



Leukokoria sebagai Tanda Peringatan Penyakit Coats dan Gangguan Retina Lainnya

Carennia Paramita,¹ Dian Estu Yulia²

¹Residen Oftalmologi, ²Kepala Divisi Pediatri Oftalmologi, Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit Coats merupakan kondisi idiopatik yang ditandai oleh retinopati eksudatif non-herediter disebabkan oleh perkembangan vaskular retina yang tidak normal. Pasien sering datang dengan leukokoria, penurunan tajam penglihatan, dan strabismus. Beberapa ciri khas penyakit Coats antara lain telangiectasis, aneurisma, dan *exudative retinal detachment*. Ultrasonografi dan *computed tomography scan* dapat membantu deteksi massa dan kalsifikasi, yang berguna untuk menyingkirkan diagnosis banding retinoblastoma. Penyakit Coats memiliki 5 stadium, tidak jarang pasien baru berobat saat stadium lanjut atau sudah berkembang menjadi keganasan pada anak, yaitu retinoblastoma, sehingga pasien diarahkan untuk enukleasi.

Kata Kunci: E nukleasi, leukokoria, penyakit Coats, retinoblastoma, retinopati eksudatif.

ABSTRACT

Coats' disease is an idiopathic condition characterized by non-hereditary exudative retinopathy caused by abnormal retinal vascular development. Patients often present with signs such as leukocoria, significant vision loss, and strabismus. Some characteristic features include telangiectasia, aneurysms, and exudative retinal detachment. Ultrasonography and computed tomography scan can detect masses and calcifications, which are useful in ruling out differential diagnosis of retinoblastoma. Coats' disease has 5 stages, but it is not uncommon for patients to seek treatment in advanced stages or when it has progressed to a malignancy in children, such as retinoblastoma, therefore the patient will be referred for enucleation. **Carennia Paramita, Dian Estu Yulia. Leukocoria: A Warning Sign of Coats' Disease and Other Retinal Disorders.**

Keywords: Enucleation, leukocoria, Coats' disease, retinoblastoma, exudative retinopathy.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Penyakit Coats merupakan kondisi idiopatik yang ditandai oleh retinopati eksudatif non-herediter, bersifat asimetris, dan disebabkan oleh perkembangan vaskular retina yang abnormal.¹

Penyakit ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1908 oleh George Coats, seorang dokter mata dari Skotlandia, didefinisikan sebagai telangiectasis retina dan aneurisma disertai eksudat pada retina satu mata dengan predominansi kuat pada laki-laki.²

Berdasarkan studi Morris, *et al*, (2010) di Inggris, insiden penyakit Coats adalah 0,09 per 100.000 populasi.³ Penyakit ini dominan unilateral pada laki-laki usia muda dengan proporsi hingga 70%-80% kasus.^{4,5} Penyakit Coats sering ditemukan pada anak dengan

median usia 5 tahun (berkisar antara 1 bulan–63 tahun) tanpa kecenderungan ras tertentu.⁵

Penyebab penyakit Coats belum diketahui pasti, pada beberapa penelitian menemukan adanya delesi gen *norrie disease protein* (NDP) mengakibatkan rusaknya dinding mural sawar darah retina. Kelainan mikrovaskular pada pembuluh retina ini menimbulkan eksudat yang pada akhirnya dapat menyebabkan lepasnya retina.^{6,7}

Anamnesis terstruktur dan pemeriksaan fisik mata sangat diperlukan untuk diagnosis, mengingat gejalanya tidak khas dan dapat menyerupai diagnosis banding leukokoria lainnya seperti retinoblastoma. Manifestasi klinis penyakit Coats antara lain leukokoria, penurunan tajam penglihatan, dan strabismus.

Pada pemeriksaan oftalmologis serta pemeriksaan penunjang seperti angiografi fluoresens dapat ditemukan beberapa ciri khas Coats, yaitu telangiectasis, aneurisma, dan *exudative retinal detachment*. Ultrasonografi (USG) dan *computed tomography scan* (CT scan) turut membantu deteksi adanya massa dan kalsifikasi, yang berguna untuk menyingkirkan diagnosis banding retinoblastoma.⁸

Tata laksana penyakit Coats didasari pada *staging* Shields. *Stage* 1 dan 2 dapat ditatalaksana dengan fotokoagulasi laser dan *cryotherapy*, *stage* 3 dan 4 dapat dilakukan pembedahan vitreoretina, dan pada *stage* 5 yang disertai komplikasi dapat dipertimbangkan tindakan enukleasi.⁹

Alamat Korespondensi email: carennia.paramita@gmail.com

PEMBAHASAN

Embriologi Retina

Perkembangan retina terjadi sejak usia gestasi 8-12 minggu dan ditandai dengan diferensiasi sel ganglion, sehingga terbentuk membran limitans interna dan eksterna. Neuron retina berkembang dari invaginasi lapisan dalam cawan optik, sedangkan epitel berpigmen retina berasal dari lapisan luar. Perkembangan neural retina serta sel-sel di dalamnya diatur

oleh *neural retina leucine zipper* (Nrl), sebuah faktor transkripsi dari subfamili Maf yang berperan penting sebagai regulator intrinsik dari perkembangan fotoreseptor sel batang.¹⁰

