

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

COATS HASTALIĞINDA  
SUBFOVEAL NODÜL GELİŞİMİ:  
EVRELER, PROGNOZ VE TEDAVİSİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. MURAT YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. ŞENGÜL ÖZDEK

ANKARA/2022

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

COATS HASTALIĞINDA  
SUBFOVEAL NODÜL GELİŞİMİ:  
EVRELER, PROGNOZ VE TEDAVİSİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. MURAT YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. ŞENGÜL ÖZDEK

ANKARA/2022

## 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. Zeynep AKTAŞ, Prof. Dr. Celal Murat HASANRESİOĞLU, Doç. Dr. Mehmet Cüneyt ÖZMEN, Doç. Dr. Hatice Tuba ATALAY, Dr. Öğr. Üyesi Berçin TARLAN, Dr. Öğr. Üyesi Betül Seher UYSAL, ve Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Baran ÖZDEMİR'e,

Klinik ve özel hayatımda en başta dostlukları olmak üzere pek çok şey paylaştığım Dr. Kaan ÖZKAN ve Dr. Oğuzcan ESKALEN'e, 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 ve ablama,

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

Sonsuz teşekkürlerimle..

Dr. Murat YÜKSEL

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
RESİMLER .....	iv
TABLolar .....	v
GRAFİKLER .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
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. Klinik .....	7
2.4.1.Semptomlar .....	7
2.4.2. Bulgular.....	8
2.4.3. Evreleme .....	12
2.4.4.Görüntüleme.....	13
2.4.4.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) .....	14
2.4.4.2. Optik Koherens Tomografi (OKT) .....	15
2.4.4.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKT-A) .....	17
2.4.4.4. Ultrasonografi (USG).....	19
2.4.4.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT) .....	20
2.4.4.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	20
2.5. Ayırıcı Tanı .....	21
2.6. Tedavi.....	26
2.6.1. Vasküler Ablasyon .....	28
2.6.1.1. Lazer Fotokoagülasyon (LFK).....	28
2.6.1.2. Kriyoterapi .....	29
2.6.2. Adjuvan Tedaviler.....	30
2.6.2.1. İntravitreal AntiVEGF .....	30
2.6.2.2. İntravitreal Kortikosteroidler .....	33
2.6.3. Cerrahi Tedavi.....	34

2.6.4 Sonuçlar ve Prognoz .....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	39
3.1 Tedavi Yaklaşımı .....	50
3.2 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi .....	52
3.3 Etik Kurul.....	53
4. BULGULAR .....	54
5. TARTIŞMA .....	71
6. SONUÇ .....	88
7. KAYNAKÇA .....	91
8. ÖZET.....	100
9. SUMMARY .....	102
10. ÖZGEÇMİŞ .....	104

## RESİMLER

Resim 1: Coats hastalığında bazı ön segment bulguları.....	8
Resim 2: Coats hastalığında bazı arka segment bulguları.....	9
Resim 3: Coats hastalığında total eksudatif RD.....	10
Resim 4: Coats hastalığında maküler tutulum-subfoveal nodül görüntüleri.....	12
Resim 5: Coats hastalığında FFA bulguları. ....	15
Resim 6: Coats hastalığında bazı OKT bulguları.....	17
Resim 7: Coats hastalığı USG ve MRI Görüntüleri.....	19
Resim 8: Evre 3A2 Coats hastası ilk başvuru ve tedavi sonrası renkli fundus resimleri.....	34
Resim 9: Coats hastalarının cerrahi öncesi ve sonrası renkli fundus resimleri.....	37
Resim 10: Evre 0-Maküler Eksudasyon, Evre 1-Subfoveal Eksudasyon ve Evre-2 Paketlenme görüntüleri. ....	44
Resim 11: Evre 3-Subfoveal Nodül görüntüleri-1. ....	44
Resim 12: Evre 3-Subfoveal Nodül görüntüleri-2. ....	45
Resim 13: Evre 3-Subfoveal Nodül görüntüleri-3. ....	45
Resim 14: Evre 4-Subfoveal Fibrozis/Fibrotik Skar görüntüleri-1.....	46
Resim 15: Subfoveal nodülün vaskülarize olma sürecini gösteren bir olgu. ....	48
Resim 16: Evre 4-Subfoveal Fibrozis/Fibrotik skar görüntüleri-2. ....	48
Resim 17: Evre 2A Coats hastasının görüntüleri. ....	56
Resim 18:Evre 4-Subfoveal Fibrozis hastasının OKT-A ve FFA görüntüleri.....	61

## TABLULAR

Tablo 1. Coats Hastalık Evrelemesi .....	13
Tablo 2. Coats Hastalığı Ayırıcı Tanısı.....	21
Tablo 3. Coats hastalığı ve Retinoblastom Ayırıcı Tanısı .....	23
Tablo 4. Coats Hastalığına Temel Tedavi Yaklaşımı .....	28
Tablo 5. Coats Hastalığı Tedavisinde İV AntiVEGF Kullanılan Çalışmalar .....	33
Tablo 6. Coats Hastalığında Subfoveal Nodül Evrelemesi.....	41
Tablo 7: Hastaların Demografik ve Klinik özellikleri .....	54
Tablo 8: Hastalarda Subfoveal Nodül Prevalans Sonuçları.....	56
Tablo 9: İlk Başvuru Subfoveal Nodül Evresi Dağılımı.....	57
Tablo 10: Uzun Süreli Takiplerde Hastaların Subfoveal Nodül Evreleme Dağılımı. 57	
Tablo 11: Evrelere Göre Subfoveal Nodül Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri.....	59
Tablo 12: Subfoveal Nodüllerde Son Muayenede Özellikli Görüntüleme Bulguları 60	
Tablo 13. Subfoveal Nodül Hastalarının Final Klinik Sonuçları.....	62
Tablo 14. Hastaların Subfoveal Nodül Gelişme Süresine Göre Klinik Sonuçları .....	63
Tablo 15. Subfoveal Nodül Gelişimini Etkileme Potansiyeli Olan Önemli Parametreler İçin ROC Eğrisi .....	64
Tablo 16. Subfoveal Nodülün Erken Gelişimi İçin Prognostik Parametrelerin ‘Multivariate Logistic Regression’ Analizi .....	65
Tablo 17: Düşük ve Yüksek Final EİDGK Sahip Hastaların Klinik Sonuçları .....	67
Tablo 18: Vasküler Ablatif Tedavi Uygulamalarına (LFK+Kriyoterapi Vs LFK) Göre Hastaların Klinik Sonuçları.....	69
Tablo 19: İV AntiVEGF/Steroid Enjeksiyonu Uygulamalarına Göre Hastaların Klinik Sonuçları .....	70
Tablo 20: Maküler Eksudasyonların Tedavisi ile İlgili Çalışmalar .....	82

## GRAFİKLER

Grafik 1: İlk başvuruda hastaların başvuru şikayeti(A) ve Coats hastalık evrelemesi(B) dağılımı.....	54
Grafik 2: Uzun süreli takiplerde hastaların subfoveal nodül evreleme dağılımı .....	58
Grafik 3: Erken/Geç subfoveal nodül gelişen hastalara yıllık yapılan ortalama tedavi sayıları.....	64
Grafik 4: Düşük ve Yüksek Final EİDGK sahip hastaların yıllık yapılan ortalama tedavi sayıları (A), subfoveal nodül boyutları(B) ve periferik hastalık bulguları yayılımı(C).....	67

## KISALTMALAR

<b>AntiVEGF</b>	: Anti-Vasküler Growth Faktör
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>EİDGK</b>	: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
<b>ELM</b>	: Eksternal Limitan Membran
<b>ERM</b>	: Epiretinal Membran
<b>FAZ</b>	: Foveal Avasküler Zon
<b>FEVR</b>	: Familyal Eksudatif Vitreoretinopati
<b>FFA</b>	: Fundus Floresein Anjiyografi
<b>GİB</b>	: Göz İçi Basıncı
<b>IRVAN</b>	: İdiyopatik Retinal Vaskülit Anevrizma ve Nöroretinit
<b>İSYA</b>	: İndosiyanin Yeşil Anjiyografi
<b>İV</b>	: İntravitreal
<b>LFK</b>	: Lazer Fotokoagülasyon
<b>MNV</b>	: Maküler Neovaskülarizasyon
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NDP</b>	: Norrie Disease Protein
<b>NVG</b>	: Neovasküler Glokom
<b>OKT</b>	: Optik Koherens Tomografi
<b>OKT-A</b>	: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
<b>PFV</b>	: Persistan Fetal Vaskülatür
<b>PPV</b>	: Pars Plana Vitrektomi
<b>PVR</b>	: Proliferatif Vitreoretinopati

<b>RAP</b>	: Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon
<b>RB</b>	: Retinoblastom
<b>RD</b>	: Retina Dekolmanı
<b>RFF</b>	: Renkli Fundus Fotoğrafi
<b>ROP</b>	: Prematüre Retinopatisi (Retinopathy of Prematurity)
<b>RP</b>	: Retinitis Pigmentosa
<b>RPE</b>	: Retina Pigment Epiteli
<b>R-R</b>	: Retina-Retina
<b>TSDSD</b>	: Transskleral Diod Lazer Siklodestrüksiyon
<b>TSSD</b>	: Transskleral Subretinal Sıvı Drenajı
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
<b>VMA</b>	: Vitreomaküler Adezyon
<b>VMT</b>	: Vitreomaküler Traksiyon
<b>VPT</b>	: Vazoproliferatif Tümör

# 1. GİRİŞ

Coats hastalığı, ilk olarak 1908'de George Coats tarafından tanımlanan (1), sızıntıya neden olan anormal telenjiektazik damarlar, sub/intraretinal eksudasyon ve eksudatif retina dekolmanı (RD) ile karakterize retinal vasküler bir patolojidir. Sıklıkla erkeklerde ve neredeyse tamamına yakını tek taraflı olarak izlenmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu ilk dekatta tanı almaktadır (2).

Coats hastalığı; periferik telenjiektazik vasküler değişikliklerden total eksudatif RD'ye, neovasküler glokoma (NVG) ve fitizis bulbiye ilerleyebilen progresif bir hastalıktır. Hastalık klinik bulgularına göre evrelendirilmiştir (Tablo 1). Tedavide temel amaç; erken evre hastalıkta görmeyi, ileri evre hastalıkta globu korumaktır. Tedavinin ana hedefi tüm anormal sızıntı yapan damarların ablasyonudur. Telenjiektazik ve anevrizmal damarların yok edilmesi, eksudasyonun artmasını engelleyecek, mevcut eksudasyonun rezolüsyonunu tetikleyecek ve eksudatif dekolmanın gerilemesini sağlayacaktır.

Coats hastalığının insidansının düşük olması, hastalardaki büyük varyasyonlar ve tedavi ile ilgili yayınların çoğunun küçük vaka serilerinden oluşması nedeniyle standart bir tedavi algoritması yoktur. Günümüzde vasküler ablatif tedaviler, intravitreal (İV) kortikosteroidler ve Antivasküler endotelial growth faktörler (AntiVEGF) ile adjuvan tedaviler ve cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Erken evre hastalıkta foveanın eksudasyonunu önlemek için lazer fotokoagülasyon (LFK) ve kriyoterapi ile ablatif tedaviler yapılır. İleri hastalıkta yaygın subretinal eksudalar ve eksudatif RD etkin vasküler ablatif tedaviyi engellediği için cerrahi tedaviler tercih edilebilir. Cerrahide transkleral drenaj prosedürleri ve son zamanlarda pars plana vitrektomi (PPV) tercih edilmektedir (3). Adjuvan tedavilerin kullanımı son zamanlarda giderek artmaktadır. İV AntiVEGF tedaviler vasküler geçirgenliği azaltılarak diğer ablatif tedavilerin etkinliğini arttırabilir (4).

Coats hastalığında görsel sonuçları etkileyen faktörler araştırılmıştır. Hastalığın evresi, erken başvuru yaşı gibi durumların yanında foveal tutulum; görsel prognozda en etkili parametredir. Hastalık foveal tutulumu gerçekleşmeden önce teşhis edilir ve tedavi edilebilirse görme keskinliği seviyesi korunabilir. Ancak fovea tutulumu gerçekleşen hastalarda, başarılı tedavilerle hastalık progresyonu kontrol altına alınabilse dahi görme keskinliği sıklıkla 20/200'nin altında olmaktadır (5).

Subfoveal nodül terimi, Coats hastalarında fovea ve arka kutupta vasküler bileşenleri olan nodüller fibrotik eksudasyon kümesi şeklindeki lezyonu tanımlamak için kullanılmıştır (6). Bu lezyon zaman içerisinde subretinal tümsek (subretinal mound), gri nodül, maküler fibrozis, subfoveal fibrozis gibi isimler almıştır. Subfoveal nodül varlığı; Coats hastalığında kötü prognostik faktördür (6). Subfoveal nodülü olan hastaların hem başlangıç hem de etkili tedaviye rağmen sonuç görme keskinlikleri düşük bulunmuştur (7).

Coats hastalığında hastaları erken evrede yakalamak zordur. Hastalar çoğunlukla hastalığın semptomatik hale geldiği Evre 2-3'te başvurmakta ve tanı almaktadır. Subfoveal eksudasyon geliştiğinde ise etkin tedavilerle ile eksudasyon gerilemekte ancak subfoveal nodüller kalıcı olmaktadır. Bu durum da hastalarda kötü görsel sonuçlara yol açmaktadır.

Biz bu çalışmada Coats hastalarında subfoveal nodüllerin gelişim basamaklarını geriye dönük olarak incelemek ve ortaya koymak istedik. Hastalara uygulanan tedavilerle bu basamakların gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik. Bu sayede Coats hastalarında düşük sonuç görme keskinliğine neden olan en önemli parametrelerden subfoveal nodüllerin; gelecekte gelişimini engelleme amaçlı potansiyel tedavi yaklaşımlarına dair ipuçları elde etmek ve bu yaklaşımlara ışık tutmak istedik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Genel Bakış-Tarihçe

Coats hastalığı; sıklıkla erkeklerde tek taraflı olarak izlenen; retinal telenjiektazi, retinal anevrizma, intra- ve subretinal eksudasyon ve eksudatif RD ile seyreden retinal vasküler bir hastalıktır.

İlk olarak 1908 yılında İskoç oftalmolog George Coats tarafından tanımlanmıştır. George Coats, hastalığı fundusun bir kısmında geniş bir eksudasyon kitlesinin varlığı ile karakterize, bazen "çok tuhaf" vasküler hastalık formları ile birlikte görülen bir oftalmik bozukluk olarak ifade etti (1). Hastalığın yavaş ve sinsi bir başlangıç gösterdiğini, sıklıkla sağlıklı erkek çocukların bir gözünde izlendiğini gözlemledi. Mikroskopik olarak vasküler anomaliler, retinal kanamalar, kistik dejenerasyonlar ve subretinal fibroz değişiklikler mevcuttu. Hastalığın RD, katarakt, glokom ve fitizis bulbiye yol açtığını belirtti (1).

George Coats yeni tanımladığı bu hastalığı 3 gruba ayırdı (1);

Grup I, belirgin subretinal eksudasyon olup ve vasküler anormallikleri olmayanlar,

Grup II, subretinal eksudasyon retinal kanama ve vasküler anormallikler eşlik edenler,

Grup III, subretinal eksudasyon belirgin retinal arteriyovenöz malformasyonlar eşlik eden gözleri içeriyordu.

Daha sonra Eugon von Hippel Grup III'ün ayrı bir anjiyomatöz retina tablosunu temsil ettiğini gösterdi. Coats da ileriki zamanlarda retinal hemanjiyoplastom yada kapiller hemanjiyom olarak adlandırılan bu grubu sınıflamasından çıkardı (8). Theodor von Leber 1912 ve 1915'te Coats hastalığı ile benzer şekilde retinal telenjiektazik ve

anevrizmal damarların izlendiği ancak masif subretinal eksudasyonun görülmediği bir hastalık tanımlandı (9, 10). Bu tablo daha sonra ‘‘Leber’in multiple milier anevrizmaları’’ olarak isimlendirildi. Leber, bu hastalığın Coats hastalığının daha erken bir aşaması olduğunu düşündü. Reese, Leber’in tariflediği klinik görünüme sahip hastaların Coats hastalığı benzeri bir tabloya ilerlediğini gözlemledi ve iki hastalığın aynı klinik spektrumda değerlendirilmesi düşüncesini güçlendirdi (11). Günümüzde farklı görüşler olsa da Leber’in multipl milier anevrizmaları, Coats hastalığının daha erken ve hafif formu olarak değerlendirilmektedir (11, 12).

