sol gözleri arasında, aynı ailenin farklı etkilenen üyeleri arasında ve farklı aileler arasında klinik bulgularda büyük farklılıklar izlenebilmektedir. Bu durumdan dolayı hasta sayısı arttırılsa bile genotip-fenotip korelasyonu kurulamayabilir. Çok hastanın dahil edildiği çalışmalarda bile sonuçlar arasında farklılık mevcuttur. Literatürü incelediğimizde *NDP* mutasyonu olan hastalarda şiddetli FEVR ile karşılaşma riski yüksek gözükmemektedir (11,34). Çalışmamızda genetik mutasyonlar ve FEVR şiddeti arasında istatistiksel ilişki kurulamamış olsa da *NDP* mutasyonu olan 3 hastamızın 2'sinde bilateral şiddetli tutulum, 1'inde asimetric tek taraflı şiddetli tutulum mevcuttu.

Tsai ve ark. yaptıkları ve 40 hastayı dahil ettikleri çalışmada hastaları FEVR ilişkili genetik mutasyon pozitif ve negatif olarak ayırdıktan sonra klinik özelliklerini ve demografik verilerini karşılaştırmışlardır. Genetik testi pozitif olan hastalarda ortalama doğum ağırlıklarının daha fazla olduğu ve daha çok full-term doğum olduğunu izlemişlerdir. Genetik negatif grupta daha fazla erken evre FEVR (evre 1-2) olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde çıkmamıştır (67). Bizim çalışmamızda hastaları genetik pozitif-negatif olarak karşılaştırdığımızda, ortalama doğum ağırlığı arasında istatistiksel bir fark izlenmemiş, ancak mutasyon pozitif olan hasta grubunda aile öyküsünün daha sık

olduğu, daha az yenidoğan yoğun bakım öyküsü olduğu ve başvuru yaşının daha geç olduğu izlenmiştir (Tablo 11).

Progresyonu Etkileyen Faktörler

Çalışmamızda tüm FEVR hastalarında progresyonu destekleyen faktörler olarak eksuda varlığı, FFA da NV, LAPPEL, telenjektazik damarlar, fibrovasküler membran varlığı, fibrovasküler doku-lens teması ve vitreus hemorajisi bulunmuştur. Ayrıca vitreus hemorajisi varlığında riskin 3.3 kat, Evre B olması durumunda riskin 8.1 kat, anjiografide telenjektazi olması durumunda progresyon gelişme riskinin 17.3 kat arttığı bulunmuştur. FEVR'de progresyona ilişkin çalışmaları incelerken LFK, cerrahi müdahale veya anti-VEGF enjeksiyonlarından sonra gözlerde vitreoretinal traksiyonun kötüleşebileceğine ya da hastalık evresinde ilerleme olabileceğine dair literatürde çok sayıda kanıt bulunmaktadır (29,48,60,61). Eksudasyonun artış oranı ile ilgili önceki çalışmalarda, tam oranlar verilmese de anjiografik olarak aktif hastalıkta eksudasyonun artabileceği bildirilmiş ve agresif tedavi uygulanması önerilmiştir (9). Literatürde günümüze kadar, hiçbir çalışmada FEVR için progresyon kriterleri belirlenmemiş ve bu kriterler doğrultusunda progresyon için risk faktörleri özel olarak incelenmemiştir. Progresyonla ilişkili olarak Pendergast ve ark. takiplerinde LFK sonrası hastalığın evresinde ilerleme gösteren 4 (%27) olgu olduğunu bildirmişler ancak progresyon için herhangi bir risk analizi yapmamışlardır (29). Hubbard ve ark. FEVR hastalarında LFK, anti-VEGF ve cerrahi müdahale sonrası 6 olguda (%13) traksiyonda artış olduğunu ve lens kapsülüyle temas eden proliferatif doku olmasını ve istatistiksel olarak anlamlı

olmasa da eksudasyon bulunmasını progresyon için risk faktörleri olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak çalışmaya sadece 46 göz dahil edilmiş ve özellikle hastalığın aktivitesi ile ilgili önemli veriler sağlayabilecek genetik mutasyonlar, FFA ve OKT bulguları çalışmaya dahil edilmemiştir (48). Hem hasta sayısının kısıtlı olması hem de değerlendirilen bulguların kısıtlı olması çalışmanın eksiklikleridir. Benson ve ark. 39 hastanın 78 gözünü inceledikleri çalışmada 11 (%14) gözde RD geliştiğini veya RD'de ilerleme olduğunu izlemişlerdir. Bazı olgularda subretinal eksudasyonda artış olduğunu belirtmişler ancak bunun oranından bahsetmemişlerdir. Progresyon gösteren gözlerin 6'sında NV olduğunu belirtmişler ve bunun prognostik bir belirteç olduğunu vurgulamışlardır (85). Kashani ve ark. FEVR'in ilerlemesinin genellikle aşırı ve öngörülemeyen subretinal eksudasyon ataklarıyla başladığını belirtmişlerdir (10). Özellikle bu eksudasyonların ve subretinal sıvının varlığı, iskemik alanların LFK ile tedavi edilmesini zorlaştırmaktadır ve zamanla ciddi görme kayıplarına neden olmaktadır (9,10). Bu nedenle aktif hastaların eksudasyon gelişmeden tespit edilmesi için risk analizi yapılması önem taşımaktadır. Bu sayede risk faktörleri yüksek hastaların daha yakın takip edilmesi ve daha agresif tedavi uygulanması ile geri dönüşsüz görme kaybı en aza indirgenebilir (9). Buradan yola çıkarak çalışmamızda bu iki çalışmadan farklı olarak progresyon kriterlerine; evrede ilerleme, traksiyon gelişme veya artışın yanında eksudasyon gelişimi veya artışı da eklenmiştir. Ayrıca korneal opasifikasyon, neovasküler glokoma bağlı ağrılı kırmızı göz ve fitizis bulbi gelişimi de son evre hastalarda progresyon kriteri olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak hem tedavisiz takip edilen hastalar hem de tedavi uygulanan (LFK, anti-VEGF, VRC) hastalar dahil edilmiş ve progresyon analizi yapılmıştır. Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde pediatrik yaş grubu kohortumuzun büyük kısmını (%79) oluşturmaktadır (Tablo 13). Çalışmamızda hastaların yaş grubuna göre progresyonu değerlendirildiğinde; pediatrik hastalarda erişkin hastalara göre daha sık progresyon geliştiği görülmüştür (Tablo 13). Benzer şekilde Hubbard ve ark. da tedavi sonrası traksiyonda artış gösteren hastaların yaş ortalamasının (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) daha düşük olduğunu bildirmiştir (48). Pediatrik hasta popülasyonunda progresyon daha muhtemel olduğundan tanı sonrası daha yakın takip edilmeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza FFA bulgularının progresyon üzerindeki etkisi incelenmiştir. Thanos ve ark. LAPPEL bulgusunu tanımlamış ve bunun kapiller damar ağında dropout'un patogenezinde öncül ve retinadaki endotel hücre inflamasyonunun bir belirteci olarak önermişlerdir (86). Benson ve ark. çalışmasında progresyon analizi yapmamışlardır ancak NV olmasının progresyon ile ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir (85). Kashani ve ark. 2014 yılında yaptıkları yeni sınıflandırmada anjiyografik olarak sızıntı varlığının aktif hastalık ile ilişkisi olduğunu hatta izlenen damar patolojisine göre (telenjektazi vs) ek çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamıştır (9). Bizim çalışmamız, özellikle sert eksuda varlığı, FFA'da telenjektazik değişiklikler, NV ve LAPPEL bulgusu varlığında hastalığın halen aktif olduğunu ve progresyon riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Buna ilaveten Evre 2,3 ve 4 de eksuda ve anjiyografik sızıntı varlığını gösteren "B"