Sistem pembuluh darah retina berkembang dengan pola konsentris, dimulai dari sisa aretri hyaloid, bagian tengah cawan optik, berlanjut hingga ke perifer. Sel endotel serta perkembangan pembuluh darah juga

mengikuti pola konsentris yang sama seperti perkembangan retina.¹¹

Anatomi dan Fisiologi Retina

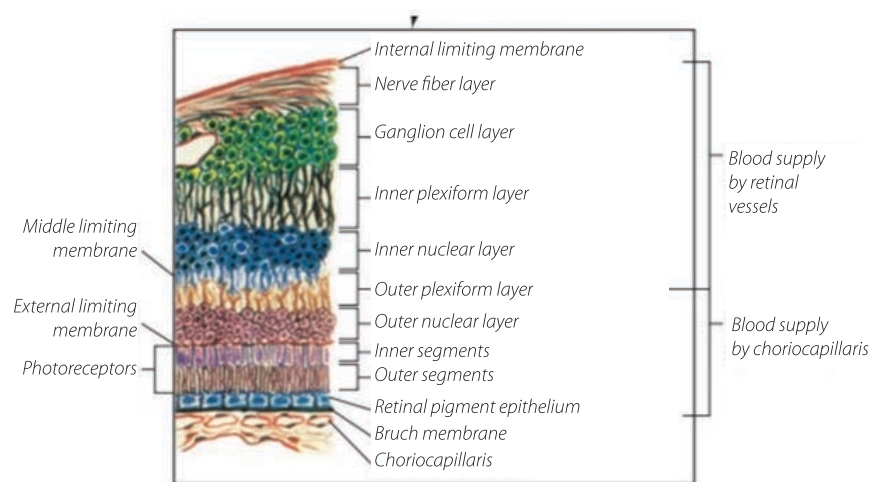
Retina merupakan struktur yang berada dan melapisi bagian posterior mata.^{8,12} Retina terdiri dari neuron sensorik, memiliki 10 lapisan utama yang nantinya akan menjadi tempat dimulainya jalur visual (**Gambar 1**).¹⁰

Sel retina dibagi menjadi 3 klasifikasi utama yaitu: sel neuron (fotoreseptor, horizontal, amakrin, sel ganglion); sel glial (sel Muller, astrosit, mikroglia); dan sel vaskular (sel endotel dan perisit). Retina menerima dua sistem vaskularisasi yaitu dari koriokapilaris di luar membran Bruch yang mensuplai sepertiga bagian luar retina serta cabang dari arteri retina sentralis yang memperdarahi dua pertiga bagian dalam retina (**Gambar 1**). Arteri retina sentralis masuk ke dalam mata dan terbagi menjadi 4 cabang yang masing-masing mensuplai darah ke 4 kuadran retina.¹¹

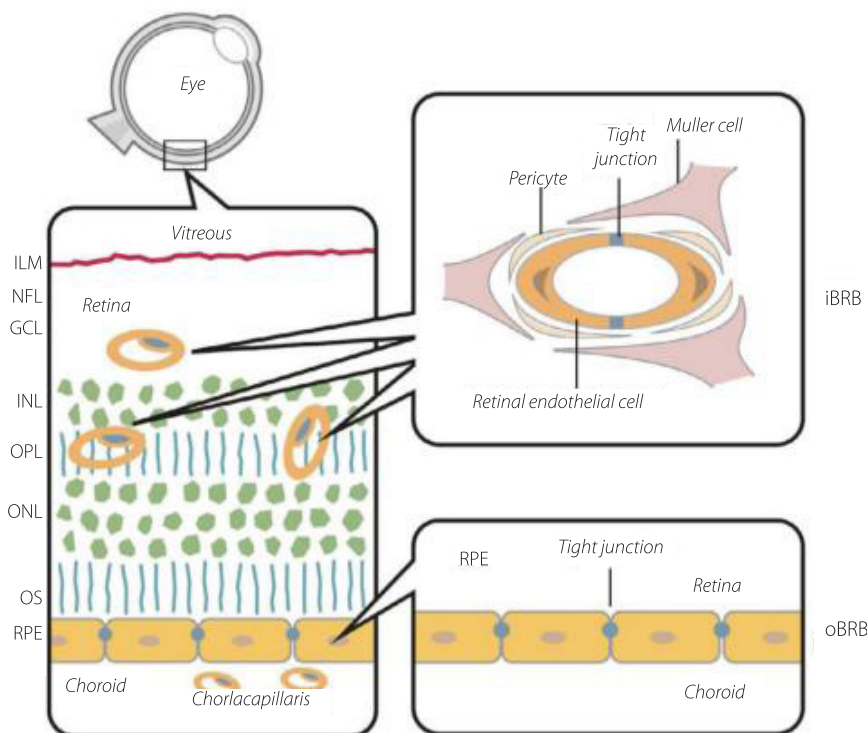
Retina merupakan struktur dengan tingkat metabolisme tinggi sehingga lingkungan retina secara ketat diregulasikan dan dipisahkan dari sirkulasi sistemik oleh *blood-retinal barrier* (BRB). BRB terdiri dari *outer* dan *inner* BRB (**Gambar 2**). *Outer* BRB terdiri dari koroid, membran Bruch, dan *retinal pigment epithelium* (RPE). Lapisan koroid dari bagian luar ke dalam terdiri dari suprakoroid, lapisan pembuluh darah berukuran sedang dan besar, dan koriokapilaris. Koriokapilaris memiliki fenestrasi dan secara aktif terlibat di dalam suplai nutrisi dan pembuangan materi sisa dari lapisan luar retina, termasuk RPE dan fotoreseptor.¹²