## **2.2. Epidemiyoloji**

Coats hastalığının insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. İnsidansı minimum 100.000 de %0.09 olarak belirtilmektedir(13). Erkekler kadınlardan 3 kat daha fazla etkilenmektedir(2). Hastaların %90’a yakınında unilateral tutulum izlenir (2). Hastaların yaklaşık üçte ikisi ilk dekada tanı almaktadır. Ancak birkaç aylıktan 80’li yaşlara kadar bildirilen olgular mevcuttur (2, 14). Başlangıç yaşı prognoz açısından önemlidir. Erken başlangıçlı çocuklarda hastalık; daha hızlı ve şiddetli ilerlemektedir. Dalvin ve ark. 3 yaş ve altındaki hastaların daha ileri hastalığa ve daha kötü görme keskinliğine sahip olduğunu göstermiştir (5). Haik’in çalışmasında ileri evre Coats hastalığı olan olguların %40’ı 2 yaş altında başvurmuştur (15). Coats hastalığında ırksal veya etnik yatkınlık gösterilememiştir (2). Hastalığı etkileyen çevresel bir faktör tanımlanmamıştır.

## **2.3. Etyoloji-Patogenez-Histopatoloji**

Coats Hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalıktaki vasküler değişikliklerin primer olduğu düşünülmektedir. George Coats da hastalıktaki vasküler değişikliklerin altta yatan patolojinin sonucu olduğunu öne sürmüştür (1). Yine Coats,

eksudasyon ve retinal hemorajileri sıklıkla birlikte gözlemediği için; eksudasyonların, bu retinal hemorajilerin organizasyonu yada rezorpsiyonunun bir sonucu olduğunu düşünmektedir (1). Histolojik çalışmalarda mononükleer hücre infiltrasyonlarının görülmesi; enfeksiyöz sebepler üzerinde durulmasına yol açmış ve bazı çalışmalarda toksoplasmadan şüphelenilmiştir (16). Ghassemi ve ark. hiperkoagülabilité, protozoa ve viral enfeksiyonların Coats hastalığı ile ilişkisini araştırmış; serum beta globülin seviyesi artışı dışında diğer durumlarla hastalık arasında anlamlı ilişkiye rastlamamıştır (17). İdrarda steroid metabolitlerinin atılımının artmasından yola çıkarak endokrin kaynaklı hipotezler ortaya atılmıştır (18). Enükle bir gözün retinasında T hücre ve makrofaj infiltrasyonunun gösterilmesi (19), retina ve koroidde kronik inflamasyon bulguları saptanması nedeniyle bazı çalışmalarla hastalığın inflamatuvar kaynaklı olabileceği görüşü savunulmuştur (20). Ancak antiinflamatuvar, antibiyotik ve hormon tedavilerinin başarısızlığı; etyolojide endokrin, enfeksiyöz ve inflamatuvar sebeplerden uzaklaştırmıştır (14, 16).

Coats hastalığı retinal mikrovaskülarizasyon anomalilerinden kaynaklanmaktadır (3). Ancak patogenezi çok sayıda çalışmaya rağmen hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Coats hastalığının patolojik gelişiminde 2 temel durum mevcuttur. İlk olarak endotel seviyesinde değişiklikler sonucu kan-retina bariyerinde meydana gelen hasar, damar duvarına plazma sızıntısına yol açar ve damar duvarında kalınlaşma, nekroz ve düzensizleşmelerle birlikte ‘‘sosis benzeri’’ görünümlü damarlar meydana gelir (21) (Resim 3A). İkinci olarak anormal perisitlerin varlığı, hasarlı endotel ile birlikte damarlarda boğumlanmaya, anevrizma oluşumuna ve telenjektaziye neden olur (22, 23). Bu anormal vasküler yapı; vasküler yatakta oklüzyonlara ve retinal iskemiye neden olabilir (24). Yine vasküler yatakta endotel ve perisitlerin kaybı, retina içine

lipidden zengin eksuda sızıntısına neden olur ve sonucunda retinada kalınlaşma, ödem, kist formasyonu ve RD meydana gelebilir (22, 25).

Coats hastalığının histopatolojik çalışmalarının çoğu, olası malignite nedeniyle enükleasyon yapılan gözlerin incelenmesine dayanmaktadır. Bu nedenle büllöz RD gibi ileri evre hastalık izlenen gözlerle ilgili veriler ön plandadır. Coats hastalığının histopatolojisi tipik olarak subretinal eksudasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu ve kolesterol kristallerinden oluşur. Subretinal eksudasyon lipidden zengin, visköz yapıda ve mikroskopik olarak köpüksü histiyositler (lipid içeren makrofajlar) ve kolesterol kristalleri içermektedir. Dış retinal tabakalar eksudasyon nedeniyle kalınlaşmıştır. Retina pigment epitelinde (RPE) fibröz displazi izlenebilir (3). Retinada çok sayıda büyük, dilate telenjektazik damarlar bulunmaktadır (26). Retinal damar bazal membranında periyodik asit-Schiff boyanan polisakkarit depozitler izlenmiştir (11, 21). Damar duvarında polisakkarit birikiminin, damar lümeninde atrezi ve oklüzyonlar sonucu vasküler ektazi ve kollateral oluşumuna neden olduğu görülmüştür (11). Neovaskülarizasyonlar ve perivasküler kılıflanmalar izlenebilen diğer vasküler anomalilerdir. İleri evre olgularda osseöz metaplazi sonucu kalsifikasyonlar meydana gelebilir ve bu durum ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde hastalığın retinoblastom (RB) ile karışmasına neden olabilir. Elektron mikroskopide de retinal vaskülarizasyonda belirgin değişiklikler izlenmiştir. Tripathi ve Ashton, özellikle retinanın kalınlaştığı alanlarda damar duvarlarında, bazal membran benzeri laminer fibröz yapıda kalınlaşmalar tespit etmiştir (27). Bazı damarlarda endotel ve perisitler izlenmezken, damar lümenlerinin bazı yerlerde tama yakın atrezilerle genişlemiş olduğunu gözlemişlerdir (27).

Bazı ailesel fenotipik geçişler, benzerlikler ve sendromik birliktelikler, Coats hastalığında genetik faktörlerin etkinliğini düşündürmüştür. Normal retinal

vaskülogenez için önemli olan norrie protein eksikliğine yol açan Norrie Disease Protein (NDP) gen mutasyonunun Coats hastalığına neden olabileceği düşünülmüştür. Black ve ark., unilateral Coats hastalığı olan bir annenin oğlunda Norrie hastalığı tespit etti ve her iki bireyin de NDP missense (yanlış anlamlı) mutasyonuna sahip olduğunu gösterdi (28). NDP geni nakavt farelerde de Coats hastalığına benzer retinal telenjiektaziler, ampul benzeri anevrizmalar gibi retinal vasküler değişiklikler izlenmiştir (29). Beyin ve retinada lokalize bir transmembran proteini olan crumbs homologue 1 (*CRB1*) proteini, Cremer ve ark. yaptığı çalışmada; retinitis pigmentosaya eşlik eden Coats benzeri eksudatif vaskülopatisi olan hastaların %55'inde mutant bulunmuştur (30). Ancak Hollander ve ark. bu mutasyonu klasik Coats hastalarında gözlememiştir (31). Saatçi ve ark. her iki gözde Coats benzeri vaskülopati bulguları olan bir kız hastada; Stargardt Hastalığı ile ilişkilendirilen oldukça büyük bir gen olan ABCA4 gen mutasyonu olduğunu, NDP gen mutasyonu olmadığını göstermişlerdir (32). Bu genler haricinde pantothenate kinase-associated neurodegeneration (*PANK2*), telomere maintenance component 1 (*CTCI*) gibi aday genler üzerinde çalışılmıştır (33). Ancak henüz hastalığın genetik altyapısını ortaya çıkaracak kesin kanıtlar elde edilememiştir. Bunun için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

## **2.4. Klinik**

### **2.4.1.Semptomlar**

Coats hastalığı genel olarak ağrısız bir durumdur. Hastalar çoğunlukla görme azalması, strabismus, lökokori/ksantokori ile başvurmaktadır. Hastaların bir kısmı asemptomatiktir ve hastalık rutin muayene sırasında tespit edilmektedir. Shields ve ark. 150 hastalık vaka analizinde; hastaların %43'ü görme azalması, %23'ü şaşılık, %20'si

lökokori/ksantokori (Resim 1A), %3'ü ağrı, %1'i heterokromi ve %1'i nistagmus ile başvururken, %8 hasta semptomsuz başvurmuştur (2).

#### 2.4.2. Bulgular

Ön segment yapıları özellikle erken evre hastalıkta normaldir. Korneal ödem, megalokornea, ön kamara kolesterolozisi (Resim 1B), sıg ön kamara, iris neovaskülarizasyonu görülebilir. İris neovaskülarizasyonuna bağlı heterokromi ortaya çıkabilir. Ön segment bulguları daha ileri evre hastalıkta ortaya çıkmaktadır ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (15, 34). Coats hastalığında ön kamarada ve ön vitreusta hücre reaksiyonu beklenmez. Bu durumda inflamatuvar etyolojiler araştırılmalıdır (33).

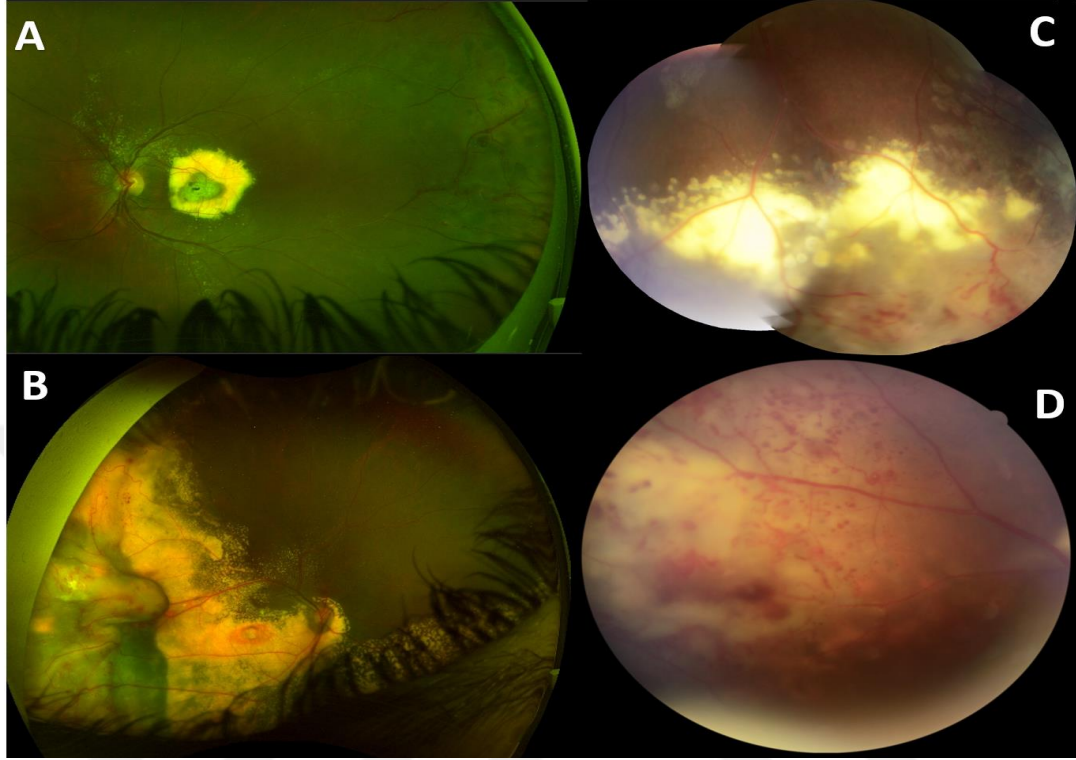


**Resim 1:** Coats hastalığında bazı ön segment bulguları.

*A) Ksantokori ve posterior sineşi. B) Ön kamara da kolesterolozis. C) Total eksudatif retina dekolmanı lens arkasında izleniyor.*

Coats hastalığı temel olarak arka segmentte retinal telenjiektaziler ve subretinal-intraretinal eksudalarla karakterize bir hastalıktır. Shields ve ark. 150 Coats hastasının klinik varyasyonlarını tanımladığı çalışmasında; hastaların

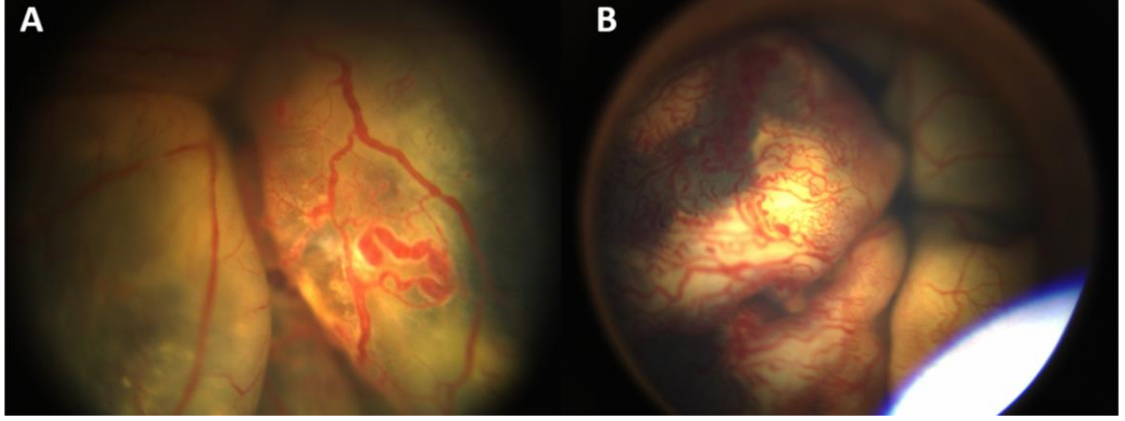
%100'ünde retinal telenjiektazi, %99'unda intraretinal eksudasyon, %81'inde eksudatif RD mevcuttur (2) (Resim 2).



**Resim 2:** Coats hastalığında bazı arka segment bulguları.

*A) Temporalde telenjiektazik damarlar ve belirgin foveal eksudasyon. B) Temporalde telenjiektazik damarlar, subretinal eksudasyon ve eksudatif RD. C-D) Telenjiektazik ve anevrizmal vasküler yapılarla birlikte subretinal eksudasyon.*

Hastalığın erken evrelerinde sıklıkla retina temporalinde ve midperifer yerleşimli telenjiektaziler ve vasküler değişiklikler izlenir (Resim 2 ve 3). Etkilenen damarlarda kıvrımlanma artışı, kılıflanma, anevrizmal dilatasyonlar, kapiller dropout ve zaman zaman neovaskülarizasyonlar gelişebilir (33). Anevrizmalar vasküler yatağın tüm kısımlarında ortaya çıkabilmekle beraber sıklıkla kapiller dropout bölgelerinin etrafında ve radial yerleşimli olarak gözlenir (35). Bu vasküler değişiklikler bazı hastalarda klinik olarak her zaman belirgin olmayabilir ya da eksudasyon gibi diğer baskın bulgular tarafından gölgelenebilir ancak histolojik olarak tüm vakalarda izlenmektedir (36).



**Resim 3:** Coats hastalığında total eksudatif RD.

*A) "Sosis benzeri damarlar" ile total eksudatif RD. B) Anevrizmal dilate ve telenjiektazik damarlar ile total eksudatif RD.*

Vasküler anomaliler retina ödemi ve sarı renkli lipid eksudalara neden olur. Eksudalar da en sık telenjiektazilerle benzer olarak makulanın temporalinde ve midperiferde oluşur (Resim 2). Subretinal sıvı ve eksudasyon arttıkça eksudatif dekolman meydana gelir (Resim 2B ve 3). Hastalığın vasküler ve eksudatif bileşenleri arttıkça meydana gelen eksudatif RD ilerleyip lens arkasında seçilebilecek duruma gelebilir (Resim 1C ve 3). Uzun süreli intraretinal ödem nedeniyle intraretinal makrokistler görülebilir.