formlarında, progresyon riskinin “A” formlarına göre daha yüksek olması da bu bulguları desteklemektedir (Grafik 8). Ayrıca evre 2,3 ve 4 hastaların B formunu kendi içinde değerlendirdiğimizde telenjiektazik damar ağının bulunması progresyon gelişme riski ile en çok ilişkilidir (Tablo 17,18,19).

Cerrahi müdahalelerin tipinin progresyona etkisini incelediğimizde lensektomi yapılması ile progresyon arasında ilişki izlenmemiş aynı zamanda beraberinde IOL implantasyonu yapılmasıyla progresyon arasında ilişki izlenmemiştir (Tablo 15). Lensektomi yapılan 45 gözden sadece 18 yaşından büyük olan 5 hastada (%11) lensektomi ile beraber IOL implantasyonu yapılmıştır. Kliniğimizde ileri evre FEVR’de özellikle lens-FV doku teması olan gözlerde, katarakt ile kombine VRC yapıldığında, lensektomi sırasında lens kapsülü tamamen temizlenmekte ve IOL implantasyonundan sıklıkla kaçınılmaktadır. Zira kapsül bırakıldığında fibrovasküler doku kapsülde kontraksiyona neden olmakta ve kapsül-IOL kompleksinin subluksasyonlarına ve kontraksiyonuna neden olarak optik aksı kapatabilmektedir. Özellikle pediatrik yaş grubunda afak bırakılması bu sebeptir.

Çalışmamızda tüm hastaların progresyon özellikleri incelendikten sonra hastalığı ve progresyon ile ilişkili faktörleri daha iyi analiz edebilmek için evrelere göre tekrar değerlendirilmiştir. Literatüre baktığımızda Evre 1 gözlerde genellikle tedavisiz takipler yapılmaktadır (29,48,60). Pendergast ve ark’nın çalışmasında, evre 1 olan 6 gözün tedavisiz takip edildiği ve ortalama 35 aylık takipte progresyon göstermediği bildirilmiştir (29). Hubbard ve ark. ise LFK uygulayarak takip ettikleri 13 (%28) evre 1A veya 1B gözlerde progresyon

izlememişlerdir (48). Bizim çalışmamızda ise 77 göz Evre 1 olup, Evre 1A olan gözlerin %65'i tedavisiz takip edilmiş, 19 göze ise LFK uygulanmıştır. Evre 1A'da genellikle pediatrik yaş grubundaki hastalara LFK tedavisi önerilmiştir. Evre 1B hastaların tümüne LFK önerilmiş, ancak %70'ine LFK uygulanabilmiş, kalanlar ise, hastalar tedaviyi kabul etmedikleri için tedavisiz takip edilmiştir (Tablo 8, Grafik 2). Evre 1 hastalarda tedavi tercihinde yaş önemli bir kriter olarak karşımıza çıkmaktadır; LFK uygulanan hastaların yaş ortalaması tedavisiz takip edilen hastalara göre önemli ölçüde daha düşüktür (6'ya karşı 20, Grafik 9). Evre 1 hastalardan tedavisiz veya LFK yapılarak ortalama 81 ay takip edilen hastalardan hiçbirinde progresyon izlenmemiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak evre 1A hastaların progresyon açısından değerlendirildiğinde tedavisiz takip edilebileceği düşünülebilir. Diğer taraftan avasküler retinanın atrofik delik/yırtık gelişmeye daha yatkın olduğu ve buradaki vitreoretinal ilişkinin de daha patolojik olduğu düşünüldüğünde ileride gelişebilecek YRD riskini azaltmak amacıyla bu bölgelerin elektif olarak lazerle tedavi edilmesi önerilebilir. Nitekim Katagiri ve ark. YRD gelişen 46 FEVR'li gözde yaptıkları çalışmada, YRD gelişmeden önce 45 gözün evre 1A veya 2A olduğunu belirtmişler ayrıca yırtıkların sıklıkla (%86) vasküler-avasküler hat arasındaki demarkasyon hattında geliştiği, atrofik hollerin ise sıklıkla (%96) periferik avasküler retinada veya demarkasyon hattında geliştiğini belirtmişlerdir (87). Çalışmamızda 22 hastada tanı sırasında YRD veya kombine RD tespit edilmiş; 8 hastada retinal katlantı veya fibrovasküler membran olmadan periferik avasküler alandaki yırtığa sekonder RD gelişmiştir. Bu nedenle, evre 1 FEVR hastalarında progresyon risk faktörleri olmasa bile kar/zarar analizi

yapıldığında YRD profilaksisi açısından elektif bir LFK tedavisinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Evre 2 gözlerde ise en sık tercih edilen tedavi LFK'dır (Tablo 8, Grafik 2). Pendergast ve ark'nın Evre 2B nedeniyle LFK yaptıkları 7 gözden 1'inde (%14) progresyon gelişmiş ve cerrahi tedavi yapılması gerekmiştir (29). Hubbard ve ark. LFK sonrası traksiyon gelişimini değerlendirdikleri çalışmada LFK, anti-VEGF veya cerrahi tedavi uyguladıkları 26 gözün 3'ünde (%12)'sinde traksiyonda artış izlenmiştir (48). Çalışmamızda, 32 gözde Evre 2 hastalık tespit edilmiş LFK veya cerrahi sonrası 6 gözde (%19) progresyon gelişimi izlenmiştir (Tablo 13). Ancak bizim çalışmamızda progresyon gelişimi olarak eksudasyon artışı da dahil edilmiştir. Karşılaştırma yapılabilmesi için sadece traksiyon artışı değerlendirildiğinde 3 gözde (%9) traksiyon artışı (bir gözde TRD ve 2 gözde makülayı etkileyen ERM gelişimi nedeniyle) izlenmiş; tedavide VRC yapılmıştır. Çalışmamızda bazı klinik ve anjiyografik bulguların progresyonla ilişkisi ortaya konmuştur. Eksudasyon varlığında progresyon anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür. Eksudasyon dışında FFA da telenjiektazilerin bulunması ve OKT'de ERM'nin bulunması progresyon için risk faktörleri olarak ortaya konmuştur ($p<0,001$) (tablo 17). Kashani ve ark. FEVR hastalarında anjiyografik bulguları tanımlamak için yaptıkları çalışmada ampul benzeri vasküler sonlanmalar veya telenjiektazilerin bulunmasının aktif ilerleyici hastalığı gösterdiği yorumunu yapmışlardır (9). Posterior hyaloidin patolojik olarak yapışık ve kontraktil olduğu, fibrovasküler proliferasyon için bir iskele görevi gördüğü ve çeşitli akut ve geç traksiyonel sekellere neden olabileceği bilinmektedir (88). Yonekawa ve ark. bu