Beberapa molekul dan *growth factors*, misalnya *pigment epithelial cell derived factor* dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) disekresikan oleh RPE dan bertugas mempertahankan integritas struktur retina dan koriokapilaris. VEGF yang disekresikan di permukaan basolateral RPE menstabilisasi koriokapilaris dengan mencegah apoptosis dan menjaga fenestrasi dari sel-sel endotel.¹³

Sistem pertahanan retina yang kedua adalah *inner* BRB terdiri dari satu lapis endotel non-fenestrasi yang membentuk sambungan interseluler, perisit, dan sel glial (termasuk sel Muller, astrosit, dan mikroglia).¹⁰



Gambar 1. Penampang melintang 10 lapisan retina serta suplai perdarahan.¹⁰



Gambar 2. Diagram skematik *blood-retinal barrier* (BRB) yang terdiri dari *outer* BRB dan *inner* BRB.¹²

Keterangan: ILM: Inner limiting membrane; NFL: Nerve fiber layer; GCL: Ganglion cell layer; INL: Inner nuclear layer; OPL: Outer plexiform layer; ONL: Outer nuclear layer; OS: Outer segments; RPE: Retinal pigment epithelial; iBRB: inner blood-retina barrier; oBRB: outer blood-retina barrier.



Perisit retina berkontribusi dalam mempertahankan integritas keseluruhan dari *inner* BRB. Secara fisiologis, *barrier* ini tidak dapat ditembus oleh zat seperti *fluorescein*. Lamina basalis menutupi permukaan luar dari endotel dan dikelilingi oleh perisit (sel mural) yang bertugas menekan proliferasi endotel.¹³

Etiopatogenesis Penyakit Coats

Penyebab penyakit Coats belum diketahui pasti, mungkin ada hubungannya dengan kejadian mutasi gen tertentu seperti pada gen *norrie disease protein* (NDP). Black, *et al*, meneliti 9 mata yang dienukleasi dari pasien penyakit Coats, menemukan adanya mutasi genetik yang tidak ditemukan pada jaringan selain retina.¹⁴

Penemuan ini dapat mendukung hipotesis bahwa telangiectasis pada penyakit Coats bisa terjadi karena defisiensi *norrin* di tingkat sel yang bertanggung jawab terhadap perkembangan retina.¹⁴

Studi Clevers menyebutkan bahwa *norrin* adalah protein kecil yang memiliki motif *cysteine*, merupakan *ligand* dari sebuah reseptor LGR4, dan berguna untuk aktivasi sinyal *wingless-type integration site* (Wnt).¹⁵ Aktivasi sinyal Wnt dengan perbandingan

penempelan *norrin*:Frizzled-4/FZD4 ini menandakan dimulainya proses neurogenesis atau pembentukan unit neurovaskular retina. Protein *norrin*, sebuah *ligand* non-Wnt, disekresi oleh sel glia dan juga memiliki kemampuan untuk menempel di reseptor Wnt. Protein *norrin* bersama dengan FZD4 (yang diekspresikan oleh sel endotelium), LRP-5/6 (ko-reseptor di sel endotel), dan Tetraspanin 12 (Tspan 12) membentuk sebuah kompleks yang menginisiasi sinyal β -*catenin* (Gambar 3). Selanjutnya, sinyal ini menjadi awal dimulainya proses vaskularisasi retina selama masa perkembangan.¹⁵

Gen NDP memiliki tiga ekson; ekson kedua dan ketiga bertugas untuk mengkode protein asam amino 133 yang secara struktur menyerupai *transforming growth factor* β (TGF- β). Mutasi *missense* pada gen NDP mengakibatkan perubahan C $\rightarrow$ G pada posisi 704, menyebabkan pergantian asam amino *cysteine* menjadi *tryptophan*.¹⁴

Hal ini akan mengakibatkan defisiensi *norrin* sehingga jalur sinyal yang berhubungan dengan FZD 4, LRP5/6, Tspan12 menjadi tidak adekuat.¹⁶