Arka kutup ve makula, perifer retinadan daha az tutulmaktadır. Spitznas ve ark. 112 hastanın %50'den azında arka kutupta lipid birikimi gözlerken, maküler vasküler değişiklikler hastaların sadece %17'sinde mevcuttu (37). Shields ve ark. ise sadece %1 hastada maküler telenjiektazi gözlemledi (2). Maküler ödem ve eksudasyon, Coats hastalığında görme kaybının en sık nedenidir. Makula, maküler telenjiektazilerden eksudasyon sonucu ya da indirekt olarak periferik telenjiektazilerden sızıntı sonucu eksudasyonun makulada birikimi ile meydana gelmektedir (33). Shields ve ark., periferik eksudasyonun özellikle makulada birikmesini açıklayamadığını belirtmektedir (2). Foveal eksudasyon zamanla

retinanın tüm katlarını tutan lipid eksudasyonu, kristalin birikimi, glial kılıflanma ya da vasküler komponentlerin eşlik etmesi ile organize olup klinik olarak diskiform nodüller bir görünüm kazanabilir. Bu yapı tarihsel süreçte ‘‘subretinal tümsek (subretinal mound)’’, ‘‘gri nodül’’, ‘‘maküler fibrozis’’ ya da son zamanlarda ‘‘subfoveal nodül’’ olarak adlandırılmıştır (6) (Resim 4). Daruich ve ark. çalışmasında klinik olarak subfoveal nodülü; foveada sarı renkli eksudatif protruze sferoidal lezyon olarak tanımlamıştır (6) (Resim 4A-4B). Maküler fibrozis (maküler fibrotik skar) ise aynı çalışmada foveada subretinal gri-beyaz skar olarak tariflenmiştir (6) (Resim 4C). Bu konuda literatürde az sayıda çalışma mevcuttur ancak subfoveal nodül varlığı Coats hastalığının güncel evrelemesinde yerini almıştır. Subfoveal nodüllerin retina-retina (R-R) vasküler anastomozu sonucu oluştuğu ya da retinal anjiomatöz proliferasyon(RAP)-Tip III maküler neovaskülarizasyon (MNV) sonucu meydana geldiği görüşleri ortaya atılmıştır (6, 38) (Resim 4). Jumper ve ark. 47 hastanın %23’ünde maküler fibrozis gözlemiştir (39). Maküler fibrozisin lipid eksüda birikimine yanıt olarak neovaskülarizasyonun sonucu olduğunu, damarların retinanın içinde ve/veya altında gelişim gösterebildiğini belirtmiştir (39). Coats hastalığında çok rastlanmamakla beraber diğer eksudatif makülopatilerde de görülebildiği gibi yoğun lipid eksudasyon, vasküler-neovasküler olayları tetikleyebilmektedir (39). Bu yoğun eksudatif ve vasküler yapıda, zamanla ya da tedavi ile; uzun süren eksudasyonun sonucu ya da vasküler yapının regresyonu nedeniyle fibrozis meydana gelmektedir. Lezyonda hiperpigmentasyon varlığı fibrozis gelişiminin işareti olarak değerli görülmektedir (39). Coats hastalığında maküler tutulum her zaman kötü görsel prognoza yol açmaktadır.



**Resim 4:** Coats hastalığında maküler tutulum-subfoveal nodül görüntüleri.

*A) Foveada sarı renkli eksudatif protrüze sferoidal lezyon, subfoveal nodül. B) Subfoveal nodülde R-R vasküler anastomozu. C) Lezyon santralinde hiperpigmentasyonla subretinal gri-beyaz maküler fibrotik skar.*

Vitreus, hastalığın ileri evrelerine kadar korunmaktadır. Kanama, yoğun eksudasyon ve retinal yırtık gibi durumlar dışında şeffaf izlenmektedir. Epiretinal membran (ERM) sık görülmektedir (39, 40). Vitreoretinal traksiyon ve proliferatif vitreoretinopati (PVR) ise nadirdir (34). AntiVEGF tedavileri ve kriyoterapi periferik retinal fibroze yol açabilir (41).

Sekonder komplikasyonlar olarak iridosiklit, katarakt ve NVG görülebilir. Fitizis bulbiye neden olabilir.

### **2.4.3. Evreleme**

Coats hastalığı Shields ve ark. belirlediği kriterlere göre evrelendirilmektedir (34). Evre 1'de sadece retinal telenjiyektazi izlenirken Evre 2 hastalıkta retinal telenjiyektazi ve eksudasyonlar birlikte izlenmektedir. Evre 2 hastalık; retinal eksudasyonun yayılımına göre ekstrafoveal eksudasyon varlığı Evre 2A, foveal eksudasyon varlığı Evre 2B şeklinde ikiye ayrılmıştır. Ayrıca Daruich ve ark., evre 2B hastalığı subfoveal nodül yok ise Evre 2B1, subfoveal nodül var ise Evre2B2 olarak güncellenmesi önerisinde bulunmuştur (6). Evre 3 hastalıkta eksudatif RD

gözlenir; Evre 3A1 foveayı içermeyen subtotal eksudatif dekolman, Evre 3A2 foveayı da içine alan subtotal dekolmanı tanımlarken, Evre 3B’de total eksudatif RD mevcuttur. Evre 4’te total RD ile birlikte glokom izlenir. Evre 5 hastalık ciddi son evre hastalıktır. Güncel sınıflama aşağıdaki tabloda mevcuttur (Tablo 1);

**Tablo 1.** Coats Hastalık Evrelemesi (6)

<b>Evre 1</b>	Sadece Retinal Telenjiektazi
<b>Evre 2</b>	Retinal Telenjiektazi ve Eksudasyon
	<b>A. Ekstrafoveal Eksudasyon</b>
	<b>B. Foveal Eksudasyon</b>
	<b>1. Subfoveal Nodül (-)</b>
	<b>2. Subfoveal Nodül (+)</b>
<b>Evre 3</b>	Eksudatif Retina Dekolmanı
	<b>A. Subtotal Dekolman</b>
	<b>1. Ekstrafoveal</b>
	<b>2. Foveal</b>
	<b>B. Total Retina Dekolmanı</b>
<b>Evre 4</b>	Total Retina Dekolmanı ve Glokom
<b>Evre 5</b>	İleri Son Evre Hastalık

#### 2.4.4. Görüntüleme

Coats hastalığının tanısını yalnızca klinik muayene ile koymak mümkün olsa da, çoğu zaman hem ayırıcı tanı, hem tedaviyi planlamak hem de prognoz hakkında bilgi edinmek için yardımcı görüntüleme testleri kullanılır. Fundus floressein anjiyografi (FFA), USG, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılan yöntemlerdir. Optik koherens tomografi (OKT) ile hastalığın maküler tutulumuna dair bulgular elde edilir.

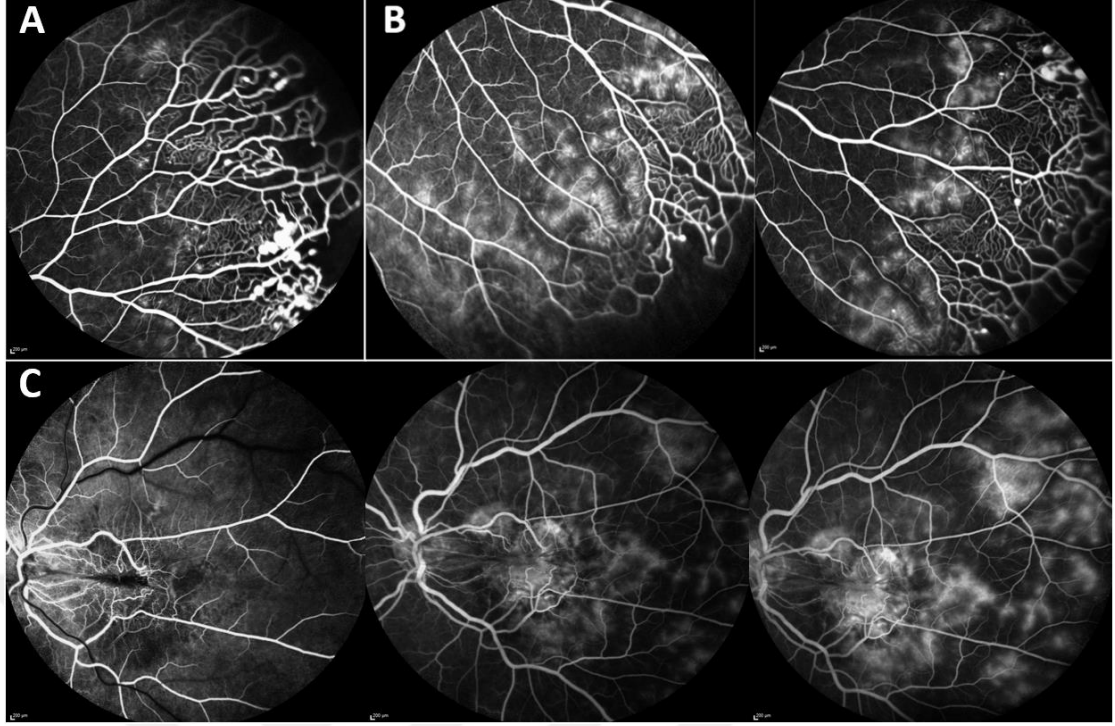
İndosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA) Coats hastalığında nadir kullanılan bir tekniktir, tümör veya koroid neovaskülarizasyonu gibi altta yatan başka bir koroidal hastalıktan şüphelenildiğinde yararlanılabilir (33).

#### 2.4.4.1. Fundus Floresein Anjiyografi (FFA)

FFA, Coats hastalığında hem tanıda hem de tedavinin belirlenmesinde yardımcıdır. FFA özellikle Evre 1 hastalıkta vasküler değişikliklerin erken tespitinde önemlidir. Vasküler lezyonların görüntülenmesini bozan yoğun eksudasyon varlığında tanı koydurucu bulgular anjiyografi ile tespit edilebilir. RetCam (Clarity Medical System, Pleasanton, ABD) ve ultra geniş görüntüleme (Optos Ultrageniş Retinal Görüntüleme Sistemi (OPTOS PLC, Dunfermline, İskoçya) gibi geniş alan anjiyografi imkanı veren sistemler ile perifer retinayı görüntülemek mümkündür. Bu sayede şüpheli vakaların tespiti yanında, hedefe yönelik lazer-kriyoterapi tedavileri yapabilmek ve hastalık prognozunu takip edebilmek kolaylaşmıştır.

Coats hastalığında floresein anjiyografide non-perfüze alanlar, erken hiperfloresansa neden olan telenjiektaziler, ampul şekilli (light bulb) anevrizmalar ve eksudasyona bağlı hiperfloresans izlenir (3). Vasküler sızıntı, vasküler tortuosite artışı ve eksudasyona bağlı blokaj diğer anjiyografi bulgularıdır (42) (Resim 5A-B).

Subfoveal nodüller (Resim 5C); anjiyonun erken fazında nodül alanında hipofloresans gösterirken, geç dönemde hipofloresan kalmaya devam eder ya da minimal sızıntı ile hiperfloresans gösterir (6). Maküler fibrozis geliştikten sonra ise lezyon; sıklıkla iyi sınırlı artan bir hiperfloresans şeklinde geç boyanma paterni ya da daha nadir olarak artan ve genişleyen bir hiperfloresans şeklinde sızıntı paterni gösterebilir (6). FFA ile subfoveal nodül/maküler fibrozisin R-R vasküler anastomozu, RAP-Tip III MNV, neovaskülarizasyon bulguları ile vasküler içerik özellikleri gösterdiği görüşü desteklenmiştir (6, 38, 39).



**Resim 5:** Coats hastalığında FFA bulguları.

*A) Ampul şeklinde anevrizmal dilate damarlar ve telenjektazik damarlar. B) Ampul şeklinde anevrizmal dilate damarlar ile birlikte sızıntı şeklinde hiperfloresan eksudasyonlar ve periferik non perfüze alanlar. C) Subfoveal nodül FFA aşamaları.*

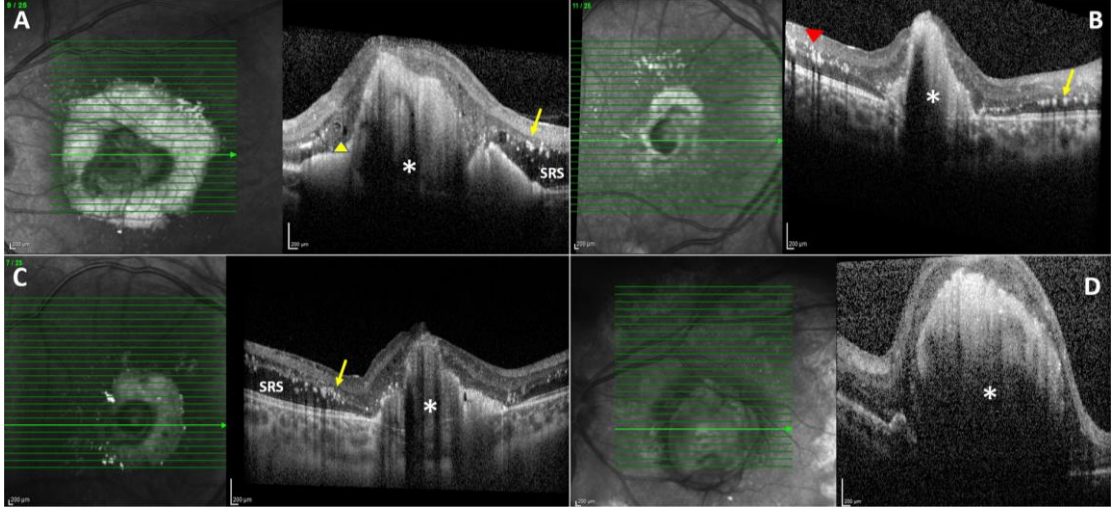
#### 2.4.4.2. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, Coats hastalığında maküler tutulumun değerlendirilmesinde faydalıdır. Coats hastalığında makulada; bazen klinik muayene ile de tespit edilemeyen intraretinal eksuda, subretinal sıvı gibi mikroyapısal değişiklikler OKT ile tespit edilebilir. OKT bulgularının hastalığın klinik evrelemesi ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (43). OKT’de tespit edilen mikroyapısal değişikliklerin klinik evrelemeye göre görme keskinliği ve prognozu hakkında daha net bilgiler verebileceği düşünülmektedir (43).

Coats hastalığında OKT’de; intraretinal-subretinal eksudalar, intraretinal-subretinal sıvı (ödem), foveal retinal kalınlık artışı, eksudatif makula dekolmanı,

vitreomakuler adezyon-traksiyon (VMA-VMT), ERM, maküler hole, elipsoid zon hasarı, eksternal limitan membran (ELM) defekti gibi dış retinal bozukluklar, subfoveal nodül/fibrozis ve maküler fibrozis gibi bulgular izlenebilir (3, 44) (Resim 6). OKT'de eksudalar; intraretinal ya da subretinal yerleşimli parlak hiperreflektif yapılar şeklinde görünür (7). İntraretinal sıvı (ödem) ise; intraretinal yerleşimli kistik hiporeflektif boşluklardır (7). ERM; foveal konturun bozulmasına ve retinal kalınlık artışına neden olabilen retina üzeri yerleşimli hiperreflektif bir zar olarak görünür. Dış retinal bozukluklar, retinanın alt yarısında izlenir. Retinanın iç tabakalarının anatomisi sağlıklıdır. Ancak ELM, elipsoid zon ve interdijitasyon zonda, RPE'de devamsızlık ve atrofi izlenir. Subfoveal nodül/fibrozis; subfoveal yerleşimli, belirgin sınırlı, etrafı intraretinal ve subretinal eksudalarla çevrili, altında gölgelenme etkisi gösteren hiperreflektif kompakt bir nodül şeklindedir (6, 43, 45). Nodül yapısının altında elipsoid ve interdijitasyon zonda atrofi vardır (7). Fibrozis belirginleştikçe nodül yapısının etrafındaki eksudasyon azalıyor olarak görünmektedir.

Subfoveal nodül/fibrozis varlığı ve ELM hasarı, elipsoid zon atrofisi gibi dış retinal bozukluklar; hem başlangıç ve hem de tedavi sonrası düşük görme keskinliği ile ilişkilidir (7). Subretinal sıvı, foveal kalınlık artışı ve intra ve subretinal eksudasyonlar ise tedavi naif hastada zayıf görme keskinliğine neden olurlar ancak tedavi sonrası bu bulgular geriler ve görme keskinliğinde iyileşme gözlenir (7).