traksiyonel membranların, posterior vitreus dekolmanlarından sonra görülen tipik epiretinal membranlardan farklı olduğunu çünkü skatrisyel hastalık ilerledikçe patolojik hale gelen anormal vitreustan kaynaklandıklarını belirtmişlerdir. Bu nedenle ERM yerine posterior hyaloidal organizasyon/kontraksiyon terimini önermişlerdir (31). Bu verilerden yola çıkarak, erken evre FEVR hastalarında eksudasyon bulunması, FFA'da telenjiyektazi, NV bulunması, OKT'de ERM (posterior hyaloidal organizasyon) bulunması progresyon riskini arttıran bulgulardır ve bu hastalar daha yakın takip edilmelidir sonucuna varılabilir.

Mutasyon tipinin progresyonla ilişkisi incelendiğinde literatürde herhangi bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda herhangi bir mutasyon tipi ile klinik arasında bir ilişki gösterilememiştir. Yonekawa ve ark. *FZD4* mutasyonu olan hastalarda makülada daha fazla mikrovasküler anormallik olduğunu bildirmişlerdir (31). Çalışmamızda genetik testi pozitif olan hastalardan sadece *FZD4* mutasyonu olan erken evre FEVR hastalarında traksiyon artışı gelişerek progresyon izlenmiştir. FEVR'de fazla sayıda mutasyonun tanımlanmış olması ve nadir görülen bir hastalık olması bu alanda araştırma yapmayı kısıtlamış olsa da hasta sayısının arttığı çalışmalarla birlikte genetik-fenotip analizin daha sağlıklı yapılabileceğini düşünmekteyiz.

Evre 3 ve 4 gözlerde en sık tercih edilen tedavi cerrahidir. Tedavisiz takip edilen evre 3A olan 3 gözde progresyon izlenmemiş ancak, evre 3B olan 2 gözden 1 tanesi kontrollerinde evre 5C'ye ilerleyip inoperabl kabul edilmiştir. Benzer şekilde tedavisiz takip edilen evre 4A olan 7 gözde progresyon izlenmemiş ancak evre 4B olan 2 gözden 2'si de evre 5C'ye ilerleyip inoperabl kabul edilmiştir.

LFK yapıp takip edilen evre 3A ve 4A hastalarda progresyon izlenmemiştir. LFK yapıp takip edilen evre 3B hastaların %60'ında, evre 4B hastaların %82'sinde progresyon gelişmiştir; buna karşı cerrahi yapılan evre 3B hastaların %10'unda, evre 4B hastaların %39'unda progresyon gelişmiştir ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı olup Evre 3-4B gözlerde cerrahinin progresyonu azaltmada LFK dan daha etkin olduğunu vurgulamaktadır (Tablo 18,19). Pendergast ve Hubbard'ın çalışmalarında da bizim çalışmamızı destekleyecek şekilde, evre 3-4 hastalarda lazer sonrası %75 oranında cerrahi gereksinimi olurken, cerrahi uyguladıkları hastalarda çok daha düşük oranlarda (%0-18) tekrarlayan cerrahi gerektiğini bildirmişlerdir (29,48). Literatürde ayrıca LFK sonrası progresyon gelişen ileri evre FEVR hastaları olgu serileri şeklinde bildirilmiştir (88,91,92). Bu verilerin hepsi bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

FEVR'de patoloji sadece damar ağında değildir. Özellikle traksiyon gelişen membranların yoğun olduğu hastalarda arka hyaloidde ve vitreusta gelişen anormalliklerin etkili olduğu yapılan çalışmalardaki bulgularla desteklenmektedir (31,86). Vitreustaki bu yapısal bozukluklar hem de retinal gelişim basamaklarındaki aksaklıklardan hem de hyaloid damar ağındaki regresyon problemlerinden geliştiği düşünülmektedir (12,37,85). Bu yüzden ileri evre FEVR hastalarında sadece LFK tedavisinin hastalığın progresyonunu durdurmada başarısız kaldığını düşünmekteyiz. Bu hastalarda diğer gözün de durumu göz önüne alınarak cerrahi tedavi yapılması gerektiğini önermekteyiz.

6. SONUÇ

FEVR literatür incelendiğinde tanımında progresif bir hastalık olarak bilinmekte; bu durum 1969 yılında hastalık tanımlandığı andan itibaren birçok olgu serisinde gösterilmektedir. Ancak progresif olarak kabul edilen bu hastalıkta progresyonun ne olduğu günümüze kadar tanımlanmamıştır. Her çalışma RD'de ilerleme, evrede ilerleme, traksiyonda artış gibi farklı kriterler üzerinden progresyonu tarif etmiştir. Çalışmamızda literatürde ilk kez progresyon kriterlerini belirledik. Nadir bir hastalık olmasından dolayı progresyonun hangi sıklıkla geliştiği veya ne zaman geliştiği hakkında literatürde bir bilgi bulunmamaktaydı. Uzun takip süremiz (Ort. 81 ay) sayesinde 301 gözün 68'inde (%22) ortalama 17 ayda progresyon geliştiğini gösterdik. Ayrıca yıllar içindeki tedavi ihtiyaçları incelenerek ilk yıldan sonra azalsa da yıllar boyunca tedavi (LFK, cerrahi) gereksiniminin devam ettiğini gösterdik.

FEVR hastalığının sadece gözü etkilediği düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde sistemik hastalıklarla ilişkisinin tam incelenmediği görülmektedir. Literatürden farklı olarak FEVR hastalığının sadece gözü tuttuğunu düşünmemekteyiz. Çalışmamızda hastalarımızda NGB ile olan ilişkisi incelenmiş, özellikle bu hastalarda hastalığın şiddetinin daha fazla olduğu görülmüş bu sayede FEVR hastalığında nörolojik gelişim ile retinal gelişim arasında ilişki gösterilmiştir.