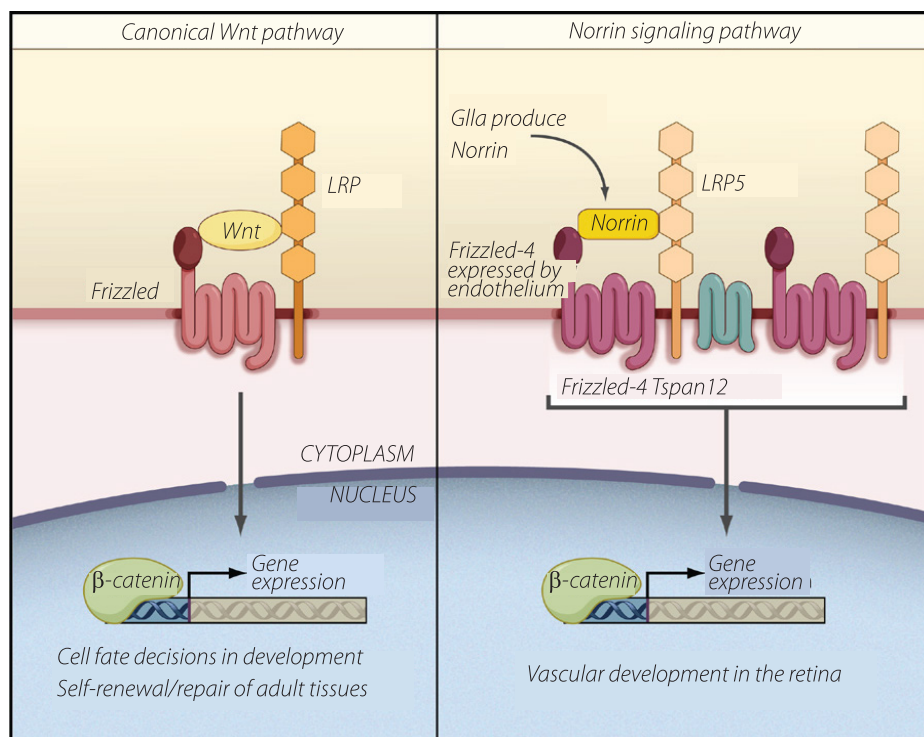
Pada akhirnya, stabilisasi β -*catenin* yang

tidak tercapai membuat vaskularisasi retina menjadi abnormal dan integritas BRB tidak dapat dipertahankan. Vaskularisasi retina abnormal menginisiasi kaskade sekunder seperti hipoksia dan peningkatan sekresi VEGF. Hal ini berujung pada terbentuknya eksudat subretina dan *exudative retinal detachment* (Gambar 4).¹²⁻¹⁸

Menurut Leary, *et al*, (2021)¹² penyakit Coats dikarakteristikan sebagai penyakit karena kerusakan *inner* BRB. Kelainan primer sistem vaskular retina menyebabkan hilangnya sebagian sel endotel dan perisit sebagai penyusun *inner* BRB mengakibatkan gangguan permeabilitas *inner* BRB. Sel endotel retina memiliki jarak interseluler terkecil dan serabut dengan sambungan erat jika dibandingkan dengan jaringan lain yang memiliki sel endotel. Secara fisiologis, *inner* BRB merupakan sistem pertahanan dengan selektivitas tinggi dan bertugas mengatur transpor molekul, ion, air, dan sel menuju ke retina dari sirkulasi sistemik. Peningkatan permeabilitas *inner* BRB menyebabkan tekanan hidrostatik pembuluh darah kapiler meningkat.

Pelebaran pembuluh darah retina dan eksudat retina akibat ekstrasvasi plasma dan akumulasi di dinding pembuluh darah dan lapisan retina menyebabkan terjadinya nekrosis dan kelainan bentuk pembuluh darah yang berbentuk seperti sosis (*sausage-like appearance*) pada penyakit Coats.^{13,17}

Kapiler yang tidak menerima perfusi dapat muncul sebagai telangiectasis di daerah perifer retina. Eksudat intraretina dan subretina dapat migrasi menuju ke makula mengakibatkan hilangnya penglihatan yang parah. Penyebab akumulasi eksudat di makula belum diketahui tetapi ada hipotesis bahwa pompa RPE daerah tersebut bekerja lebih aktif sehingga menarik cairan dan eksudat ke polus posterior. Eksudat yang terakumulasi pada penyakit Coats berkadar kolesterol dan protein tinggi. Keduanya terkonsentrasi di makula karena air secara bebas dikeluarkan oleh RPE. Konsentrasi kolesterol yang meningkat pada cairan subretina menjadi pembeda dengan cairan subretina akibat tipe *retinal detachment* yang lain. Kadar protein yang tinggi di dalam cairan subretina membuat cairan tersebut tergolong eksudat.¹⁸



Gambar 3. Jalur sinyal *norrin*/ β -*catenin* di retina.¹⁵



Pasien penyakit Coats dapat mengalami *retinal detachment* tipe eksudatif. Lepasnya retina biasanya dimulai dari daerah dengan telangiektasis, diikuti dengan daerah makula karena terdapat eksudat, dan pada akhirnya retina bisa lepas total. Pada kasus stadium lanjut dapat terjadi glaukoma sekunder akibat pergeseran lensa-iris ke depan atau terdapat neovaskularisasi sudut iridokornea.¹⁹

Penyakit Coats juga dapat terjadi pada usia dewasa dan disebut dengan *adult-onset Coats disease*. Penyebab mengapa penyakit ini baru terjadi pada saat usia dewasa tidak diketahui, diduga sudah ada kelainan genetik, namun progresivitas penyakit lambat sehingga baru muncul pada saat pasien dewasa.²⁰

Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Gejala klinis penyakit Coats bervariasi. Sebagian besar pasien atau orang tua pasien datang dengan keluhan berkurangnya tajam penglihatan, strabismus, dan leukokoria. Pada oftalmoskopi indirek dapat ditemukan telangiektasis dan dilatasi aneurisma pembuluh darah retina pada kuadran inferior dan temporal yang menimbulkan gambaran

bola bohlam (*light bulb appearance*).²¹ Sebagian besar bentuk aneurisma tersebut tergolong fusiform dibandingkan dengan sakular.²²