**Resim 6:** Coats hastalığında bazı OKT bulguları.

*Sarı ok başı işareti → İntraretinal sıvı/ödem, Kırmızı ok başı işareti → İntraretinal eksuda, SRS → Subretinal sıvı, Sarı ok işareti → Subretinal eksuda, Yıldız işareti(\*) → Subfoveal nodül/fibrozis.*

#### 2.4.4.3. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKT-A)

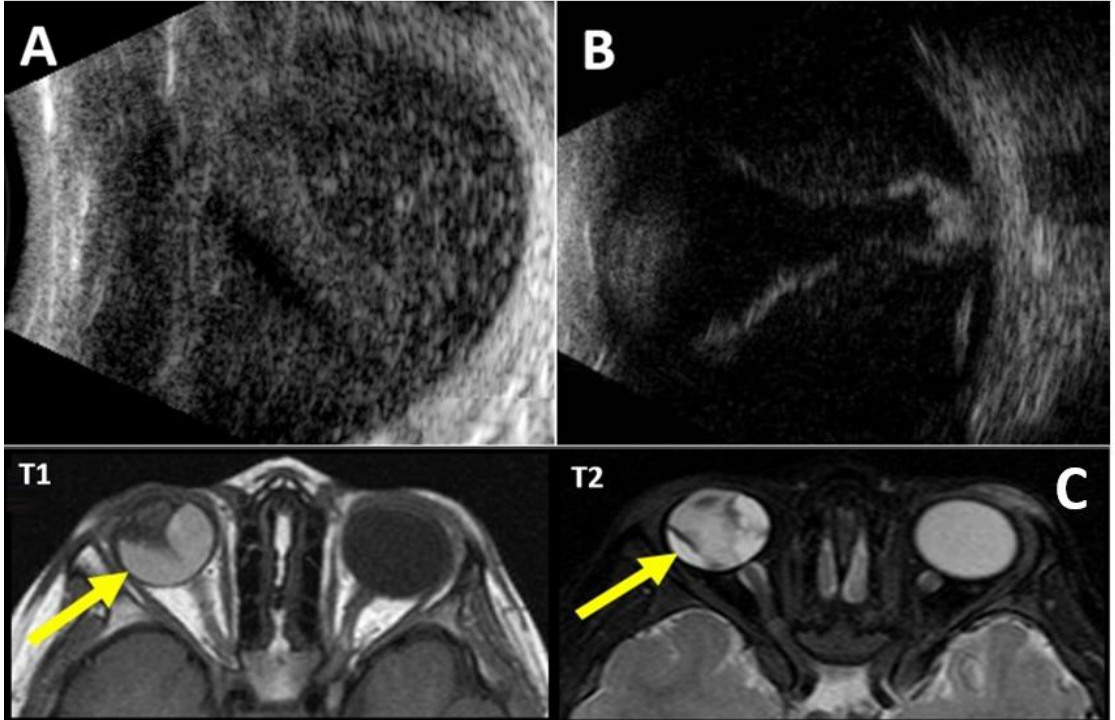
OKT-A, retina ve koroid vasküler ağının non-invaziv ve kontrast maddesiz, hızlı bir şekilde görüntülenmesini sağlayan kısmen yeni bir teknolojidir. OKT-A belirli bir alanda bir dizi tarama ile yansıyan OKT sinyal yoğunluğunu işlemekte, buradan eritrosit hareketi ve dolayısıyla da kan akımının görüntülenebilir hale gelmesini sağlamaktadır (46). OKT-A, hem derin hem yüzeysel retinal pleksusun hem de koryokapillarisin anjiyografik görüntülenmesine olanak sağlarken, FFA ile sadece yüzeysel retinal pleksus değerlendirilebilir. Coats hastalığında da hem yüzeysel hem de derin retinal pleksusta vasküler değişiklikler izlenmektedir (3). Non-invaziv bir tetkik olması özellikle pediatrik yaş grubunda sık görülen bu hastalık için cazibedidir. Ancak kooperasyonu kısıtlı olabilen bu grup hastalarda görme keskinliğinin de düşük olması; zayıf fiksasyona neden olabilmekte ve mevcut teknoloji ile hareket artefaktı gibi sorunlar oluşturmaktadır. Aynı zamanda Coats

hastalığı ile ilgili OKT-A çalışmaları şimdilik küçük vaka serileri ve vaka bildirimleri ile sınırlıdır. Teknolojinin geliştirilmesi ve çalışmaların artması ile birlikte Coats hastalarının değerlendirilmesinde faydası artacaktır.

Hautz ve ark. çalışmalarında FFA ve OKT ile birlikte OKT-A'nın Coats hastalarının tanı ve takibindeki yerini inceledi (47). OKT-A'nın tek başına FFA'nin yerini alamayacağını ancak hastaların takibinde faydalı olabileceğini belirtti. 4 unilateral tutulumlu Coats hastasının 8 gözü ile yapılan bir çalışmada; iç retinal vasküler yapıların foveal avasküler zona (FAZ) ile ilişkili olduğunu, bu hastalarda FAZ bulunmadığı gözlemlenmiştir (48). Ancak bu durum hastaların sağlıklı diğer gözlerinde de %50 oranda görülmüştür. Aynı zamanda bu durum başka çalışmalarda sağlıklı gözlerde ve farklı retinal hastalıklarda da izlenmiştir (46, 49). Bu yüzden koinsidental olabilir. Rabiolo ve ark., 11 hastanın 13 gözü ile yaptıkları çalışmada sağlıklı gözlerde ve maküler fibrozis izlenmeyen gözlerde FAZ'ı olağan şekilde gözlemlemiştir (46). Ancak maküler fibrozis olan gözlerde; makulada yüksek olasılıkla fibrotik bir neovasküler dokuyu ya da vaskülarize bir fibrotik dokuyu düşündüren kaba damarlar içeren vasküler ağ izlemiştir (46). Bu durum daha önce ortaya atılan maküler fibrozis-subfoveal nodüllerde vasküler yapı içeriğini, RAP ile ilgili hipotezleri desteklemektedir. Nitekim Chwieiczak ve ark. 3 hastada derin kapiller yapılara doğru ilerleyen RAP ile uyumlu yoğun vasküler ağ gözlemlemiştir (50). ISYA, Coats hastalığında rutin bir tetkik olmadığından bu lezyonların koroidal komponenti hakkında bilgi sahibi değiliz. OKT-A, artan çalışmalarla birlikte non-invaziv bir tetkik olarak bu konuda faydalı bir tetkik olabilir.

#### 2.4.4.4. Ultrasonografi (USG)

B-scan ultrasonografi; katarakt ve benzeri ortam opasite durumlarında ya da hastanın muayeneye uyumunun düşüklüğü nedeniyle arka segment muayenesinin yapılamadığı durumlarda faydalıdır. Hastalığın yayılımı hakkında fikir verir, retinoblastom gibi kitlesel lezyonların ayırıcı tanısına yardımcı olur. USG’de Coats hastalığının karakteristik bulguları; hiperreflektif eksuda kitleleri, optik sinir başı ile ilişik kısmen immobil seröz RD ve koroid kalınlaşması veya vitreoretinal traksiyon göstermeyen berrak subretinal boşluktur (15, 34) (Resim 7A-B). Kalsifikasyon varlığı malignite işareti olabilir.



**Resim 7:** Coats hastalığı USG ve MRI Görüntüleri.

A) USG'de hiperreflektif görünümlü eksudalar. B) USG'de Optik sinir başı ile ilişik eksudatif RD. C) MRI görüntülemede T1 ve T2 de Coats hastalığı görünümü.

#### **2.4.4.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Bilgisayarlı tomografi, MRG ile birlikte intraokuler ve orbital morfolojiyi radyolojik olarak görüntüleme imkanı sunar. İleri evre Coats hastalığı ile benzer klinik görünümüne neden olan özellikle retinoblastom gibi malignitelerden ayırt etmede fayda sağlar. BT, RB'de yaygın olan kalsifikasyonları, subretinal lezyon varlığını, kontrast artışı ile vaskülariteyi ve herhangi bir maligniteden metastaz gibi orbita veya intrakraniyal patolojileri gösterir (51). Bununla birlikte BT'nin kalsifikasyon göstermeyen RB vakalarını ayırt etmede faydalı olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Potter ve ark. MRG ile yaptıkları çalışmada retinoblastom hastalarının %46'sında kalsifikasyon olmadığını görmüşlerdir (52). Ayrıca Coats hastalığı gibi vasküler eksudatif retinopatilerde de osseöz metaplaziler sonucu kalsifikasyonlar meydana gelebilir (53, 54).

#### **2.4.4.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG, yüksek kontrast çözünürlüklü çok kesitli görüntüleme imkanı sağladığı ve dokuların ve lezyonların yapısı hakkında biyokimyasal ipuçları verdiği için kullanılır (55). Çocuklar iyonize radyasyona maruz kalmadığı için de tercih edilebilir. Kalsifikasyonun saptanmasında BT ve USG'ye göre daha başarısız bulunmuştur (15). Ancak lökokori ve göz içi kitle ile başvuran 28 hastada retinoblastomu; Coats hastalığı, toksakara ve persistan fetal vaskülatür (PFV) gibi hastalıklardan ayırt etmede güvenilir bir tetkik olduğu belirtilmiştir (56). Subretinal eksudasyon ve solid bir kitle arasındaki fark MRG'de daha net olduğu için; MRG RB ayırıcı tanısında BT'den üstündür (56). Coats hastalığında eksudasyon hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens iken (Resim 7C), retinoblastom ise T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens bir kitle

şeklinde izlenir (24). Ayrıca, solid kitlelerde gadolinyum kontrast ile Coats hastalığında görülmeyen sinyal artışı izlenir (57).

## 2.5. Ayırıcı Tanı

Coats hastalığı ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gereken çok sayıda hastalık vardır. Şaşılığa ve lökokoriye neden olan durumların yanında yaşamsal önemi bulunan tümörler ve bazı vasküler patolojiler Coats hastalığı tanısı konulurken akılda bulundurulmalıdır. Shields ve ark. 150 hasta ile yaptıkları çalışmada; Coats tanısı koydukları hastaların sadece %41'i Coats tanısıyla refere edilmişti (2). Bunun dışında hastaların %27'si(64 hasta) RB, %8'i (12 hasta) RD, % 4'ü (7 hasta) retinal hemoraji, % 3'ü (4 hasta) toksakara yanlış ön tanısı ile refere edilmişti (2). Coats hastalığının ayırıcı tanısı özellikle ileri evre hastalıkta zor olabilmektedir. Bir çalışmada Coats hastalığı tanısı histolojik olarak doğrulanmış 62 hastanın sadece %21'inde (13 hasta) klinik olarak ilk tanının Coats hastalığı olduğu belirtilmiştir (58).

Ön planda Coats hastalığı ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Coats Hastalığı Ayırıcı Tanısı

Retinoblastom
Kapiller-Kavernöz Hemanjiyom
Vazoproliferatif Tümör (VPT)
Familyal Eksudatif Vitreoretinopati (FEVR)
Prematüre Retinopatisi (ROP)
Norrie Hastalığı
Persistan Fetal Vaskülarite (PFV)
Retinitis Pigmentosa (RP)
İdiyopatik Retinal Vaskülitler (Eales, IRVAN vb.)

Ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken ilk ve en önemli hastalık; çocukluk çağı en sık primer intraokuler malignitesi olan RB'dir. Her iki hastalık da RD, yoğun subretinal eksudasyon ve anormal vaskülarizasyon triadına sahiptir. İki hastalık arasındaki ayırt edici özellikler hastalıkların erken evrelerinde açıkça izlenebilir ve ayırımı yapmak daha kolaydır. Ancak ileri evrelerde, tümörün subretinal alana doğru ilerlediği ve ciddi eksudatif RD'ye yol açtığı vakalarda ayırımı yapmak güçleşmektedir. Bu durumlarda BT ve MRG gibi radyolojik tetkikler tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir (52).

Coats hastalığı olan bir göze yanlış RB tanısı koymak; kısmen de olsa görme potansiyeli olan bir gözün enükleasyonuna neden olur. Bu durum yanlış RB tanısı ile enükleasyonun en sık sebebidir (15, 59). Ters durumda, RB olan bir göze yanlış Coats hastalığı tanısı koymak; hasta için gerekli lokal ve sistemik tedavinin gecikmesine yol açar. Bu hastalara yanlış Coats tanısı ile göz içi cerrahi yapılması; tümörün orbitaya yayılması ile ölümcül sonuçlara neden olabilir. İleri evre Coats hastalarında görme beklentisi oldukça düşük olduğu için, RB ile ayırımının yapılamadığı durumlarda gözü enükle etmek uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir (33).

RB'de ortalama tanı yaşı 18 ay olup Coats hastalığından daha erken yaşlarda görülmektedir. RB'de erkeklerde daha sık gördüğümüz Coats hastalığı gibi cinsiyet farklılığı yoktur ve yaklaşık %30 ile bilateral görülme olasılığı daha yüksektir (60). RB'de bazen aile öyküsü mevcuttur (60). Coats hastalığında pupil refleksi ksantokorik (sarı) iken RB'de lökokoriktir. RB'de lezyonlar gri beyaz renkli ve oldukça vasküler yapıdadır, subretinal eksudasyon sarı beyaz renklidir ve vitreusta tohumlar izlenir. Aynı zamanda USG'de sıklıkla kalsifikasyonlar izlenmektedir. Coats hastalığında ise vitreal tutulum ve kalsifikasyon beklenmezken subretinal sıvı sarı renktedir. USG'de

kitle görünümü izlenmez. İki hastalık arasındaki demografik ve klinik farklılıklar Tablo 3’te özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Coats hastalığı ve Retinoblastom Ayırıcı Tanısı

	<b>Coats Hastalığı</b>	<b>Retinoblastom</b>
<b>Demografik Özellikler</b>	E>K, Erken çocukluk dönemi, Unilateral	E:K, 1-2 yaş, Uni-Bilateral
<b>Pupil Reflesi</b>	Ksantokori	Lökokori
<b>Ön Kamara</b>	Kolesteroliz	Hipopyon
<b>Vitreus</b>	Tutulmuş yok	Vitreus tohumları(Endofitik olgularda)
<b>Subretinal Sıvı</b>	Sarı	Gri beyaz
<b>Retinal Damarlar</b>	İrregüler dilatasyon, telenjektazi (+)	Uniform dilatasyon, telenjektazi (-)
<b>USG</b>	Retina dekolmanı	Kalsifiye kitle
<b>FFA</b>	Periferik kapiller nonperfüze alanlar, arteriyovenöz anastomoz alanları	Tümör etrafında vasküler değişiklikler, tümörü besleyen damarlar

Kapiller ve kavernoöz hemanjiyomlar ve vazoproliferatif tümörler (VPT) Coats benzeri klinik tabloya neden olabilirler. Lezyonların karakteristik morfolojik görünümü ve belirgin eksudanın olmaması ayırt etmede yardımcı olmaktadır. Kapiller ve kavernoöz hemanjiyomlarda peripapiller yerleşim Coats hastalığına göre daha sık görülür (33).

Kapiller hemanjiyomlar belirgin besleyici arteriolu ve drenaj venülü olan sarı-kırmızı renkli iyi sınırlı oval lezyonlardır. FFA’da tipik fokal lezyon görünümü mevcuttur. Kapiller hemanjiyomların çapı arttıkça zayıf damar duvar yapısı sebebiyle intra ve subretinal eksudasyonlar meydana gelir ve bu ileri aşamalarda eksudatif RD’ye yol açar (61). Besleyici ve drene edici damar yapısı Coats ile ayırımında en önemli bulgudur. Tek lezyonu olan hastaların yaklaşık %50’si, multiple lezyonları olan hastaların tamamına yakını von Hippel-Lindau hastalığı ile ilişkilidir (62). Von Hippel-Lindau hastalığı; renal hücreli karsinom, feokrositoma, santral

sinir sistemi ve iç organ vasküler tümörleri ile karakterize, otozomal dominant kalımlı fakomatöz bir hastalıktır (63).

Kavernöz hemanjiyom nadir görülür. Perifer retinada üzüm salkımına benzer sakküler anevrizmaları ve yavaş kan akımı nedeniyle çöken eritrositler nedeniyle lezyon içinde oluşan sıvı seviyesi görünümü tipiktir (64).

VPT primer olabilmekte ya da retinitis pigmentosa (RP), intermediate üveitler yada travmaya sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir. Tek taraflı olması, temporal yerleşim, eksudasyon ve eksudatif RD gibi bulgular Coats hastalığı ile benzer klinik görünüme yol açabilmektedir (65). Primer VPT’de daha az olmakla birlikte besleyici ve drenaj damarlarının var olması ve vitreoretinal arayüz patolojilerinin eşlik etmesi Coats hastalığından ayırımında yardımcıdır (65). VPT, Coats hastalığına sekonder olarak da görülebilmektedir. VPT tedavisi Coats’a benzer ancak ek olarak fotodinamik tedavi, brakiterapi gibi tedaviler de faydalı bulunmuştur.