FEVR'in genetik mutasyonlarla ilişkisi her geçen gün daha iyi anlaşılakta, yeni genlerin FEVR ile ilişkisi incelenmektedir. Bu çalışma ile ilk defa Türk popülasyonunda FEVR hastalarındaki genetik mutasyonlar

tanımlanmıştır. Hasta grubumuzda literatürle benzer şekilde en sık LRP5 ve FZD4 genleri görülmüştür. Ancak çok sayıda genetik mutasyonun olmasının etkisiyle genler ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamıştır. Hasta sayısının artmasıyla ve yeni genetik mutasyonların tespiti ile bu ilişkinin kurulabileceğini düşünmekteyiz.

FEVR hastalığı progresif bir hastalık olarak bilinmesine rağmen progresyonu tahmin etmemize yardımcı olacak klinik bulgular üzerine literatürde çalışma mevcut değildir. Biz bu çalışmamızda 'literatürde ilk kez' ilk başvuruda eksudasyon, FV membran ve vitreus hemorajisi; FFA'da NV, LAPPEL ve telenjiektazi bulunan hastalarda hastalık progresyonun daha sık geliştiğini gösterdik. Vitreus hemorajisi varlığında risk 3.3 kat, Evre B olması durumunda risk 8.1 kat, anjiyografide telenjiektazi olması durumunda progresyon gelişme riski 17.3 kat artmaktaydı. Özellikle pediatrik yaşta olan, form B hastalık olan ve telenjiektazik damar ağı olan hastalar yakın takip edilmeli; tedavisiz bırakılmamalıdır. Çalışmamızda ayrıca ileri evre (evre 3-4) hastalarda cerrahi tedavinin progresyonun önlenmesinde LFK'ya göre üstünlüğü gösterilmiş, literatürde ilk kez son evre (evre 5) hastalarda cerrahi tedavi ile tedavisiz takip edilen hastalar karşılaştırılarak cerrahi tedavinin anatomik ve fonksiyonel başarıdaki yeri gösterilmiş; ayrıca tedavisiz takip edilen hastalarda kozmetik sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışma ile FEVR Evre 5 in alt sınıfları gözden geçirilmiş ve YRD'ye bağlı RD evre 5 içinde ayrıca 5A olarak sınıflandırılarak prognozunun daha iyi olduğuna vurgu yapılmıştır. Çalışmamız evreler arasında

yüksek heterojenite bulunan bu nadir hastalıkta yüksek hasta sayının verdiği güçle; evrelere göre hastalığın uzun dönem progresyonunu, ilk kez net bir şekilde ortaya koymuştur.

Çalışmamızın güçlü yönleri:

1. Bu çalışma FEVR’de progresyonun incelendiği bugüne kadarki ilk seridir.
2. Bu çalışmada FEVR’de progresyon kriterleri hastalığa daha uygun şekilde tanımlanmıştır.
3. Eksuda, vitreus hemorajisi, fibrovasküler doku, FFA’da NV, LAPPEL ve telenjiektazik değişikliklerin progresyonla ilişkisi ortaya konulmuş, vitreus hemorajisi varlığında progresyon gelişme riskinin 3.3 kat, Evre B olması durumunda 8.1 kat, anjiyografide telenjiektazi olması durumunda 17.3 kat arttığı bulunmuştur.
4. Türk popülasyonunda genetik mutasyon analizini veren ilk çalışmadır.
5. FEVR hastalarının NGB ile ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Ayrıca NGB olan hastalarda FEVR’in daha şiddetli olduğu gösterilmiştir.

Zayıf yönleri:

1. Retrospektif olması,
2. Tüm hastalarda genetik analizin yapılamaması
3. Özellikle ileri evre FEVR hastalarında kaliteli OKT görüntüleri olmaması nedeniyle OKT yardımıyla incelenebilecek bulgularla progresyon arasındaki ilişkinin tam değerlendirilememesi.

7. KAYNAKÇA

- 1- Criswick V, Schepens C. Familial exudative vitreoretinopathy. American journal of ophthalmology. 1969;68(4):578-94.
- 2- Gow J, Oliver GL. Familial exudative vitreoretinopathy: an expanded view. Archives of Ophthalmology. 1971;86(2):150-5.
- 3- Canny CL, Oliver GL. Fluorescein angiographic findings in familial exudative vitreoretinopathy. Archives of ophthalmology. 1976;94(7):1114-20.
- 4- Li Y, Müller B, Fuhrmann C, van Nouhuys CE, Laqua H, Humphries P, et al. The autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy locus maps on 11q and is closely linked to D11S533. American journal of human genetics. 1992;51(4):749.
- 5- Robitaille J, MacDonald ML, Kaykas A, Sheldahl LC, Zeisler J, Dubé M-P, et al. Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy. Nature genetics. 2002;32(2):326-30.
- 6- Toomes C, Bottomley HM, Jackson RM, Towns KV, Scott S, Mackey DA, et al. Mutations in LRP5 or FZD4 underlie the common familial exudative vitreoretinopathy locus on chromosome 11q. The American Journal of Human Genetics. 2004;74(4):721-30.
- 7- Tang H, Li N, Li Z, Zhang M, Wei M, Huang C, et al. Fundus examination of 199 851 newborns by digital imaging in China: a multicentre cross-sectional study. British Journal of Ophthalmology. 2018;102(12):1742-6.
- 8- Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, Capone Jr A, Trese MT. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2011;118(10):2070-5.
- 9- Kashani AH, Brown KT, Chang E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2014;121(11):2220-7.
- 10- Kashani AH, Learned D, Nudleman E, Drenser KA, Capone A, Trese MT. High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 2014;121(1):262-8.