Dapat ditemukan juga aneurisma kecil multipel di pembuluh darah retina, eksudat berwarna kuning keputihan dan pendarahan di dekat atau di bagian temporal fovea, lepasnya retina, katarak, atau glaukoma yang disebabkan oleh penumpukan eksudat, serta dapat ditemukan adanya kapiler retina yang tidak mendapat perfusi.^{4,6,7}

Pada pasien anak, lepasnya retina yang disebabkan oleh eksudat dapat berupa bullosa, *immobile*, dan menyentuh bagian posterior dari kapsul lensa.⁵ Pasien dewasa dapat mengeluh adanya penurunan penglihatan yang disebabkan oleh adanya infiltrasi dari eksudat ke fovea atau edema makula.²⁰

Apabila terdapat eksudat posterior ke arah ekuator, dapat terbentuk telangiektasis dan mikroaneurisma. Jika kebocoran pembuluh retina tertahan pada bagian perifer, dapat

muncul eksudat makula. Dalam kasus yang lebih berat, dapat terjadi neovaskularisasi retina dan perdarahan vitreous. Penyakit Coats juga dapat ditandai dengan adanya xanthokoria yaitu reflek kuning keputihan.²³

Untuk menentukan derajat penyakit Coats, dapat digunakan kriteria Shields:²

- **Stage I:** telangiektasis retina saja
- **Stage II:** terdapat telangiektasis dan eksudat
 - **Stage II a:** eksudat ekstra fovea
 - **Stage II b:** eksudat melibatkan fovea makula
- **Stage III:** *exudative retinal detachment*
 - **Stage III a:** *subtotal detachment*
 - 1. Ekstra fovea
 - 2. Fovea
 - **Stage III b:** *total retinal detachment*
- **Stage IV:** *total retinal detachment* disertai glaukoma
- **Stage V:** *end-stage*

Diagnosis Banding

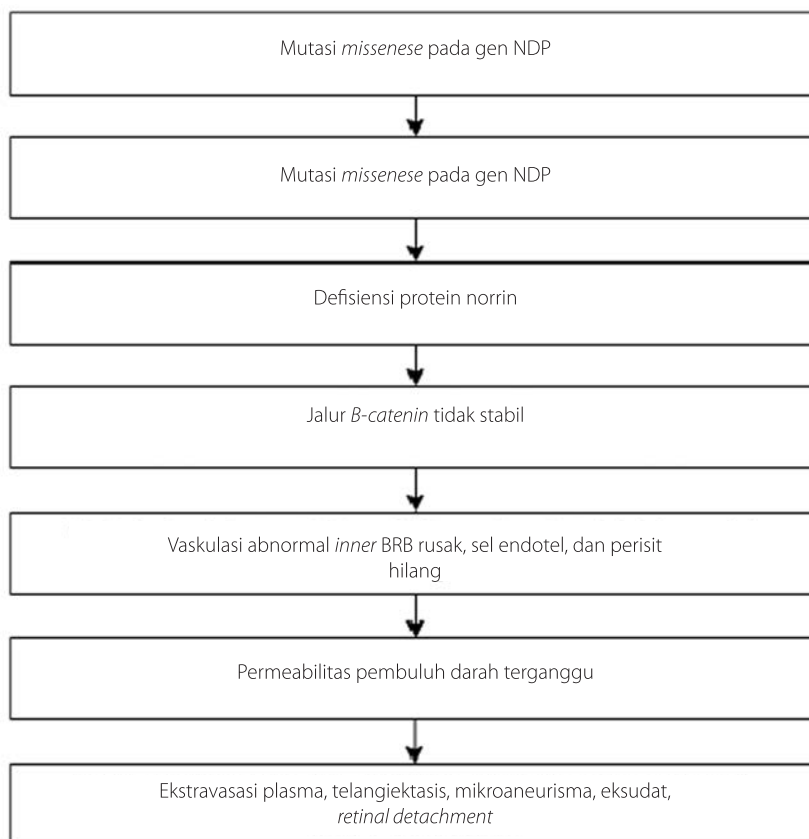
Penyebab paling penting yang harus dipikirkan sebagai diagnosis banding leukokoria adalah retinoblastoma, terlepas dari apakah unilateral atau bilateral, dan usia anak saat terdiagnosis.²⁴ Selain retinoblastoma, beberapa diagnosis banding perlu dipikirkan karena memiliki gejala yang mirip (Tabel).

Pemeriksaan Penunjang

Angiografi fluoresens (AF) berperan dalam penegakan diagnosis serta penilaian progresivitas penyakit. Telangiektasis menyebabkan hiperfluoresens, sedangkan kapiler yang tidak mendapat perfusi menyebabkan hipofluoresens.^{17,25,26} Pemeriksaan AF dapat mendeteksi kebocoran pembuluh darah sebagai sumber utama eksudat dan perdarahan, *light bulb aneurysm*, kapiler perifer tanpa perfusi, dan kebocoran perivaskular.¹⁷

Melalui pemeriksaan USG *B-scan*, gambaran tipikal penyakit Coats yaitu opasitas subretinal akibat kolesterosis dari eksudat serta gambaran lepasnya retina yang dapat tervisualisasi. Pada penyakit Coats, tidak ditemukan kalsium pada pemeriksaan USG; hal ini yang dapat membedakan penyakit Coats dari kasus retinoblastoma.^{8,17}