Bazı retina ve koroid tümörleri retinal eksudasyona ve seröz dekolmana yol açarak Coats hastalığı ile karışabilir. Koroid melanomları pigmente koroid kitlesi olarak izlenir ve sıklıkla eksuda ile ortaya çıkmaz. Ancak atipik prezentasyonda seröz RD’ye yol açan ve eksudasyonların izlendiği amelanotik melanomlar Coats hastalığına benzetilebilir (33).

Familiyal Eksudatif Vitreoretinopati(FEVR), çocukluk çağında ortaya çıkan, lökokori, periferik retinal vasküler anormalliklere ve eksudatif RD’ye yol açabilen özellikleri ile Coats hastalığı ile karışabilen bir hastalıktır. Coats’tan farklı olarak FEVR; tipik olarak bilateraldir ve cinsiyet eğilimi göstermez (33). FEVR otozomal dominant veya X’e bağlı resesif kalıtım gösterebilir. Bu yüzden FEVR’de sıklıkla ailede hastalık veya körlük öyküsü mevcuttur. Ayrıca FEVR’deki vasküler

değişiklikler vitreoretinal arayüzde izlenip vitreoretinal membranlara ve traksiyonel RD'ye yol açarken, Coats hastalığında bu değişiklikler intraretinaldır (66).

Periferik retinal vasküler anormallikler yol açan bir diğer durum olan prematüre retinopatisinde (ROP) erken doğum öyküsü ve bilateral tutulum mevcuttur. Yine vasküler değişiklikler vitreoretinal arayüzdedir.

Norrie hastalığı, NDP geninde mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan X'e bağlı resesif kalıtmı, hastalarda çocukluk döneminde sensörinöral işitme kaybı görülen ve mental retardasyonun izlendiği nadir görülen konjenital bir retinal disgenezidir. Hastalar tipik olarak doğuştan itibaren görme kaybına sahiptir. Aile öyküsü, bilateral görülmesi, eşlik eden sendromik özellikler ve "psödoglioma" olarak adlandırılan tipik gilotik retinal kitle görünümü Coats hastalığından ayırımında yardımcıdır.

Persistan Fetal Damar Sendromu (PFV); çocukluk çağı lökokeri nedenlerindedir ve Coats hastalığı ile karışabilmektedir. PFV tipik olarak ilerleyici özellikte değildir. Hastalarda katarakt Coats hastalığına göre daha erken ortaya çıkmakta ve mikroftalmi görülebilmektedir. Coats'tan farklı olarak retinada traksiyona neden olan persistan damar sistemi ve hyaloid kanal kalıntısı olan stalk yapısı klinik ve USG'de görülebilmektedir.

Retinitis pigmentosa (RP) hastalarının %4'ünde Coats benzeri klinik tablo görülebilir. Coats Like RP (Coats benzeri RP) olarak isimlendirilen bu durum sıklıkla bilateraldir ve tipik olarak öncesinde RP öyküsü olan hastalarda gözlenir. Tedavisi de Coats hastalığı standart tedavisi ile benzerdir (33).

Bazı retinal vaskülitler retinal kapiller non perfüzyon alanlarına, anevrizmal genişlemelere ve eksudasyona neden olup Coats hastalığını taklit edebilir. Örneğin Eales hastalığı, idiyopatik periferik retinal vaskülitir ve özellikle yetişkinlerde Coats

hastalığı ile karışabilir. Eales hastalığı sıklıkla bilateraldir, eksudasyon az görülür ve sıklıkla neovaskülarizasyon eşlik eder. İdiyopatik retinal vaskülit anevrizma ve nöroretinit (IRVAN), daha çok genç yaş grubunda ve bilateral görülür. Arteriyel anevrizmalar multiple, sıklıkla optik sinir üzerinde veya yakınındadır ve sıklıkla damarların terminal sonlanma noktalarından ziyade dallanma bölgelerinde yerleşir (67).

Coats hastalığı; tip 1 idiyopatik maküler telenjektazi klinik spektrumunda değerlendirilmektedir. Fovea temporalinde tek taraflı anevrizmal retinal dilatasyonlar şeklinde izlenir. Geniş alan FFA sistemleri ile birlikte bu hastalarda Coats hastalığına benzer periferel değişiklikler izlenmiş bu yüzden tip 1 maküler telenjektazinin Coats hastalığının hafif bir formu olabileceği düşünülmüştür (33).

Bunların dışında toksakariasis, hipertansif retinopati, arteriyel makroanevrizma, santral retinal ven ve retinal ven dal tıkanıklıkları Coats hastalığı ayırıcı tanısında düşünülebilir.

## **2.6. Tedavi**

Coats hastalığında hastalığın insidansının düşük olması, hastalardaki büyük varyasyonlar ve tedavi ile ilgili yayınların çoğunun küçük vaka serilerinden oluşması nedeniyle standart bir tedavi algoritması yoktur. Hastalığın ilk tedavileri altta yatan enfeksiyöz ve inflamatuvar hipotezler üzerinden kurgulanmıştı. Bu sebeple denenen antibiyotikler, antiinflamatuvar tedaviler ve vitaminler ile başarısız sonuçlar alındı (33, 63). İlk başarılı uygulamalar transskleral diatermi uygulaması ve radyasyon ile vasküler ablasyon ile sağlanmıştır (68).

Coats hastalığının progresif yapısı ve ciddi görme kaybına yol açabilmesi nedeniyle erken tedavi önerilmektedir. Tedavinin başlıca amacı intra ve subretinal

eksudasyonu kontrol altına almak için tüm patolojik damarların ve non-perfüze alanların yok edilerek hastalık progresyonunu önlemek, globu ve görmeyi korumaktır. Telenjiektazik ve anevrizmal damarların yok edilmesi, eksudasyonun artmasını engelleyecek, mevcut eksudasyonun rezolüsyonunu tetikleyecek ve eksudatif dekolmanın gerilemesini sağlayacaktır.

Coats hastalığı tedavisi hastalığın evresine göre şekillenir (3). Temel bir yaklaşım şeması Tablo 4'te özetlenmiştir. Sadece retinal telenjiektazi izlenen Evre 1 gözler ve görmeyi tehdit etmeyen eksudasyon izlenen Evre 2A gözler takip edilebilir. Ancak eksudasyon oluşma veya progrese olma riski nedeniyle sıklıkla LFK ile vasküler ablasyon tercih edilmektedir. Evre 2 ve Evre 3A hastalarda LFK veya kriyoterapi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. RD gelişen Evre 3A ve daha ileri hastalarda cerrahi tedaviler tercih edilmektedir. Cerrahide eksternal drenaj uygulamaları ve vitrektomi prosedürleri mevcuttur. Yoğun eksudasyon ve intra/subretinal sıvı izlenen hastalarda İV AntiVEGF ve kortikosteroid tedavileri hem tek başına hem de vasküler ablasyon yöntemleri ile kombine uygulanabilmektedir. Evre 4 hastalar için cerrahi planlanabilir ya da ağrılı göz durumunda enükleasyon düşünülebilir. Işığı görmeyen, asemptomatik, kozmetik olarak rahatsız etmeyen Evre 5 gözler tedavisiz takip edilebilir ya da yine ağrılı göze yol açmaları durumunda enükleasyon düşünülebilir.

**Tablo 4.** Coats Hastalığına Temel Tedavi Yaklaşımı

<b>Evre</b>	<b>Tedavi</b>
<b>Evre 1,2</b>	İzlem/ Lazer Fotokoagülasyon ya da Kriyoterapi
<b>Evre 3</b>	Lazer Fotokoagülasyon ya da Kriyoterapi Total RD durumunda eksternal drenaj faydalı olabilir
<b>Evre 4</b>	Eksternal drenaj, vitreoretinal cerrahi, glokom cerrahisi gerekebilir. Tedavisiz takip edilebilir. Ağrılı göz durumunda enükleasyon yapılabilir.
<b>Evre5 (İleri son evre), asemptomatik</b>	Takip
<b>Evre 5 (İleri son evre), ağrılı göz ile</b>	Enükleasyon
<b>Adjuvan tedaviler</b>	İntravitreal ya perioküler kortikosteroid, AntiVEGF

(Sen, Mrityika et al. "Coats disease: An overview of classification, management and outcomes." *Indian journal of ophthalmology* vol. 67,6 (2019): 763-771. 'dan esinlenilmiştir)

### **2.6.1. Vasküler Ablasyon**

#### **2.6.1.1. Lazer Fotokoagülasyon (LFK)**

Coats hastalığında LFK ile tedavi ilk kez 1960'lı yıllarda Meyer-Schwickerath tarafından tanımlanmış ve etkili bulunmuştur (69). LFK monokromatik ışık enerjisini ısı enerjisine dönüştürerek, hedef dokuda protein denatürasyonuna ve dokuda koagülasyona neden olur. Burada kromofor özellik gösteren hedef dokunun ışığı absorpsiyon kapasitesi, dokunun kromofor özelliği yanında uygulanan ışığın dalga boyuna da bağlıdır. Coats hastalığında vasküler ablasyon sağlamak için yeşil (532 nm)-sarı (577 nm) lazer ışığı kullanılmaktadır (70). Sıklıkla argon lazer kullanılır ancak diod lazer kullanılan ve başarılı sonuçlar sağlanan çalışmalar da mevcuttur (71).

Coats hastalığında LFK'nın amacı anormal vasküler yapıları; özellikle telenjiektazi ve anevrizmaları yok ederek eksudasyonu önlemektir. LFK ile tedavi; Evre 1, Evre 2 ve Evre 3A olup sınırlı eksudasyona sahip Coats hastalarında tercih

edilir (24). Yoğun eksudasyon ya da RD durumunda lazer enerjisi vasküler yapılara ulaşamayabileceği için kriyoterapi ya da cerrahi tedaviler önceliklidir. LFK, FFA rehberliğinde vasküler sızıntı alanları hedef alınarak selektif olarak yapılmaktadır. Nucci ve ark. selektif lazer fotokoagülasyon uyguladıkları hastalarda tedaviye olumlu yanıt almışlar (72). Levinson ve ark. 8'inde RD bulunan 17 gözü lazer fotokoagülasyon ile tedavi etmiş; ortalama 20.8 aylık takip ve 2.5 seans LFK uygulaması sonunda 16 gözde (%94) tam rezolusyon sağlamıştır (73).

LFK ile kan-retina bariyerinde geçici bir hasar oluşması sonucu hastalarda eksudasyon artışı izlenebilir. Artan eksudasyonun rezolusyonu için LFK seansları arasında 3 ay aralık verilmesi önerilmektedir (23). Retinanın 2 kadranından daha fazlasında vasküler patolojiler izlenmesi durumunda LFK tedavisinin etkinliğinin azalabildiği belirtilmiştir (33). Non-perfüze alanlara LFK'nın faydası tartışmalıdır ancak neovaskülarizasyon riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Başarılı tedavi sonucu 10 yıl içinde bile nöksler görülebilmektedir. Bu yüzden hastalar 6 aylık periyotlarla takip edilmelidir (63). İnflamasyon, koroid dekolmanı, eksudasyonda artma, ERM oluşumu, hemoraji ve RD gibi komplikasyonlar izlenebilir.

### **2.6.1.2. Kriyoterapi**

Kriyoterapi tek başına ya da LFK ile kombine olarak; özellikle yoğun subretinal eksudasyon ve RD nedeniyle LFK'nın etkisiz olduğu hastalarda kullanılır. Coats hastalığında etkili bir vasküler ablasyon yöntemidir (63). Literatürde %40'lara varan oranda primer tedavi olarak kullanıldığı durumlar mevcuttur (24). Budnig ve ark. kombine tedavinin tek başına kriyoterapiye faydası olmadığını göstermiştir (74). Bazı hastalarda etkin dondurma işlemi için subretinal sıvı drenajı gerekebilir.

Kriyoterapi; indirekt oftalmoskopi altında, retinada beyaz donma refleksi görünene kadar, ikili ya da üçlü dondurma-çözdürme tekniği ile uygulanır. LFK gibi tekrarlayan uygulamalar gerekebilir. Kan-retina bariyeri hasarına bağlı eksudasyonda artma meydana gelebilir. Bu yüzden benzer şekilde seanslar arasında 4-6 haftalık rezolusyon zamanı bırakılmalıdır. Yan etkileri en aza indirmek için 2 kadrandan fazla alanda uygulama uygun görülmemekte ve siliyer cisimden kaçınılması önerilmektedir (70). İleri evre hastalıkta 4 kadranda tedavi gerekebilir. Aynı alana kriyoterapi uygulanacaksa 3 ay aralık verilmelidir (34). Kriyoterapi; LFK'ya göre daha fazla inflamasyona yol açmaktadır. Posterior subkapsüler katarakt, PVR ve RD gibi komplikasyonlar izlenebilir.

## **2.6.2. Adjuvan Tedaviler**

### **2.6.2.1. İntravitreal AntiVEGF**

Coats hastalığı patogeneğinde vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) rolü araştırılmaktadır. Coats hastalarında intraokuler VEGF seviyeleri sağlıklı kontrol gözlere göre yüksek bulunmuştur (3, 41, 75). Bir çalışmada aközdeki VEGF seviyelerinin hastalığın evresi ile arttığı görülmüş, VEGF seviyelerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (76). He ve ark. çalışmasında Coats hastası 4 gözde ve yırtıklı RD izlenen 5 gözde VEGF düzeylerinin ortalama sırayla 2394.5 ve 15.3 pg/ml bulmuştur. Bir hastada tek bir İV bevacizumab enjeksiyonu ile VEGF konsantrasyonunda dramatik bir düşüş ölçmüştür (77).

İV AntiVEGF tedaviler son yıllarda Coats hastalarında kullanılmaya başlanmış; olgu bildirimlerinde ve küçük vaka serilerinde bazı olumsuz etkileri yanında faydalı sonuçları bildirilmiştir. AntiVEGF ile ilgili bildirimlerin çoğunda LFK, kriyoterapi ya da cerrahi tedaviye ek olarak adjuvan tedavi şeklinde

kullanılmaktadır. Giannakopoulo ve ark. İV AntiVEGF ile kapiller endotelde vasküler geçirgenliğini azaldığını, bunun LFK tedavisinin etkinliğini arttırdığını belirtmiştir (78). Ray ve ark. AntiVEGF ile kombine vasküler ablatif tedavi alan 10 hastayı sadece ablatif tedavi alan 10 hasta ile karşılaştırmış. Kombine tedavi ile tam rezolusyona kadar geçen sürede bir azalma olmadığını ve daha fazla tedavi gerektiğini bulmuştur. Ancak kombine tedavi ile tüm hastalarda tedavi başarısı sağlanırken; sadece ablatif tedavi alan grupta 2 hastada tedavi başarısızlığı mevcuttur (79). Coats hastalığı için AntiVEGF'lerin tek başına primer tedavide kullanımı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır (33). Literatürde AntiVEGF tedaviler ile makula ödemi ve eksudada gerileme, anormal damarlarda regresyon, görme keskinliğinde stabilizasyon ve iyileşmeler sağlandığı, NVG, fitizis bulbi gibi olumsuz durumların büyük ölçüde önlendiği bildirilmiştir (3, 23, 70).

Coats hastalığında İV AntiVEGF tedaviler ile vitreoretinal fibrozis ve devamında traksiyonel retina dekolmanı gelişebileceği düşünülmektedir. Bir olgu bildiriminde İV bevacizumab enjeksiyonu yapılan bir hastada hızlı ERM gelişimi izlenmiştir (80). Ramasubramanian ve Shields; ortalama 5 ay takip ettikleri ablatif tedavi ile birlikte ortalama 1.75 İV bevacizumab enjeksiyonu yaptıkları 8 gözün 4'ünde vitreoretinal fibrozis geliştiğini bildirmiş. Bu hastaların 3'ü traksiyonel RD'ye ilerlemiştir (41). Villegas ve ark. eksudatif RD ile başvuran 24 hastada tekrarlayan LFK ve İV bevacizumab enjeksiyonları ile iyi sonuçlar elde etmiş. Hiçbir hastada dekolmanda progresyon, NVG ve fitizis meydana gelmemiştir (81). Li ve ark. ablatif tedaviler ile kombine İV ranibizumab enjeksiyonu uyguladığı 17 Evre 3 Coats hastasının tümünde farklı derecelerde subretinal sıvı absorpsiyonu ve anormal damarlarda regresyon sağlandığını ve görmede iyileşme olduğunu belirtmiştir (82). Park ve ark. erişkin başlangıçlı Coats hastası 13 gözde İV bevacizumab ile kombine

lazer tedavisi uygulamış ve bu hastalık grubunda etkili bir tedavi olduğunu bulmuşlar (83). Gaillard ve ark. kriyoterapi ve LFK ile kombine İV ranibizumab enjeksiyonu uyguladıkları Evre 3B ve Evre 4 Coats hastası 9 gözün 8'inde 50 ay sonunda anatomik başarı sağlamıştır. 5 gözde fibrotik vitreoretinopati gelişmiş, 1 göz RD sonrasında fitizise gitmiştir (84). Shieh ve ark, bevacizumab ve LFK'ya yanıt alamadığı dirençli makula ödemi olan hastasında bir başka AntiVEGF ajan aflibercept ile olumlu sonuç aldığını bildirmiştir (85). Yang ve ark. da yine ablatif tedaviler ile kombine İV ranibizumab tedavisi uyguladıkları 17 Evre 3A-3B hastayla yaptıkları çalışmada; ranibizumabın ödem, eksudasyon ve telenjiektazilerde azalma sağlayan etkili ve güvenli bir ajan olduğunu belirtmiştir (86). Coats hastalığında İV AntiVEGF'lerin kullanımı ile ilgili bugüne kadar yayınlanmış bazı çalışmalar Tablo 5'te özetlenmiştir.