- 11- Wang X, Chen J, Xiong H, Yu X. Genotype-phenotype associations in familial exudative vitreoretinopathy: a systematic review and meta-analysis on more than 3200 individuals. *Plos one*. 2022;17(7):e0271326.
- 12- Gilmour D. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye*. 2015;29(1):1-14.
- 13- Tauqeer Z, Yonekawa Y. Familial exudative vitreoretinopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Asia-Pacific journal of ophthalmology*. 2018;7(3):176-82.
- 14- Boldrey EE, Egbert P, Gass JDM, Friberg T. The histopathology of familial exudative vitreoretinopathy: a report of two cases. *Archives of Ophthalmology*. 1985;103(2):238-41.
- 15- Salvo J, Lyubasyuk V, Xu M, Wang H, Wang F, Nguyen D, et al. Next-generation sequencing and novel variant determination in a cohort of 92 familial exudative vitreoretinopathy patients. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(3):1937-46.
- 16- Kondo H. Complex genetics of familial exudative vitreoretinopathy and related pediatric retinal detachments. *Taiwan journal of ophthalmology*. 2015;5(2):56-62.
- 17- Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, Gilissen C, Hoischen A, Boonstra FN, et al. ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(24):9856-61.
- 18- Robitaille JM, Gillett RM, LeBlanc MA, Gaston D, Nightingale M, Mackley MP, et al. Phenotypic overlap between familial exudative vitreoretinopathy and microcephaly, lymphedema, and chorioretinal dysplasia caused by KIF11 mutations. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(12):1393-9.
- 19- Dixon MW, Stem MS, Schuette JL, Keegan CE, Besirli CG. CTNNB1 mutation associated with familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) phenotype. *Ophthalmic genetics*. 2016;37(4):468-70.
- 20- Tao Z, Bu S, Lu F. Two AOS genes attributed to familial exudative vitreoretinopathy with microcephaly: Two case reports. *Medicine*. 2021;100(9):e24633.

- 21- Xu Q, Wang Y, Dabdoub A, Smallwood PM, Williams J, Woods C, et al. Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair. *Cell*. 2004;116(6):883-95.
- 22- Qin M, Hayashi H, Oshima K, Tahira T, Hayashi K, Kondo H. Complexity of the genotype–phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or FZD4 genes. *Human mutation*. 2005;26(2):104-12.
- 23- Junge HJ, Yang S, Burton JB, Paes K, Shu X, French DM, et al. TSPAN12 regulates retinal vascular development by promoting Norrin-but not Wnt-induced FZD4/ β -catenin signaling. *Cell*. 2009;139(2):299-311.
- 24- Poulter JA, Ali M, Gilmour DF, Rice A, Kondo H, Hayashi K, et al. Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy. *The American Journal of Human Genetics*. 2010;86(2):248-53.
- 25- Hu H, Xiao X, Li S, Jia X, Guo X, Zhang Q. KIF11 mutations are a common cause of autosomal dominant familial exudative vitreoretinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(2):278-83.
- 26- Panagiotou ES, Soriano CS, Poulter JA, Lord EC, Dzulova D, Kondo H, et al. Defects in the cell signaling mediator β -catenin cause the retinal vascular condition FEVR. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;100(6):960-8.
- 27- Shaheen R, Faqeih E, Sunker A, Morsy H, Al-Sheddi T, Shamseldin HE, et al. Recessive mutations in DOCK6, encoding the guanidine nucleotide exchange factor DOCK6, lead to abnormal actin cytoskeleton organization and Adams-Oliver syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;89(2):328-33.
- 28- Fei P, Yang W, Zhang Q, Jin H, Li J, Zhao P. Surgical management of advanced familial exudative vitreoretinopathy with complications. *Retina*. 2016;36(8):1480-5.
- 29- Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy: results of surgical management. *Ophthalmology*. 1998;105(6):1015-23.
- 30- Ozdek S, Tefon Aribas AB, Atalay HT. Peripheral and central retinal vascular changes in asymptomatic family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2023;261(12):3449-56.

- 31- Yonekawa Y, Thomas BJ, Drenser KA, Trese MT, Capone Jr A. Familial exudative vitreoretinopathy: spectral-domain optical coherence tomography of the vitreoretinal interface, retina, and choroid. *Ophthalmology*. 2015;122(11):2270-7.
- 32- Koullis N, Moysidis SN, Yonekawa Y, Dai YL, Burkemper B, Wood EH, et al. Correlating changes in the macular microvasculature and capillary network to peripheral vascular pathologic features in familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology Retina*. 2019;3(7):597-606.
- 33- Hasegawa T, Hirato M, Kobashi C, Yamaguchi A, Takagi R, Tanaka Y, et al. Evaluation of the foveal avascular zone in familial exudative vitreoretinopathy using optical coherence tomography angiography. *Clinical Ophthalmology*. 2021:1913-20.
- 34- Chen C, Cheng Y, Zhang Z, Zhang X, Li J, Zhao P, et al. Long-term clinical prognosis of 335 infant single-gene positive FEVR cases. *BMC ophthalmology*. 2022;22(1):329.
- 35- John VJ, McClintic JI, Hess DJ, Berrocal AM. Retinopathy of prematurity versus familial exudative vitreoretinopathy: report on clinical and angiographic findings. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2016;47(1):14-9.
- 36- Ş. ÖZDEK, A.B. TEFON ARIBAŞ. Familial Eksudatif Vitreoretinopati (FEVR). In: Gurelik G editör. *TEMEL RETİNA HASTALIKLARINA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR*. Ankara: Anadolu Kitabevi, 2022; 575-589.
- 37- Agarwal K, and Jalali S. Familial Exudative Vitreo-Retinopathy. In: Ozdek S, Berrocal AM, Ulrich Spandau, Editors. *Pediatric Vitreoretinal Surgery*. Cham:Springer International Publishing, 2023. 343-365.
- 38- Sen M, Shields CL, Honavar SG, Shields JA. Coats disease: An overview of classification, management and outcomes. *Indian journal of ophthalmology*. 2019;67(6):763-71.
- 39- Özdek Ş, Zeydanlı EÖ, Baumal C, Hoyek S, Patel N, Berrocal A, et al. Avascular peripheral retina in infants. *Turkish journal of ophthalmology*. 2023;53(1):44.
- 40- Liu J, Zhu J, Yang J, Zhang X, Zhang Q, Zhao P. Prenatal diagnosis of familial exudative vitreoretinopathy and Norrie disease. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2019;7(1):e00503.
- 41- Nikopoulos K, Venselaar H, Collin RW, Riveiro-Alvarez R, Boonstra FN, Hooymans JM, et al. Overview of the mutation spectrum in familial exudative vitreoretinopathy and

Norrie disease with identification of 21 novel variants in FZD4, LRP5, and NDP. Human mutation. 2010;31(6):656-66.