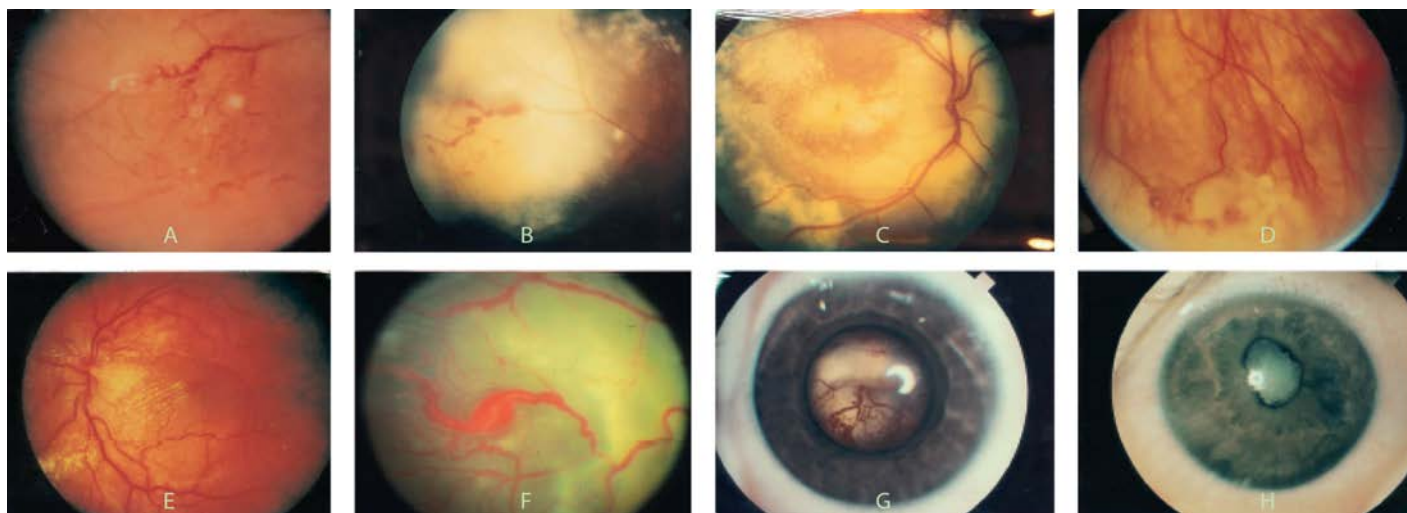
Pemeriksaan penunjang seperti *CT scan* berguna untuk menyingkirkan diagnosis



Gambar 4. Patogenesis penyakit Coats.¹²⁻¹⁸



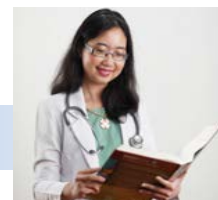
TINJAUAN PUSTAKA



Gambar 5. Gambaran *staging* penyakit Coats. A) *Stage 1*. Hanya terlihat telangiectasis retina, B) *Stage 2A* terlihat telangiectasis dan eksudat ekstrafoveal. Eksudat hanya di regio ekuator, tidak mengenai area fovea, C) *Stage 2B* sudah ada eksudat di fovea, D) *Stage 3A1*. Lepasnya retina subtotal pada regio inferior, E) *Stage 3A2*. Lepasnya retina subtotal yang sudah sampai ke fovea, F) *Stage 3B*. Lepasnya retina secara total, dapat terlihat telangiectasis tipikal disertai warna kuning-hijau pada cairan subretina, G) *Stage 4*. Lepasnya retina secara total di belakang lensa dan sudah menyebabkan glaukoma sekunder, H) *Stage 5*. Penyakit Coats dengan *advanced end stage* yang disertai inflamasi kronik, sinekia posterior dan katarak, terjadi secara sekunder akibat *long standing retinal detachment*.²¹

Tabel. Diagnosis banding dari penyakit Coats.²⁷⁻³⁰

Karakteristik	Penyakit Coats	Retinoblastoma	<i>Persistent Hyperplastic Primary Vitreous</i>	Retinopati Prematuritas Stadium IV-V
Faktor risiko	Genetik	■ Paparan zat karsinogenik selama kehamilan ■ Genetik (retinoblastoma yang diturunkan)	■ Berat badan lahir rendah ■ Usia kehamilan prematur	■ Berat badan lahir rendah ■ Usia kehamilan prematur ■ Riwayat suplementasi oksigen ■ Riwayat transfusi darah ■ Riwayat sepsis
Usia	6-8 tahun	1 tahun pertama (<i>heritable retinoblastoma</i>); antara 1-2 tahun (<i>non-heritable retinoblastoma</i>)	Neonatus, bayi prematur, dan anak <15 tahun dengan riwayat lahir prematur	Neonatus dan bayi
Jenis kelamin	Laki-laki pada 75%-85%	Laki-laki = perempuan	Laki-laki = perempuan	Laki-laki = perempuan
Pupil	Xanthokoria	Leukokoria	Leukokoria	Leukokoria
Lateralitas	Unilateral	Dapat bersifat unilateral atau bilateral	Unilateral	Bilateral
Fundus	■ Telangiectasis dan aneurisma fusiformis menyerupai <i>light bulb appearance</i> ■ Eksudat retina berwarna kuning dan deposit kolesterol ■ <i>Retinal detachment</i>	■ Massa ■ <i>Retinal detachment</i>	Normal	Pembuluh darah berkelok (<i>tortuous</i>)
USG	<i>Retinal detachment</i>	■ Massa ■ Kalsifikasi	Kekeruhan pada rongga intravitreal yang meluas dari bagian belakang lensa ke depan cakram optik	<i>Retinal detachment</i>
CT scan	Tidak ada massa dan kalsifikasi	■ Massa ■ Kalsifikasi	Tidak ada massa dan kalsifikasi	Tidak ada massa dan kalsifikasi