Son olarak İV AntiVEGF ajanlar Coats tanısından emin olunan, RB dışlanmış hastalarda kullanılmalıdır. Aksi durumunda olası RB vakalarında intravitreal enjeksiyonların, ekstraokuler tohumlanmaya neden olabileceğine dikkat çekmek gerekir (24, 87).

**Tablo 5.** Coats Hastalığı Tedavisinde İV AntiVEGF Kullanılan Çalışmalar

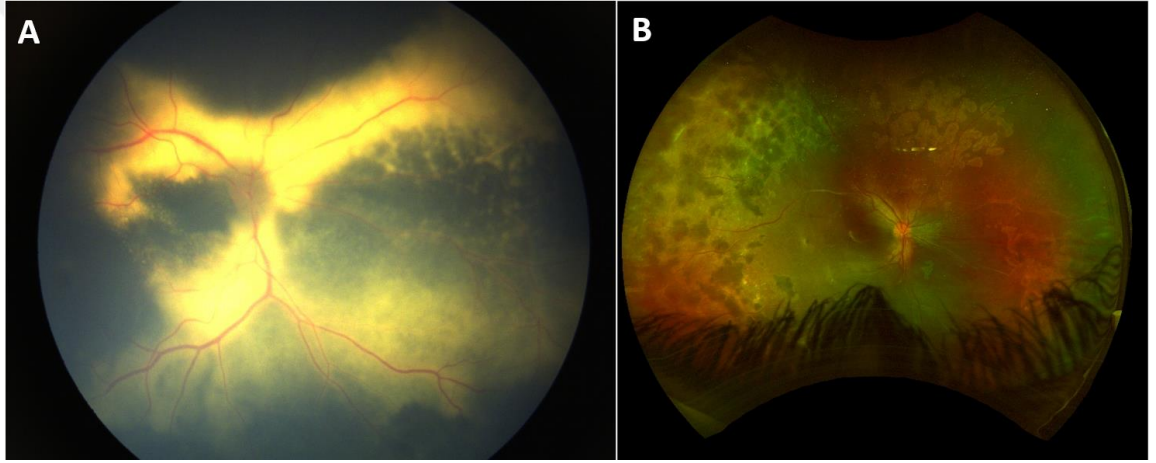
Yazar	Yıl	Hasta Sayısı	Hastalık Evresi	Tedavi	Takip (Ay)	Sonuçlar
Ramasubramanian(41)	2012	8	2-3B	İVB(8), Kriyo(8), LFK(4)	8.5	-Eksudasyonda azalma, -Vitreoretinal fibrois(4) -RD(4)
Ray(79)	2012	20	2B-3B	İVB+LFK/ kriyo(10) & LFK/Kriyo(10)	9	-IVB grubunda rezolusyon için daha fazla süre gerekti. -Kontrol grubunda 2 hastada tedavi başarısız
Zheng(4)	2013	19	2-3B	İVB	9.8	-Pediatrik grupta GK↑ SRS ve eksuda rezolusyonu %100 -Yetişkinde GK'de anlamlı değişiklik yok. SRS ve eksuda rezolusyonu %100
Gaillard(84)	2014	9	3B-4	İVR, LFK, Kriyo	50	-8/9 Anatomik başarı
Villegas(81)	2014	24	İleri evre	İVB+LFK	22.4	-Tekrarlayan uygulamalarla eksudatif RD ileri evre hastalarda etkin
Park(83)	2015	13	2B-3A	İVB+LFK	24.8	-Erişkin başlangıçlı Coats hastalığı için etkin. -Kötü görsel sonuçlar maküler sert eksudasyon ve kötü başlangıç GK ile ilişkili
Yang(86)	2016	17	3A-3B	İVR+LFK/Kriyo	9,7	-Başlangıç tedavisi olarak İVR+LFK/kriyo Coats hastalığı için etkili ve güvenli bir yaklaşımdır.
Li(82)	2017	17	3	İVR+LFK/Kriyo	24.1	-Tüm hastalarda farklı derecelerde SRS absorpsiyonu ve anormal damarlarda regresyon sağlandı. -Görmede iyileşme olduğunu belirtti
Zhang(88)	2018	28	3 ve üzeri	LFK+ İVR/İVC	24.3	-GK anlamlı artış -Yan etki yok -%7 rekürrens

(İVB:İntravitreal Bevacizumab İVR:İntravitreal Ranibizumab İVC:İntravitreal Conbercept GK: Görme Keskinliği SRS:Subretinal Sıvı)

### 2.6.2.2. İntravitreal Kortikosteroidler

İV steroidlerin vasküler sızıntıyı ve inflamasyonu baskılaması, maküler ödem ve subretinal eksudasyonu azaltması bilinen faydalı etkileridir (89). Bazı yayınlarda Coats hastalığında kısıtlı hasta sayısı da olsa; İV triamsinolon ve İV deksametazon implantasyon uygulamalarıyla başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Othman ve ark., LFK ya da kriyoterapi ile kombine İV triamsinolon uyguladıkları 15 gözde; maküler ödem ve subretinal eksudasyonda azalma, tüm gözlerde görme

keskinliğini artma sağladıklarını bildirmişlerdir (90). Ancak hastalarda katarakt ve göz içi basıncı (GİB) artışı gibi yan etkiler sık izlenmiştir. Bu yan etkiler İV triamsinolon kullanımını kısıtlayabilir. İV deksametazon implant yan etki bakımından triamsinolondan daha güvenli görünmektedir. Bazı çalışmalarda yine LFK ile kombine deksametazon implant uygulanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (91, 92). İV steroidlerin yan etkileri de göz önüne alınarak LFK/kriyoterapi ile kombine uygulaması Coats hastalığı tedavisinde etkili görünmektedir (3).



**Resim 8:** Evre 3A2 Coats hastası ilk başvuru ve tedavi sonrası renkli fundus resimleri.

*A) İlk başvuru fundus fotoğrafı. B) 3 seans LFK+İV AntiVEGF enjeksiyonu sonrası eksudasyonların rezolüsyonu izlenmekte.*

### 2.6.3. Cerrahi Tedavi

Sınırlı eksudatif dekolman izlenen Coats hastalarında vasküler ablatif tedaviler ve İV AntiVEGF'ler gibi daha az invaziv tedavilerle iyi sonuçlar alınabilir (93, 94). Ancak geniş eksudatif dekolman izlenen ileri evre hastalık durumunda ablatif tedaviler ve adjuvan tedaviler yetersiz kalmaktadır. Yaygın eksudasyon ile dekole retinada LFK etkisizdir. Kısmen ayrılmış retinada lazer ve kriyoterapi ile

bazen koagülasyon oluşturulabilir ancak bu hastalarda iyileşme genellikle sınırlı olmaktadır (95). Total eksudatif RD durumunda anormal vasküler yapıların görüntülenmesi de zor olmaktadır. Bu şartlarda en yaygın cerrahi yöntem uzun yıllardır uygulanan eksternal subretinal sıvı drenajıdır (95). İnternal drenaj daha invaziv bir yöntemdir ve daha az uygulanmaktadır. Subretinal sıvının drenajı sonucu sensoryel retina ve RPE arasında kontakt yeniden sağlanmaktadır. Böylece eş zamanlı ya da farklı seanslarda vitrektomi olmadan anormal damarların LFK ve/veya kriyoterapi ile ablasyonu yapılabilir. Vitrektomi ile endofotokoagülasyon tercih edilebilir. Bir çalışmada vitrektomi yapılmadan endofotokoagülasyon ile tedavi etkin ve güvenli bulunmuştur (96). İV AntiVEGF'ler bu prosedürlerin hepsinde adjuvan olarak kullanılabilir.

Vitrektomi; Coats hastalarında dirençli RD'de son çare olarak düşünülmesi önerilmektedir. Vitrektomi ile vitreusun VEGF ve sitokin yükü ortamdaki uzaklaştırılır ancak AntiVEGF çağında bunun intravitreal enjeksiyonlarla da yapılabileceği görüşü de vardır (95). AntiVEGF ilaçlar kullanılmaya başlanması ile dirençli eksudatif RD insidansının azaldığı ve fonksiyonel olarak olmasa da anatomik olarak iyi sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (3, 97). Preretinal membranlardan kaynaklanan belirgin traksiyon durumlarında, PVR durumunda ve yırtıklı RD varlığında vitrektomi endikasyonu doğar. Yüksek komplikasyon riski ve teknik zorluklar önemli dezavantajlarındandır. En ciddi komplikasyon olarak iyatrojenik retinal yırtık oluşması olarak belirtilmektedir. Hastalığın sınırlı olduğu etrafında eksuda izlenmeyen bir alanda böyle bir yırtık oluşması durumunda; yırtık onarılabilir ve retina yatıştırılabilir. Ancak bu komplikasyon hastalığı ileri evrede olan, yoğun eksudasyon içeren bir lokasyonda meydana geldiğinde bu yırtığın onarımı ve retinanın yeniden yatıştırılması oldukça zor olmaktadır (3, 95).

Coats hastalığında cerrahi tedaviler ile başarı literatürdeki yayınlarda %50 ile %100 oranında değişmekte olup kısmen başarılıdır (95). Silodor ve ark. 13 ileri son evre Coats hastasıyla yaptıkları çalışmada; ameliyatsız takip edilen 6 hastada enükleasyon gerektiren ağırlı NVG geliştiğini, cerrahi yapılan diğer 7 hastada anatomik ve kozmetik olarak kabul edilebilir sonuçlar elde ettiğini belirtmiştir (98). Stanga ve ark.'nın eksternal subretinal sıvı drenajı, İV bevacizumab ve LFK uyguladıkları 8 hastayı 60 ayın üzerinde takip ettikleri çalışmada; hastalara tekrarlayan lazer uygulamaları yapılmış ve son vizitte tüm hastalarda retina yatışık izlenmiştir. Bu yaklaşımın eksudatif RD izlenen Coats hastalarında ileri evre hastalığa gidişi önlemede konvansiyonel yöntemlere göre başarılı ve daha az invaziv olduğu sonucuna ulaşmışlardır (99). Suesskind ve ark. PPV ve kriyoterapi uyguladığı 13 hastanın 10'unda (%77) retinanın yatıştığını ve anormal vasküler yapılarda regresyon olduğunu göstermiştir. 3 hastada görme keskinliği artmış, 4 hastada görme keskinliği stabil kalırken 4 hastada ise kötüleşmiştir (100). Karaçorlu ve ark. PPV ile kombine kriyoterapi, LFK ve intraokuler tamponad uyguladıkları ileri evre 23 Coats hastasını retrospektif olarak değerlendirmiş. Ortalama 55.2 aylık takipte 20 hastada (%87) retina yatışık izlenmiştir. 8 gözde (%35) görme keskinliğinde artış saptanmış ve hiçbir hastada enükleasyon gerekmemiştir (101). Li ve ark. 16 hastaya PPV, eksternal subretinal sıvı drenajı ve/veya skleral çökertme ile vasküler ablatif tedaviler uygulamış. NVG'ye veya ftizis bulbiye ilerlemeyi önlemede başarılı sonuçlar aldığını belirtmiştir (102). Üçgül ve ark. PPV ile kombine yada PPV olmadan eksternal subretinal sıvı drenajı yapılan 31 ileri evre Coats hastasını retrospektif olarak değerlendirmiş ve karşılaştırmış. Tüm hastalarda ek vasküler ablatif tedaviler uygulanmıştır. Ortalama 34.8 ay takip sonunda PPV ile kombine drenaj prosedürü anatomik başarıda ve hastalık kontrolünde daha üstün

bulunmuştur (%93.8 & %75). Aynı zamanda kombine prosedürde ek tedavi gereksiniminin daha az olduğu gösterilmiştir (103).

NVG nedeniyle yüksek göz içi basıncı varlığı ve görmeyen ağırlı bir göz Coats hastalığında enükleasyon kararının ana sebepleridir. Transskleral diod lazer siklostrüksiyon (TSDSD) NVG'li hastalarda GİB'i düşürmek için tercih edilebilir (104). Görmeyen ve ağrı şikayeti olmayan ileri evre hastalığı olan gözler takip edilebilir.



**Resim 9:** Coats hastalarının cerrahi öncesi ve sonrası renkli fundus resimleri.

*A) Evre 3B Coats hastası (sağ), eksternal subretinal sıvı drenajı+endolaser fotokoagülasyon+kriyoterapi+İV AntiVEGF enjeksiyonu sonrası eksudasyonun gerilediği, retinanın yatışık izlendiği geniş açılı fundus fotoğrafı(sol). B) Evre 3B total eksudatif RD izlenen hasta(sağ), eksternal subretinal sıvı drenajı + PPV + endolaser fotokoagülasyon + kriyoterapi + İV AntiVEGF enjeksiyonu sonrası eksudasyonun gerilediği, retinanın yatışık izlendiği geniş açılı fundus fotoğrafı.*

## 2.6.4 Sonuçlar ve Prognoz

Coats hastalığı ilerleyici bir hastalıktır. Çoğu durumda tedavi edilmezse farklı oranlarda ilerleme izlenmiştir. Bir çalışmada tedavisiz takip edilen 22 hastanı 5 yıllık takibi sonunda; 14 hastada (%64) total RD, 7 hastada (%36) sekonder glokom gelişmiştir (105). Haik ve ark. tedavi edilmeyen ileri evre 25 gözden 20'sinde (%80) 5 yıl içinde glokom veya fitizis geliştiğini, 14 göze enükleasyon yapıldığını belirtmiştir (15). Subretinal eksudasyonun ve telenjiektazilerin spontan rezolusyonu nadir bildirilmiştir (106, 107). Hastalığın doğal seyri göz önüne alındığında aktif olarak sızıntıya neden olan retinal telenjiektazilerin tedavisiz takibi önerilmemektedir (63). Shields ve ark. telenjiektazilerin tedavi ile 15 aylık süre içerisinde kısmen (%53) veya tamamen (%47) düzeldiğini bildirmiştir (34). Tedavinin amacının telenjiektazileri kapatmak böylece subretinal eksudasyonu önlemek olduğunu; yeni eksudasyon yok ise rezidü telenjiektazileri tedavi etmeye gerek olmadığını belirtmiştir (34). Hastaların %3-7'sinde tam iyileşmeden sonra bile 10 yıla kadar nüks görülebilir (23). Bu yüzden hastalar uzun süre boyunca takip edilmelidir. Hastalığın evresi ile rekürrensi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (108).

Görsel sonuçlar hastalığın evresine göre değişmektedir. Daha ileri evre hastalıkta hem başlangıç hem de sonuç görme keskinliği daha düşük olmaktadır. 351 vakanın uzun süreli (45 yıl) takibinin analizinde; tedavi sonrası 20/20-20/40 görme keskinliği %18, 20/50-20/200 görme keskinliği %22, 20/400 ve daha kötü görme keskinliği oranı %59 idi (109). 20/200 'dan daha az görme keskinliği için risk faktörleri; süperior kadran yerleşimli telenjiektaziler, 3 veya daha fazla saat kadarında telenjiektazi varlığı, yaygın veya post-ekvatoryal yerleşim, Kafkas dışı ırk, retinal makrokist varlığı ve tedavi sonrası eksudasyonun rezole olmamasıdır (23, 63).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2012-Mart 2022 yılları arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Coats hastalığı tanısı ile tedavi edilen ve takipleri yapılan hastaların kayıtları ve görüntüleme tetkikleri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Başvuru anında Evre 3A ve altı Coats hastalığı olan,
- Takipleri sırasında yeterli kalitedeki Renkli Fundus Fotoğrafı (RFF), FFA ve OKT görüntülerinden en az 2'si ile foveanın değerlendirilebildiği,
- 6 aydan daha uzun takip edilen hastalar olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- Başlangıçta foveanın değerlendirilemediği Evre3B ve üzeri Coats hastaları
- Prematür doğum öyküsü olan hastalar
- Başka bir retinal patolojisi olan hastalar
- Retinal vaskülit, retinal hemanjioblastom, Leber'in milier anevrizması gibi hastalıklar ile Coats hastalığı ayırıcı tanısı tam olarak yapılamamış hastalar
- Görme fonksiyonlarını etkileyecek ek nörolojik hastalığı olan hastalar
- Tetkiklerdeki görüntü kalitesi yetersiz olan hastalar
- Takipsiz hastalar olarak belirlendi.