- 42- Goldberg MF. Persistent fetal vasculature (PFV): an integrated interpretation of signs and symptoms associated with persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV) LIV Edward Jackson Memorial Lecture. American journal of ophthalmology. 1997;124(5):587-626.
- 43- Ozdemir Zeydanli E, Ozdek S, Acar B, Ozdemir HB, Aktas Z, Gurelik G, et al. Surgical outcomes of posterior persistent fetal vasculature syndrome: cases with tent-shaped and closed funnel-shaped retinal detachment. Eye. 2023;37(7):1371-6.
- 44- Ozdemir Zeydanli E, Ozdek S, Acar B, Ozdemir HB, Atalay HT. Severe anterior persistent fetal vasculature: the role of anterior retinal elongation on prognosis. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2023;261(10):2795-804.
- 45- Peng J, Zhang Q, Long X, Zhang J, Huang Q, Li Y, et al. Incontinentia pigmenti-associated ocular anomalies of paediatric incontinentia pigmenti patients in China. Acta Ophthalmologica. 2019;97(3):265-72.
- 46- Shields JA, Parsons HM, Shields CL, Shah P. Lesions simulating retinoblastoma. SLACK Incorporated Thorofare, NJ; 1991. p. 338-40.
- 47- Margolis R, Couvillion SS, Mavrofrides EC, Hess D, Murray TG. Progression of familial exudative vitreoretinopathy after laser treatment. Archives of Ophthalmology. 2004;122(11):1717-9.
- 48- Hubbard GB, Li AL. Analysis of predisposing clinical features for worsening traction after treatment of familial exudative vitreoretinopathy in children. American journal of ophthalmology. 2021;223:430-45.
- 49- Huang L, Liang T, Lyu J, Jin H, Zhao P. Clinical features and surgical outcomes of encircling scleral buckling with cryotherapy in familial exudative vitreoretinopathy-associated rhegmatogenous retinal detachment. Retina. 2022;42(1):55-63.
- 50- Agrawal V, Kalia S. Management and surgical outcomes of pediatric retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy—Our experience at a tertiary care ophthalmic center in North India. Indian Journal of Ophthalmology. 2022;70(7):2490-6.

- 51- El-Khoury S, Clement A, Chehaibou I, Abdelmassih Y, Edelson C, Metge F, et al. Outcome and risk factors of vitreoretinal surgery in pediatric patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2020;258:1617-23.
- 52- Liu H, Zhang W, Gu VY, Zhang X, Yang Y, Xiao H, et al. Anatomic Outcomes of Lens-Sparing Vitrectomy for Stage 3 or 4 Familial Exudative Vitreoretinopathy. *RETINA*. 2022;10.1097.
- 53- Nicolas K, Thibaut C, Florence M-G, Ismael C, Georges C, Youssef A. Early-onset of Familial Exudative Vitreoretinopathy: clinical characteristics, management and outcomes. *Retina*. 2022;10.1097.
- 54- Lyu J, Zhang Q, Xu Y, Zhang X, Fei P, Zhao P. Intravitreal ranibizumab treatment for advanced familial exudative vitreoretinopathy with high vascular activity. *Retina*. 2021;41(9):1976-85.
- 55- Lu Y-Z, Deng G-D, Liu J-H, Yan H. The role of intravitreal ranubizumab in the treatment of familial exudative vitreoretinopathy of stage 2 or greater. *International Journal of Ophthalmology*. 2018;11(6):976.
- 56- Ghoraba HH, DeBoer C, Moshfeghi DM. Rapid Improvement in lipid maculopathy following faricimab therapy in recalcitrant familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2023;54(7):426-8.
- 57- Henry CR, Sisk RA, Tzu JH, Albin TA, Davis JL, Murray TG, et al. Long-term follow-up of intravitreal bevacizumab for the treatment of pediatric retinal and choroidal diseases. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2015;19(6):541-8.
- 58- Sen P, Singh N, Rishi E, Bhende P, Rao C, Rishi P, et al. Outcomes of surgery in eyes with familial exudative vitreoretinopathy associated retinal detachment. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2020;55(3):253-62.
- 59- Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N. Clinical features of congenital retinal folds. *American journal of ophthalmology*. 2012;153(1):81-7. e1.
- 60- Shukla D, Singh J, Sudheer G, Soman M, John RK, Ramasamy K, et al. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. *Indian journal of ophthalmology*. 2003;51(4):323-8.

- 61- Wood EH, Drenser KA, Capone A. Diagnosis and management of familial exudative vitreoretinopathy: a lifelong, progressive, and often asymmetric disease. *JAMA ophthalmology*. 2019;137(9):1059-60.
- 62-Kothari M, Bhaskare A, Mete D, Toshniwal S, Doshi P, Kaul S. Evaluation of central, steady, maintained fixation grading for predicting inter-eye visual acuity difference to diagnose and treat amblyopia in strabismic patients. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2009;57(4):281-4.
- 63-Tian T, Chen C, Zhang X, Zhang Q, Zhao P. Clinical and genetic features of familial exudative vitreoretinopathy with only-unilateral abnormalities in a Chinese cohort. *JAMA ophthalmology*. 2019;137(9):1054-8.
- 64- Aldiri I, Xu B, Wang L, Chen X, Hiler D, Griffiths L, et al. The dynamic epigenetic landscape of the retina during development, reprogramming, and tumorigenesis. *Neuron*. 2017;94(3):550-68. e10.
- 65-Chen H, Caldwell AS, Patnaik JL, Feinstein EG, Ghiassi M, Mathias MT, et al. Long-Term Functional and Clinical Outcomes in Familial Exudative Vitreoretinopathy. *RETINA*. 2022;10.1097.
- 66- Takahashi M, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2018;62:63-7.
- 67-Tsai AS, Kang EY, Wang N-K, Lee H, Seo GH, Khang R, et al. LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES AND GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION IN FAMILIAL EXUDATIVE VITREORETINOPATHY IN A TERTIARY REFERRAL CENTER. *Retina*. 2023;43(11):1945-50.
- 68-Chen S-N, Hwang J-F, Lin C-J. Clinical characteristics and surgical management of familial exudative vitreoretinopathy-associated rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2012;32(2):220-5.
- 69-Hocaoglu M, Karacorlu M, Muslubas IS, Ersoz MG, Arf S. Anatomical and functional outcomes following vitrectomy for advanced familial exudative vitreoretinopathy: a single surgeon's experience. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;101(7):946-50.
- 70-Drenser KA, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy and osteoporosis-pseudoglioma syndrome caused by a mutation in the LRP5 gene. *Archives of Ophthalmology*. 2007;125(3):431-2.