banding retinoblastoma; pada kasus retinoblastoma, dapat ditemukan massa padat dan kalsifikasi. Dua hal ini tidak ditemukan pada penyakit Coats.¹⁷

Tata Laksana Penyakit Coats

Penatalaksanaan penyakit Coats berdasarkan derajat keparahan penyakit. Penyakit Coats yang tergolong ringan (*stage 1, 2*) dapat ditatalaksana dengan fotokoagulasi laser atau *cryotherapy*. Fotokoagulasi laser dapat digunakan untuk kauterisasi pembuluh darah retina abnormal terutama di bagian posterior dari ekuator, dan hanya pada kasus tidak terdapat cairan subretina ataupun eksudat. Laser argon paling sering digunakan dan membutuhkan sekitar 2-3 sesi pengobatan dengan jarak 4-6 minggu untuk mendapatkan regresi adekuat.^{2,17,22} *Cryotherapy* efektif untuk menghilangkan pembuluh darah dan dapat digunakan dari bagian ekuator ke bagian ora serrata.⁴

Penyakit Coats stadium lanjut (*advanced disease* yaitu *stage 3, 4*) dapat diberi tata laksana pembedahan vitreoretina seperti *scleral buckle* dengan drainase cairan subretina dan *cryotherapy* pembuluh abnormal dengan tujuan menyambung retina kembali, vitrektomi, penggunaan gas, atau silikon intraokular.¹⁰ Selain dengan pembedahan, injeksi *corticosteroid* intravitreal, termasuk injeksi *triamcinolone* dan *dexamethasone* terbukti efektif mengurangi eksudat subretina dan edema makula.^{17,21,31} Terapi injeksi anti-VEGF seperti *bevacizumab* makin umum dilakukan untuk memperbaiki tajam penglihatan serta eksudat di retina.³² Namun, terapi ini bukan merupakan regimen definitif penyakit Coats.³²

Stadium akhir (*stage 5*) yang disertai dengan glaukoma neovaskularisasi atau nyeri pada mata yang mengalami kebutaan dapat dipertimbangkan untuk tindakan enukleasi.²⁶

Prognosis penglihatan jangka panjang untuk penyakit Coats kurang baik, terutama jika sudah ada eksudat yang melibatkan makula.³¹

SIMPULAN

Penyakit Coats merupakan penyakit yang progresif dan dapat mengakibatkan pelepasan retina dan kebutaan. Pada pasien yang sudah menyelesaikan pengobatan, rekurensi dapat terjadi sampai 5 tahun. Oleh karena itu, pasien direkomendasikan untuk dipantau perkembangannya setiap 6 bulan agar dapat diberikan pengobatan sebelum rekurensi berkembang menjadi lebih buruk. Identifikasi dini penyakit Coats sangat penting karena prognosis penglihatan bergantung pada stadium saat diagnosis. Orang tua sebaiknya membawa anaknya untuk skrining penglihatan dimulai sejak bayi hingga usia 30 bulan, dilanjutkan dengan pemeriksaan mata secara berkala.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hered R, Archer S, Braverman R, Khan A, Lee K, Lueder G, et al. Disorders of the retina and vitreous. Pediatric ophthalmology and strabismus basic and clinical science course. USA: American Academy of Ophthalmology; 2020. p. 358–60.
2. Yang X, Wang C, Su G. Recent advances in the diagnosis and treatment of Coats' disease. Int Ophthalmol. 2019;39(4):957–70. DOI: 10.1007/s10792-019-01095-8.
3. Morris B, Foot B, Mulvihill A. A population-based study of Coats disease in the United Kingdom I: Epidemiology and clinical features at diagnosis. Eye. 2010;24(12):1797–801. DOI: 10.1038/eye.2010.126.
4. Sen M, Shields CL, Honavar S, Shields J. Coats disease: An overview of classification, management and outcomes. Indian J Ophthalmol. 2019;67(6):763–71. DOI: 10.4103/ijo.IJO_841_19.
5. Kusaka S. Surgical management of Coats disease. Asia Pac J Ophthalmol. 2018;7(3):156–9. DOI: 10.22608/APO.201867.
6. Ong SS, Cummings TJ, Vajzovic L, Mruthyunjaya P, Toth CA. Comparison of optical coherence tomography with fundus photographs, fluorescein angiography, and histopathologic analysis in assessing Coats disease. JAMA Ophthalmol. 2019;137(2):176–83. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.5654.
7. Wright K, Strube Y. Pediatric ophthalmology for primary care. 4th Ed. USA: American Academy of Pediatrics; 2019. p. 301–3.
8. Jansen RW, de Bloeme CM, Brisse HJ, Galluzzi P, Cardoen L, Gorick S, et al. MR imaging features to differentiate retinoblastoma from Coats' disease and persistent fetal vasculature. Cancers (Basel). 2020 Dec 1;12(12):3592. DOI: 10.3390/cancers12123592.
9. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JJ, Wilson MW, Haik BG. Current management of Coats disease. Surv Ophthalmol. 2014;59(1):30–46. DOI: 10.1016/j.survophthal.2013.03.007.
10. Brar V, Law S, Lindsey J, Mackey D, Schultze R, Silverstein E, et al. The eye. Fundamentals and principles of ophthalmology. USA: American Academy of Ophthalmology; 2020. p. 85.
11. Brar V, Law S, Lindsey J, Mackey D, Schultze R, Silverstein E, et al. Ocular development. Fundamentals and principles of ophthalmology. USA: American Academy of Ophthalmology; 2020. p. 148–57.
12. Brar V, Law S, Lindsey J, Mackey D, Schultze R, Silverstein E, et al. Basic anatomy. Retina and vitreous. USA: American Academy of Ophthalmology; 2021. p. 16–7.
13. O'Leary F, Campbell M. The blood–retina barrier in health and disease. FEBS J. 2023;290(4):878–91. DOI: 10.1111/febs.16330.
14. Black GCM, Perveen R, Bonshek R, Cahill M, Clayton-Smith J, Lloyd IC, et al. Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene: A role for norrin in retinal angiogenesis. Hum Mol Genet. 1999;8(11):2031–5. DOI: 10.1093/hmg/8.11.2031.
15. Clevers H. Eyeing up new Wnt pathway players. 2009;139(2):227–9. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.027.
16. Wawrzynski J, Patel A, Badran A, Dowell I, Henderson R, Sowden JC. Spectrum of mutations in NDP resulting in ocular disease; A systematic review. Front Genet. 2022;13:884722. DOI: 10.3389/fgene.2022.884722.
17. Ghorbanian S, Jaulim A, Chatziralli IP. Diagnosis and treatment of Coats' disease: A review of the literature. Ophthalmologica 2012;227(4):175–82. DOI: 10.1159/000336906.