Çalışmada hastalarda başlangıçta ve takipleri sırasında subfoveal nodül varlığı ve gelişim oranları incelenerek Coats hastalığında subfoveal nodül prevalansı belirlendi. Daha sonra subfoveal nodül izlenen hastalarda nodüllerin oluşum aşamaları ve prognostik faktörler araştırılarak analizler yapıldı. Subfoveal nodül klinik olarak; makulada sarı-beyaz-gri, sınırları belirgin, sert eksuda birikimine sekonder oluşan fibrotik komponenti olan nodüler lezyonlar olarak tanımlandı. OKT'de ise subfoveal

yerleşimli, sınırları belirgin, etrafında intra/subretinal eksudalarla çevrili, altında gölgelenme etkisi de izlenen hiperreflektif kompakt nodüller bir lezyon şeklinde tariflendi. Subfoveal nodül izlenen hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru yaşı, başvuru şikayeti, laterilizasyonu, ilk başvuruda refraksiyon değeri (sferik ekivalan), en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), GİB, ön segment ve fundus muayene bulguları kaydedildi. Varsa FFA ve OKT-A görüntüleri incelenerek nodüllerin vasküler komponenti olup olmadığı değerlendirildi. Coats hastalığının evrelemesi Daruich ve ark.'nın (6) önerdiği şekilde yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda;

1. Periferik eksudasyon, telenjektazi ve periferik iskemi yayılımı (kadran olarak) kaydedildi.
2. Subfoveal nodül saptanan hastaların RFF, OKT, FFA ve OKT-A görüntüleri incelendi. RFF'de maküler ve foveal eksudasyonlar, nodül şeklinde lezyon oluşumu, lezyonda fibrozis, hiperpigmentasyon ve nodüle dalan retinal damar ve vasküler anastomoz varlığı kaydedildi.
3. FFA'da lezyonun hipo/hiperfloresan görünümü, R-R/retina-koroidal vasküler anastomoz varlığı, belirgin parlaklığı artan ve sınırları genişleyen hiperfloresan sızıntı şeklinde RAP benzeri neovaskülarizasyon varlığı veya vasküler fibrotik yapıda geç dönemde sızıntı şeklinde hiperfloresans varlığı kaydedildi.
4. Hastaların tüm vizitlerdeki OKT görüntüleri incelendi ve lezyonun oluşum aşamaları değerlendirildi.

Tüm klinik ve multimodal görüntülemelerin incelenmesiyle, subfoveal nodüller; farklı klinik ve görüntüleme özelliklerine sahip, birbirini takip eden 5 evreye ayrıldı ve bu evrelerin klinik ve görüntüleme tetkikleri ile tanımlamaları yapıldı (Tablo 6);

**Tablo 6.** Coats Hastalığında Subfoveal Nodül Evrelemesi

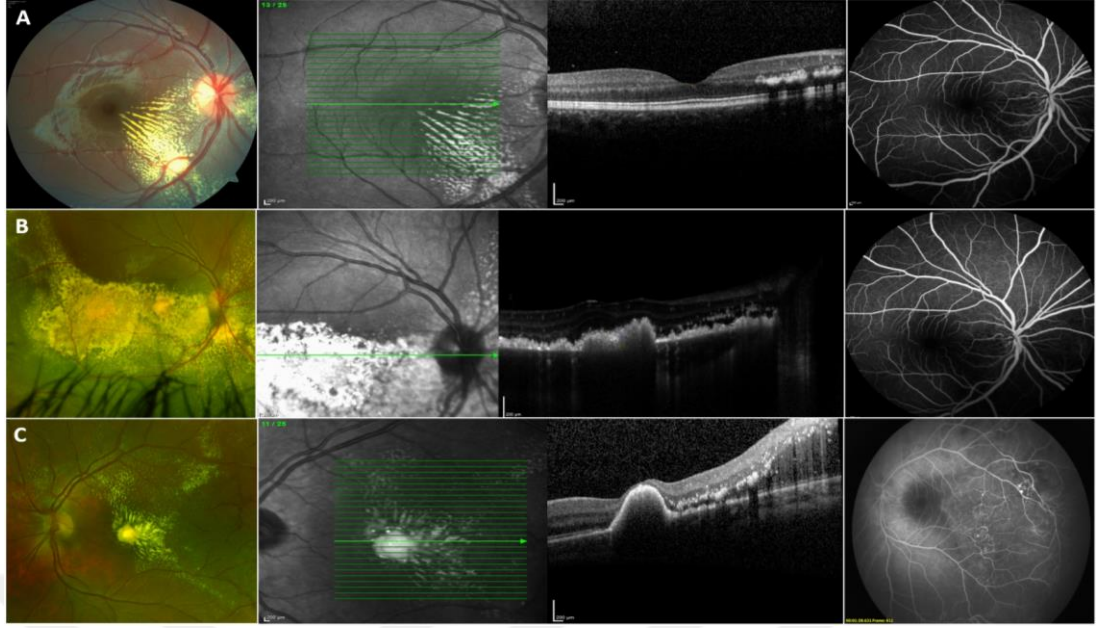
<b>Evre</b>	<b>Özellikler</b>
<b>0 Maküler Eksudasyon</b>	- Subfoveal eksuda olmaksızın intraretinal eksuda/sıvı veya subretinal sıvı - OKT: Foveada intra/subretinal ödem, intraretinal eksuda, subretinal eksuda(-) - FFA: Makulada belirgin bulgu yok.
<b>1 Subfoveal Eksudasyon</b>	- Foveada yoğun ve dağınık olarak yerleşmiş subretinal eksudalar - OKT: Dağınık, subretinal yerleşimli eksudalar - FFA: Makulada bulgu yok ya da eksudasyona bağlı blokaj-hipofloresans
<b>2 <u>Paketlenme</u></b>	- Foveada yerleşmiş sınırları belirgin yuvarlak subretinal eksuda kümesi - OKT: Subretinal eksudasyon kümesinin sensoriyel retinaya temas sınırında yuvarlak kubbe şeklinde sınırları düzgün ince hiperreflektif bir hat oluşturarak birleştiği, RPE'ye doğru hipo- izoreflektif lezyon - FFA: Makulada eksuda kümesine bağlı belirgin blokaj-hipofloresans
<b>3 <u>Vaskülarizasyon Evresi</u> Subfoveal Nodül/ Vasküler Nodül</b>	- Foveada sarı-beyaz, sınırları belirgin fibrotik görünümde sferoidal nodüler lezyon, etrafında subretinal eksuda(+), nodüle dalan retinal damarlar/vasküler anastomoz(+) - OKT: Subfoveal yerleşimli hiperreflektif belirgin sınırlı, kompakt nodüler lezyon, nodül içi hiperreflektivite Evre 2'ye göre artmış, parsiyel sensoriyel retinal atrofi, +/- ERM - FFA: Erken izo veya hiperfloresan, geç dönemde boyanma-hiperfloresan (Vasküler nodül), R-R/retino-koroidal vasküler anastomoz, RAP benzeri neovaskülarizasyon
<b>4 <u>Skarlaşma Evresi</u> Subfoveal Fibrozis/ Fibrotik Skar</b>	- Foveada sarı-gri, sınırları belirgin, bazen hiperpigmentasyon içeren nodüler skar, nodül üzerinde kalın ERM - OKT: Belirgin sınırlı, hiperreflektif komponenti RPE ye kadar uzanabilen kompakt nodüler fibrotik lezyon (nodül içi hiperreflektif), total sensoriyel retinal (foveal) atrofi, +/- kalın ERM (nodül bağlantılı) - FFA: Evre 3 ile benzer ya da fibrozis blokajı nedeniyle ortası hipo etrafı hiperfloresan boyanma

- **Evre 0 → Maküler Eksudasyon (Resim 10-A):** Subfoveal sert eksuda olmaksızın intraretinal eksudasyon/sıvı veya subretinal sıvı mevcuttur. Klinik olarak fovea henüz tutulmamış olabilir. Makulada intraretinal eksuda/sıvı veya subfoveal sıvı izlenebilir. OKT'de intraretinal/subretinal ödem ve intraretinal eksudalar mevcuttur. Bu evrede hastalarda OKT'de subretinal sıvı olsa da subretinal eksuda izlenmez. FFA' da belirgin maküler bulgu yoktur.

- **Evre 1 → Subfoveal Eksudasyon (Resim 10-B):** Foveada yoğun ve dağınık yerleşimli sert eksudalar izlenir. OKT’de hiperreflektif küçük lezyonlar şeklindeki subretinal eksudalar dağınık olarak yerleşmiştir. Bu evrede hastalarda FFA’da maküler bulgu izlenmeyebilir ya da eksudasyona bağlı blokaj nedeniyle hipofloresans görülebilir.
- **Evre 2 → Paketlenme (Resim 10-C):** Klinik olarak foveada yerleşmiş, sınırları belirgin yuvarlak sert eksuda kümesi izlenir. OKT’de bu lezyon; subretinal eksuda kümesinin sensoriyel retinaya temas sınırında yuvarlak kubbe şeklinde sınırları düzgün ince hiperreflektif bir hat oluşturarak birleştiği, RPE’ye doğru tamamen izo/hiporeflektif görünümündedir. Bu evrede lezyonda düzgün sınırlı kubbe şeklinde hiperreflektif hat oluşmasına ‘‘paketlenme’’ adı verilmiştir. FFA’da paketlenmiş yoğun eksudasyona bağlı blokaj nedeniyle hipofloresans izlenir.
- **Evre 3 → Vaskülarizasyon Evresi → Subfoveal Nodül/Vasküler nodül (Resim 11):** Foveada sarı beyaz renkli, sınırları belirgin fibrotik görünümlü, sferoidal nodüler lezyon ve lezyon çevresinde subretinal eksudalar izlenir. Nodüle direkt vertikal dalış yapıp birbiriyle anastomozlar yapabilen retinal damarlar mevcuttur (Resim 12). OKT’de subfoveal yerleşimli, belirgin hiperreflektif sınırlı, kompakt bir nodül şeklinde izlenmektedir. Nodül içerisindeki hiperreflektivite Evre 2’ye göre artmıştır. Hastalarda bu evrede; nodül apeksinde parsiyel sensoriyel retina atrofisi (Resim 13-B) izlenir. İnce bir ERM gözlenebilir. FFA’da lezyonun vasküler yapısı ile ilişkili olarak erken dönemde izo veya hiperfloresan geç dönemde sızıntıya bağlı hiperfloresan izlenir (vasküler nodül) (Resim 15). Yine FFA’da R-R vasküler

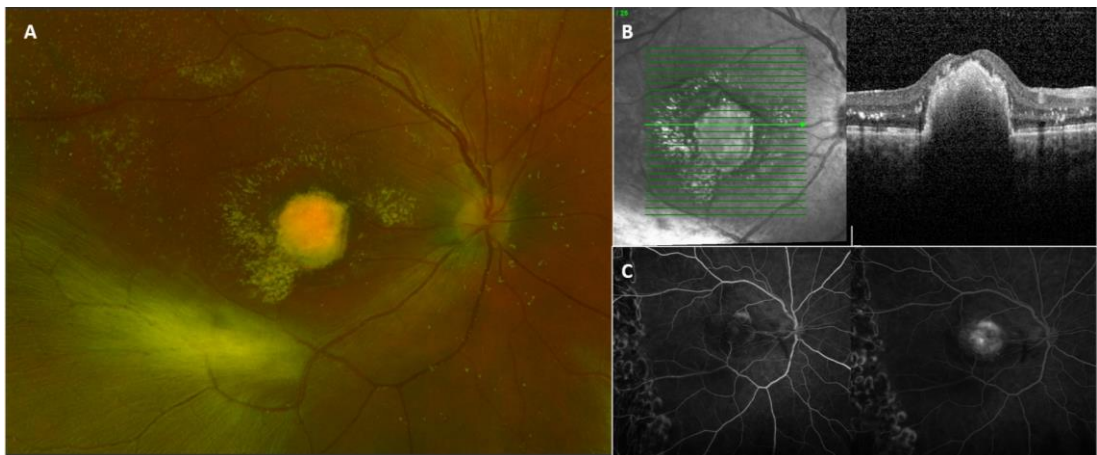
anastomoz (Resim 12, Resim 13-A), noktasal hiperfloresan sızıntı şeklinde RAP-Tip III MNV (Resim 13-A) benzeri bulgular izlenir.

- **Evre 4 → Skarlaşma Evresi → Subfoveal Fibrozis/Fibrotik Skar (Resim 14):** Son evrede lezyon; Evre 3'e göre daha soluk sarı-gri renkte, sınırları belirgin, lezyon üzerinde skarlaşmaya bağlı hiperpigmentasyon izlenen nodüler skar yapısındadır. Nodül üzerinde klinik olarak da ayırt edilebilen kalın bir ERM görülebilir. OKT'de belirgin sınırlı, hiperreflektif komponenti RPE'ye kadar uzanabilen kompakt nodüler fibrotik lezyon şeklindedir. Nodül üzerindeki sensoriyel retinada atrofi bu evrede tama yakın olarak izlenebilir ve zaman zaman psödohol görünümüne (Resim 16-A) neden olabilir. Sıklıkla subfoveal fibrozis/fibrotik skar ile bağlantılı kalın ERM (Resim 15-C) görülür. FFA'da lezyonun vasküler/fibrotik komponentine bağlı olarak geç dönemde hiperfloresans izlenir. Lezyonda fibrozis arttıkça skarlaşmaya bağlı blokaj nedeniyle ortası hipo etrafı hiperfloresans şeklinde boyanma bu evrede görülen diğer bir FFA bulgusudur (Resim 16-B).



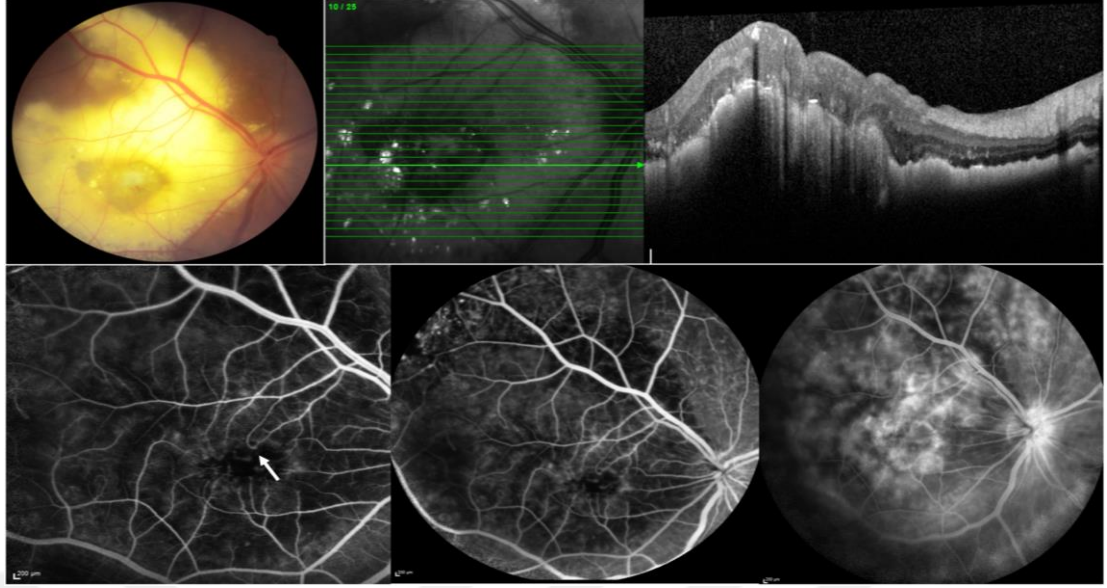
**Resim 10:** Evre 0-Maküler Eksudasyon, Evre 1-Subfoveal Eksudasyon ve Evre-2 Paketlenme görüntüleri.