- 71- Smith SE, Mullen TE, Graham D, Sims KB, Rehm HL. Norrie disease: extraocular clinical manifestations in 56 patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2012;158(8):1909-17.
- 72-Sudha D, Ganapathy A, Mohan P, Mannan AU, Krishna S, Neriyanuri S, et al. Clinical and genetic analysis of Indian patients with NDP-related retinopathies. *International Ophthalmology*. 2018;38:1251-60.
- 73-Rodriguez-Revenga L, Madrigal I, Alkhalidi L, Armengol L, Gonzalez E, Badenas C, et al. Contiguous deletion of the NDP, MAOA, MAOB, and EFHC2 genes in a patient with Norrie disease, severe psychomotor retardation and myoclonic epilepsy. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007;143(9):916-20
- 74-Yang J, Xiao X, Li S, Mai G, Jia X, Wang P, et al. Severe exudative vitreoretinopathy as a common feature for CTNNB1, KIF11 and NDP variants plus sector degeneration for KIF11. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;235:178-87.
- 75- Ostergaard P, Simpson MA, Mendola A, Vasudevan P, Connell FC, van Impel A, et al. Mutations in KIF11 cause autosomal-dominant microcephaly variably associated with congenital lymphedema and chorioretinopathy. *The American Journal of Human Genetics*. 2012;90(2):356-62.
- 76- Sudnawa KK, Garber A, Cohen R, Calamia S, Kanner CH, Montes J, et al. Clinical phenotypic spectrum of CTNNB1 neurodevelopmental disorder. *Clinical Genetics*. 2024;105(5):523-32.
- 77- Zhuang W, Ye T, Wang W, Song W, Tan T. CTNNB1 in neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Psychiatry*. 2023;14:1143328.
- 78- Veeraval L, O'Leary CJ, Cooper HM. Adherens junctions: guardians of cortical development. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2020;8:6.
- 79- Andersen SR, Warburg M. Norrie's disease: congenital bilateral pseudotumor of the retina with recessive X-chromosomal inheritance; preliminary report. *Archives of ophthalmology*. 1961;66(5):614-8.
- 80- Saini J, Sharma A, Pillai P, Mohan K. Norries disease. *Indian journal of ophthalmology*. 1992;40(1):24-6.
- 81- Drenser KA, Fecko A, Dailey W, Trese MT. A characteristic phenotypic retinal appearance in Norrie disease. *Retina*. 2007;27(2):243-6.

- 82- van der Ende SR, Meyers BS, Capasso JE, Sasongko M, Yonekawa Y, Pihlblad M, et al. Severe familial exudative vitreoretinopathy, congenital hearing loss, and developmental delay in a child with biallelic variants in FZD4. *JAMA ophthalmology*. 2022;140(9):889-93.
- 83- Meyers BS, Capasso JE, Sasongko M, Levin AV. A syndrome of hearing loss and FEVR in a girl with biallelic FZD4 mutations. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus {JAAPOS}*. 2021;25(4):e24.
- 84- Yang H, Li S, Xiao X, Wang P, Guo X, Zhang Q. Identification of FZD4 and LRP5 mutations in 11 of 49 families with familial exudative vitreoretinopathy. *Molecular vision*. 2012;18:2438.
- 85- Benson WE. Familial exudative vitreoretinopathy. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1995;93:473.
- 86- Thanos A, Todorich B, Trese MT. A novel approach to understanding pathogenesis and treatment of capillary dropout in retinal vascular diseases. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2016;47(3):288-92.
- 87- Katagiri S, Yokoi T, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Characteristics of retinal breaks and surgical outcomes in rhegmatogenous retinal detachment in familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology Retina*. 2018;2(7):720-5.
- 88- Joshi MM, Ciaccia S, Trese MT, ANTONIO CAPONE J. Posterior hyaloid contracture in pediatric vitreoretinopathies. *Retina*. 2006;26(7):S38-S41.
- 89- Chang-Godinich A, Paysse EA, Coats DK, Holz ER. Familial exudative vitreoretinopathy mimicking persistent hyperplastic primary vitreous. *American journal of ophthalmology*. 1999;127(4):469-71.
- 90- Xia C-H, Liu H, Cheung D, Wang M, Cheng C, Du X, et al. A model for familial exudative vitreoretinopathy caused by LRP5 mutations. *Human molecular genetics*. 2008;17(11):1605-12.
- 91- Yamane T, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Surgical outcomes of progressive tractional retinal detachment associated with familial exudative vitreoretinopathy. *American journal of ophthalmology*. 2014;158(5):1049-55. e1.
- 92- Takahashi M, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Surgical treatments for fibrous tissue extending to the posterior retina in eyes with familial exudative vitreoretinopathy. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2018;62:63-7.

8. ÖZET

FAMİLİYAL EKSDATİF VİTREORETİNOPATİ'NİN UZUN DÖNEM SEYRİ VE PROGRESYONUNU BELİRLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Amaç: Çalışmamızda FEVR hastalarının demografik özelliklerini ve genetik mutasyonlarını belirlemek, belirlenen bu mutasyonlarla klinik özellikleri karşılaştırmak, hastalığın prognozunu belirleyebilmek için progresyon oranlarını ve risk faktörlerini belirlemek; uygulanan tedaviler ve cerrahilerin sonuçlarını ve buna etki eden faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: Hastaların kayıtlarından retrospektif olarak genetik mutasyonlar, nörogelişimsel bozukluk varlığı, klinik ve anjiografik özellikler incelendi. Evrede ilerleme, eksudasyonda veya vitreoretinal traksiyonda artış progresyon olarak belirlendi. Evre 5 total RD yerine “komplike RD” olarak yeniden tanımlandı ve Evre 5A YRD ile komplike olan FEVR, Evre 5B total lökokori ile birlikte olan TRD, evre 5C ise kırmızı ağırlı göz, neovasküler glokom ve fitizis bulbi ile komplike olan hastalık olarak alt gruplara ayrıldı. Progresyon gelişme oranı ve progresyon gelişimine etki eden faktörlerin analizleri yapıldı.

Bulgular: Ortalama başvuru yaşı 9.35 ± 13.05 (medyan 3), ortalama takip süresi 81 ± 46 ay olan 153 FEVR hastasının 301 gözü çalışmaya dahil edildi. Erken evrelerde hastalara sıklıkla tedavisiz takip ya da lazer fotokoagülasyon uygulanırken, ileri evrelerde cerrahi tedavi daha ön plandaydı. Cerrahi yapılan evre 3A 11 hastanın 7'sinde (%64), evre 3B 9 hastanın 5'inde (%56) görme düzeyinde artış sağlanırken, hastaların tamamında anatomik başarı sağlandı. Evre 4A 23 hastanın 16'sında (%70),

evre 4B 44 hastanın 26'sında (%59) görme düzeyinde artış sağlanırken evre 4A hastaların %91'i ve evre 4B hastaların %70'inde anatomik başarı sağlandı. Evre 5 hastaların %60'ında cerrahi başarı sağlandı. Hastaların %16'sinde NGB izlenirken bu hastalarda FEVR daha erken yaşta (1.6) ve daha şiddetli (%80) ortaya çıkmaktaydı. Genetik mutasyon analizi yapılan 104 hastamızda en sık LRP5 (%26) ve FZD4 (%10) mutasyonu izlendi. Genetik mutasyon pozitif olan hastaların aile üyelerinde FEVR daha sık (%48) görülmektedir. Hastaların %22'sinde takipte progresyon geliştiği görüldü. Progresyonu tahmin ettirebilecek bulgular incelendiğinde, eksudasyon, FV membran, vitreus hemorajisi ile FFA'da NV, LAPPEL ve telenjiektazi bulunan hastalarda hastalık progresyonun daha sık geliştiği izlendi. Vitreus hemorajisi varlığında risk 3.3 kat, Evre B olması durumunda risk 8.1 kat, anjiografide telenjiektazi olması durumunda progresyon gelişme riski 17.3 kat artmaktaydı. Evre 3B ve 4B cerrahi tedavi uygulanan hastalarda progresyon LFK'ya göre daha az (%60'a karşı %11, %82'ye karşı %39) gelişmişti.