18. Hsu J, Forbes B, Maguire AM. Total exudative retinal detachment in Coats disease: Biochemical analysis of the subretinal exudate. *Am J Ophthalmol*. 2006;26(7):831–3. DOI: 10.1097/01.iae.0000244271.06266.7c.
19. Pomerleau D, Jumper J. Coats' disease: Diagnosis and management. Review of Ophthalmology [Internet]. 2009. Available from: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/coats-disease-diagnosis-and-management>.
20. Mandura RA, Alqahtani AS. Coats' disease diagnosed during adulthood. *Cureus* 2021;13(7):e16303. DOI: 10.7759/cureus.16303.
21. Shields CL, Udyaver S, Dalvin L, Lim LA, Atalay H, L Khoo C, et al. Coats disease in 351 eyes: Analysis of features and outcomes over 45 years (by decade) at a single center. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(6):772–83. DOI: 10.4103/ijo.IJO_449_19.
22. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H, Cater J. Classification and management of Coats disease: The 2000 proctor lecture. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):572–83. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)00896-0.
23. Shah R. The detection of Coat's disease at its early stage and management. *Adv Ophthalmol Vis Syst*. 2021;11(1):16–21. DOI: : 10.15406/aovs.2021.11.00402.
24. Cibis G, Tongue A, Stass-Isern M. Decision making in pediatric ophthalmology. 1993;289:280–1.
25. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: The 2000 Sanford Gifford memorial lecture. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):561–71. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00883-7.
26. Adriono GA, Nadhira AM, Mahfudz SR. Coats disease in adolescence and adulthood with preserved vision after laser photocoagulation monotherapy: Two case reports. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):1–6. DOI: 10.1186/s13256-022-03474-9.
27. American Cancer Society. Retinoblastoma causes, risk factors, and prevention risk factors for retinoblastoma [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/retinoblastoma/causes-risks-prevention.html>.
28. Wang J, Yan H, Du Z, Zhang J, Wang W, Guo C. Atypical anterior persistent hyperplastic primary vitreous: Report of a rare case. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):290. DOI: 10.1186/s12886-020-01539-1.
29. Yusuf IH, Kantibhai Patel C, Salmon JF. Unilateral persistent hyperplastic primary vitreous: Intensive management approach with excellent outcome beyond visual maturation. *BMJ Case Rep*. 2015;6:1–4. DOI: 10.1136/bcr-2014-206525.
30. Dickinson JL, Sale MM, Passmore A, Fitzgerald LM, Wheatley CM, Burdon KP, et al. Mutations in the NDP gene: Contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34(7):682–8. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2006.01314.x.
31. London N, Shields C, Haller J. Coats disease. In: Schachar A, editor. *Ryan's retina*. 6th Ed. USA: Elsevier; 2018. p. 3605–31.
32. Utami AN, Barliana J. Efficacy of intravitreal anti vascular endothelial growth factor injection compared to focal therapy in pediatric patients with Coats disease. *Ophthalmol Ina*. 2022;48(2):127–40. DOI: 10.35749/journal.v48i2.100602.