Sonuç: FEVR hastalarının takibinde %22 civarında progresyon gelişmektedir. İleri evrelerde cerrahi tedavi progresyon gelişmesini önleme de LFK'ya göre daha etkilidir. NGB olan hastalarda hastalık daha şiddetlidir. Özellikle vitreus hemorajisi olan, evre B gözlerde ve telenjiektazik damar ağı bulunan hastalarda progresyona erken müdahale için yakın takip edilmelidir. Cerrahi başarı oranı erken evrelerde daha yüksek olmakla birlikte cerrahi evre 5 de dahi sonuç vermektedir.

Anahtar Kelimeler: FEVR, progresyon, genetik mutasyon, nörogelişimsel bozukluk

9. SUMMARY

LONG-TERM COURSE OF FAMILIAL EXUDATIVE VITREORETINOPATHY AND EXAMINATION OF FACTORS DETERMINING PROGRESSION

Purpose: In our study, we aimed to determine the demographic characteristics and genetic mutations of FEVR patients and compare them with clinical features, to determine progression rates and risk factors to understand the prognosis of the disease, and to determine the results of the treatments and surgeries applied and the factors affecting them.

Material and Method: The patient records were retrospectively reviewed for genetic mutations, presence of neurodevelopmental disorders, and clinical and angiographic features. Progression was defined as progression in stage, increased exudation, or vitreoretinal traction. Stage 5 was redefined as “complicated RD” instead of total RD, and was subdivided into Stage 5A as FEVR complicated by YRD, Stage 5B as TRD with total leukocoria, and Stage 5C as disease complicated by red painful eye, neovascular glaucoma, and phthisis bulbi. The rate of progression and the factors affecting the progression were analyzed.

Results: The study included 301 eyes of 153 FEVR patients with a mean age at presentation of 9.35 ± 13.05 (median 3) and a mean follow-up of 81 ± 46 months. In the early stages, patients were frequently followed up without treatment or with laser photocoagulation, while surgical treatment was more prominent in advanced stages. Visual acuity improved in 7 (64%) of 11 patients with stage 3A and 5 (56%) of 9 patients with stage 3B, and anatomical success was achieved in all patients. Visual

acuity improved in 16 (70%) of 23 patients with stage 4A and 26 (59%) of 44 patients with stage 4B, and anatomical success was achieved in 91% of patients with stage 4A and 70% of patients with stage 4B. Surgical success was achieved in 60% of patients with stage 5. While NGB was observed in 16% of the patients, FEVR occurred at an earlier age (1.6) and more severely (80%) in these patients. In our 104 patients who underwent genetic mutation analysis, the most common mutations were LRP5 (26%) and FZD4 (10%). FEVR is more common in family members of patients with positive genetic mutations (48%). Progression was observed in 22% of the patients during follow-up. When the findings that can predict progression were examined, it was observed that disease progression developed more frequently in patients with exudation, FV membrane, vitreous hemorrhage, and NV, LAPPEL and telangiectasia on FFA. The risk of developing progression increased by 3.3 times in the presence of vitreous hemorrhage, 8.1 times in the presence of Stage B, and 17.3 times in the presence of telangiectasia on angiography. Progression was less common in patients who underwent surgical treatment for Stage 3B and 4B compared to LFC (60% vs. 11%, 82% vs. 39%).

Conclusion: In the follow-up of FEVR patients, progression occurs in approximately 22%. Surgical treatment in advanced stages is more effective in preventing progression than LFC. The disease is more severe in patients with NGD. Especially in patients with vitreous hemorrhage, stage B eyes and patients with telangiectatic vascular network, close follow-up should be performed for early intervention in progression. Although the surgical success rate is higher in the early stages, surgery is effective even in stage 5.

Keywords: FEVR, progression, genetic mutation, neurodevelopmental disorder

10. ÖZGEÇMİŞ

Yayınları

1. Ozdemir Zeydanli E, Ozdek S, **Acar B**, Ozdemir HB, Aktas Z, Gurelik G, Atalay HT. Surgical outcomes of posterior persistent fetal vasculature syndrome: cases with tent-shaped and closed funnel-shaped retinal detachment. *Eye (Lond)*. 2022 Jun 23. doi: 10.1038/s41433-022-02140-0. Epub ahead of print. PMID: 35739244.
2. Ozdemir Zeydanli, E., Ozdek, S., **Acar, B.**, Ozdemir, H. B., & Atalay, H. T. (2023). Severe anterior persistent fetal vasculature: the role of anterior retinal elongation on prognosis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 261(10), 2795-2804.
3. Gurelik, Ihsan Gokhan, Huseyin Baran Ozdemir, and **Burak Acar**. "The effect of adjuvant Mitomycin C during vitrectomy on functional and anatomical

- outcomes in patients with severe diabetic tractional retinal detachment." *International Ophthalmology* 44.1 (2024): 210.
4. Şengül Özdek, Burak Acar, Ece Ozdemir Zeydanli. Ocular ischemic syndrome, In: Jay Chhablani, editör. *Retinal and Choroidal Vascular Diseases of the Eye*, Academic Press, 2024, Pages 217-226
 5. Ozmen, Mehmet Cuneyt, **Burak Acar**, and Betul Seher Uysal. "Wipe-Out following Gonioscopy-Assisted Transluminal Trabeculotomy combined with Phacoemulsification." *Journal of Glaucoma*: 10-1097.
 6. ÖZDEK, Şengül, and **Burak ACAR**. "Pediatrik Hastalarda Vitreoretinal Arayüz Sorunları." *Turkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics* 17.3 (2024): 108-116.
 7. Gürelik, İ. G., Özdemir, H. B., **Acar, A. B.**, & Aydın, B. (2024). Descemet's membrane transplantation for the treatment of recurrent high myopic macular hole associated with retinal detachment: Descemet's membrane for myopic macular hole. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 1-6.
 8. Shields, C. L., Medina, R., Evans, H., Valdes-Perez, N., Acar, A.B., Bansal, R., ... & Shields, J. A. (2022). High-Dose Intravitreal Topotecan for Recurrent Retinoblastoma, Subretinal Seeds, and Vitreous Seeds in 13 Consecutive Cases. *Retina*, 10-1097.