A) Foveayı tutmayan maküler eksudasyon izlenen Evre 0- Ekstrafoveal Eksudasyon hastasının renkli fundus fotoğrafı(solda), OKT'de(ortada) intraretinal eksudasyon izlenmekte. FFA'da(sağda) maküler bulgu yok. B) Foveada yoğunlaşmış ve dağınık yerleşim gösteren subretinal sert eksudalar izlenen Evre 1- Subfoveal Eksudasyon hastasının renkli fundus fotoğrafı (solda), OKT'de (ortada) dağınık yerleşimli subretinal eksudalar mevcut. FFA'da (sağda) maküler bulgu izlenmemekte. C) Evre 2-Paketlenme hastasının renkli fundus fotoğrafı (solda), OKT'de(ortada) subfoveal alanda eksudaların nodüler bir görünüm alması ve düzgün sınırlı kubbe şeklinde hiperreflektif bir hat ile paketlenmesi izlenmektedir. Temporalde halen dağınık subretinal eksudalar mevcut. FFA'da (sağda) sert eksudalar nedeniyle foveada bloke hipofloresans görülmekte.



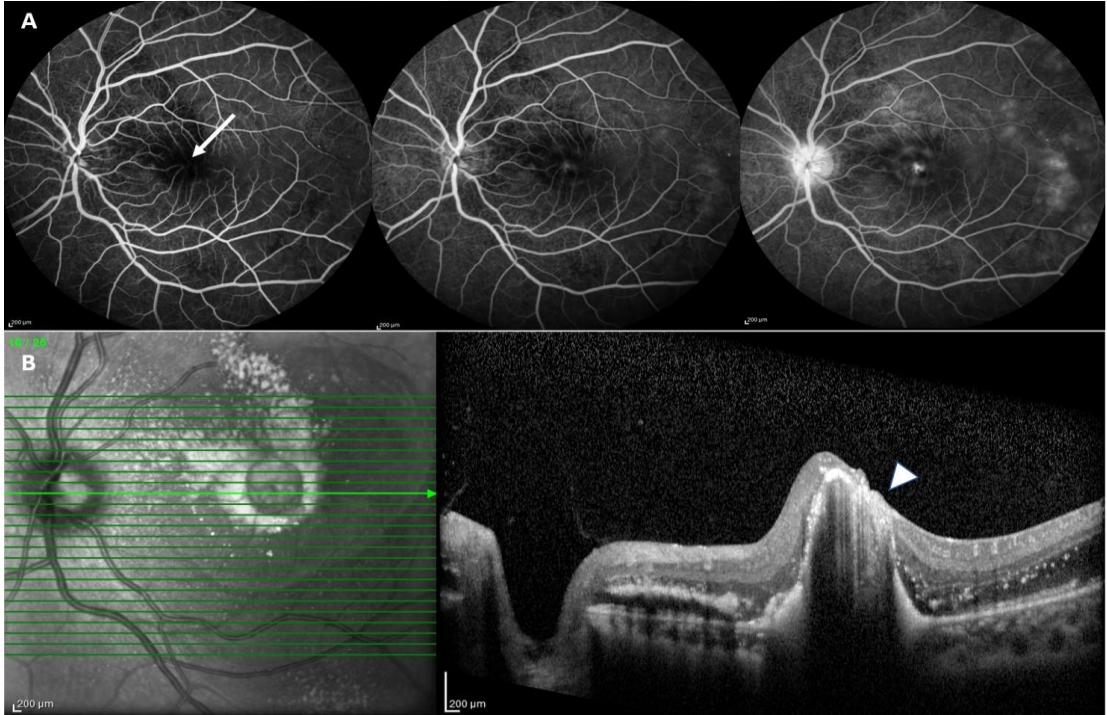
**Resim 11:** Evre 3-Subfoveal Nodül görüntüleri-1.

A) Foveada belirgin sınırlı sarı beyaz sferoidal lezyon, subfoveal nodül. B) OKT'de subfoveal yerleşimli içerisinde hiperreflektivite gösteren kompakt nodüler lezyon. C) FFA'da erken dönemde hipofloresans, geç dönemde hiperfloresans izlenmekte.



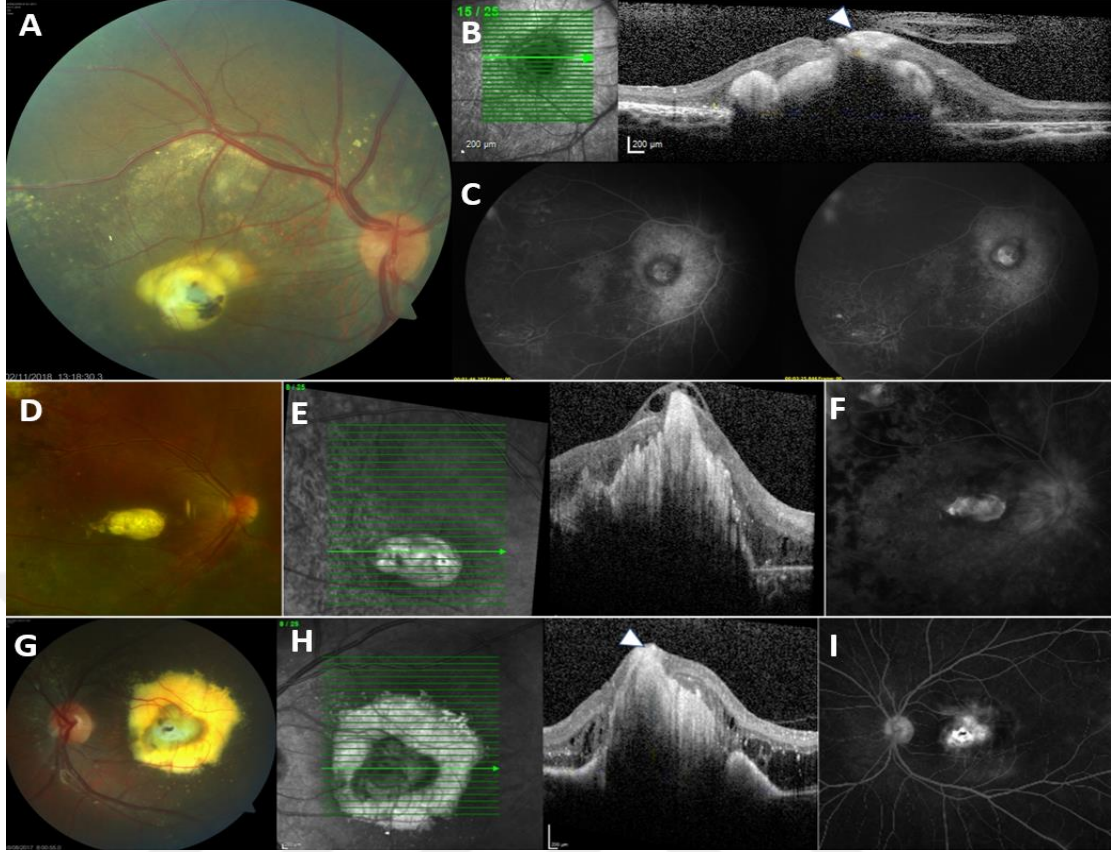
**Resim 12:** Evre 3-Subfoveal Nodül görüntüleri-2.

*Sol üstteki RFF'de subfoveal nodül ve klinik olarak lezyonda nodüle dalan vasküler yapılar ve R-R vasküler anastomoz izlenmekte. Sağ üstte OKT görüntüsü. Altta FFA'da erken hipofloresans gösteren vasküler lezyonda geç dönemde hiperfloresans mevcut. Lezyonda R-R vasküler anastomoz (ok işareti) dikkat ediniz.*



**Resim 13:** Evre 3-Subfoveal Nodül görüntüleri-3.

*A) Subfoveal nodül izlenen hastada FFA'da nodüle dalan damarlar ve nodül içinde R-R vasküler anastomoz (ok işareti). FFA'da geç dönemde hiperfloresans sızıntı gösteren RAP-Tip III MNV benzeri görünüm izlenmekte. B) OKT'de sensoriyel retina katmanlarını destrükte eden sensoriyel retina atrofisi (ok başı) görüntüsü.*



**Resim 14:** Evre 4-Subfoveal Fibrosis/Fibrotik Skar görüntüleri-1.

*A-D-G) Foveal yerleşimli sarı-gri renkli hiperpigmentasyon içeren Evre 4-Subfoveal Fibrosis/Fibrotik Skar lezyonu. B-E-H) lezyonlara ait OKT görüntüleri. Nodülde fibrotik komponentin artmasına bağlı lezyon içi hiperreflektivitenin arttığına dikkate ediniz. Total sensoriyel retina atrofisi (ok başı) izlenmekte. C-F-I) FFA'da nodüllerin geç dönemde hiperfloresan olduğu görülmekte.*

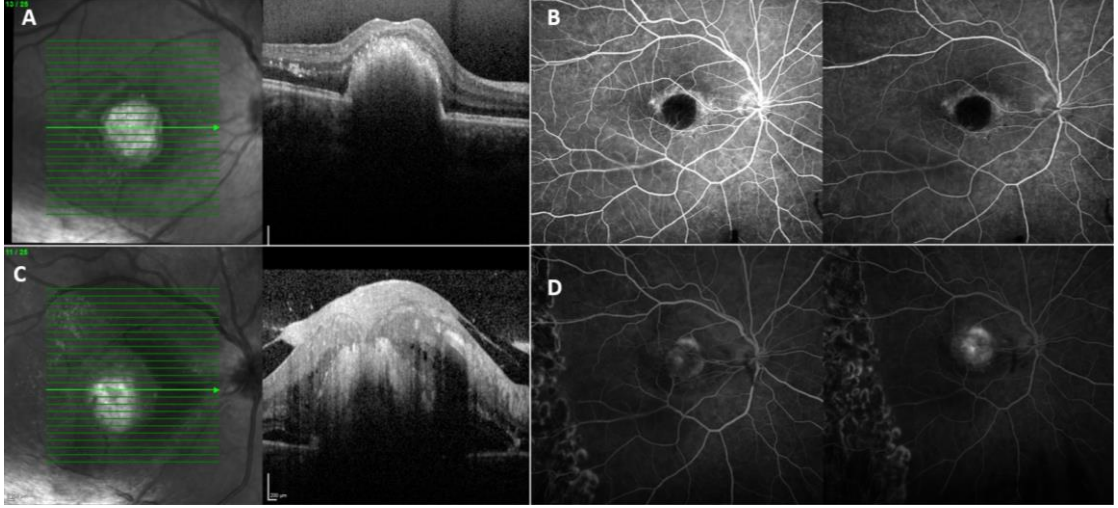
Literatürde ekstrafoveal ve foveal eksudasyonların tamamen regrese olduğu vakalar mevcuttur. Eksudasyon kümesinde paketlenme gerçekleştikten sonra ise tama yakın regresyon gerçekleşmesi oldukça zordur. Bu yüzden çalışmamızdaki güncel subfoveal nodül evrelememize göre Evre 0 ve Evre 1 "reversible evreler" olarak, Evre 2 ve üzeri ise "irreversible evreler" olarak değerlendirildi. Hastaların reversible evrelerden irreversible evreye geçiş (Evre 0-1→Evre2) sürelerinin ortalama ve ortanca süreleri hesaplandı ve cut-off değeri belirlendi. Belirlenen süreden daha kısa sürede irreversible evreye geçen hastalar "Erken subfoveal nodül gelişenler" ve daha uzun sürede irreversible evreye geçen hastalar "Geç subfoveal nodül

gelişenler” olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grupta yaş, başlangıç ve final EİDGK, periferik eksudasyon, periferik telenjiektazi ve periferik iskemi yayılımı (kadran olarak) ve yıllık ortalama uygulanan tedaviler (ablatif tedaviler; LFK/kriyoterapi ve İV Anti-VEGF-steroid enjeksiyonları) kaydedildi ve iki grubu karşılaştıran analizler yapıldı.

Takipler ve tedaviler sonunda takibi 1 yıldan uzun olan hastalar final EİDGK, uygulanan vasküler ablatif ve adjuvan tedavilere göre gruplara ayrıldı. Bu gruplardaki hastaların klinik bulguları, subfoveal nodül boyutları ve periferik hastalık yayılımı kaydedildi ve istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı.

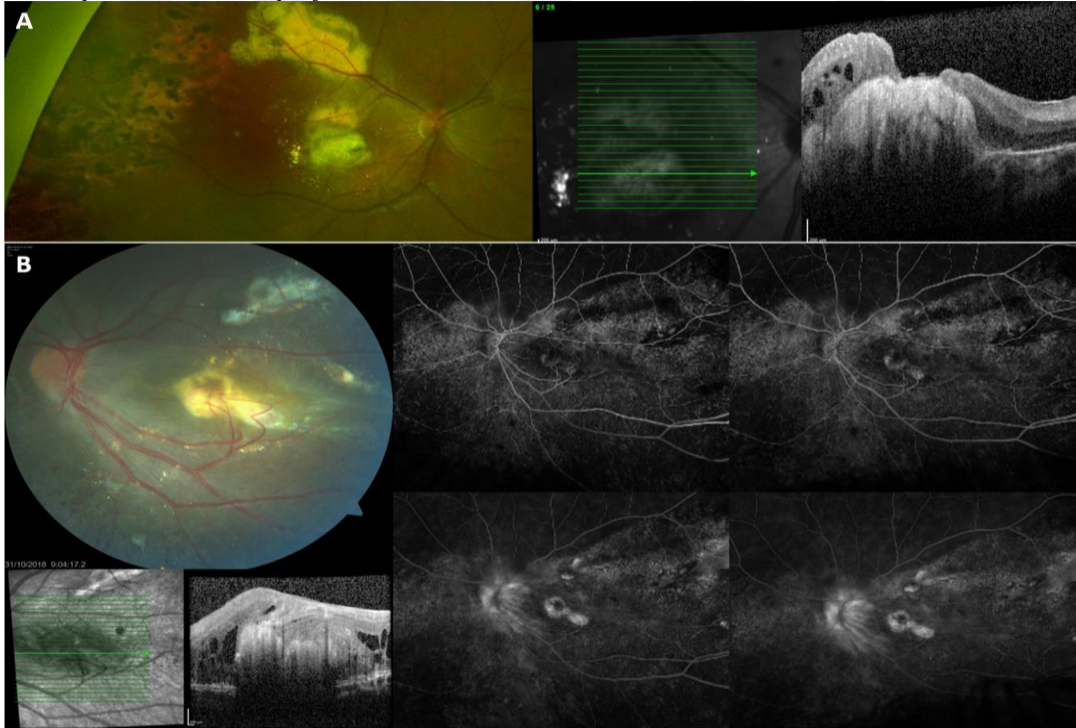
FFA’da lezyonun boyanma özellikleri değerlendirildi. FFA’nın erken aşamalarında izo/hipofloresan geç aşamalarında hiperfloresan vasküler boyanma gösteren nodüller “vasküler nodül” olarak tanımlandı (Resim 15). Subfoveal nodüllerin takiplerde vasküler özellik kazanma süreleri kaydedildi.

Çalışmaya katılan hastaların görüntüleme tetkikleri incelenerek özellikli subfoveal nodül bulguları (nodüle dalış yapan retina damarları (RFF-FFA) (Resim 12), R-R vasküler anastomoz (RFF-FFA) (Resim 12), vaskülarize nodül (FFA) (Resim 15), sensöriyel retina atrofisi (OKT) (Resim 14), ERM (OKT), nodülde hiperpigmentasyon (RFF) (Resim 14) kaydedildi.



**Resim 15:** Subfoveal nodülün vaskülarize olma sürecini gösteren bir olgu.

A) Evre-3 Subfoveal nodüle ait OKT görüntüsü. B) FFA'da subfoveal nodüle bağlı erken ve geç hipofloresans izlenmekte. C) Hastanın 9 ay sonra 1 kez LFK 1 kez İV AntiVEGF tedavisi sonrası vasküler özellik kazanmış olan nodülün OKT görüntüsü. Santralde skar görünümünde çok kalınlaşmış bir ERM olduğu ve bu ERM'nin subfoveal nodül ile bağlantılı olduğu izlenmekte. ERM altındaki sensoriyel retinada ciddi atrofi mevcut. Daha önce subretinal sıvı görülmemesine karşılık bu OKT'de nodül etrafında belirgin subretinal sıvı ve bir miktar intraretinal kistler olması dikkat çekicidir. D) FFA'da daha önce avasküler olan nodüler lezyonun vaskülarize olması sonucu erken dönemde başlayan, geç dönemde sızıntı şeklinde artan hiperfloresans izlenmektedir.



**Resim 16:** Evre 4-Subfoveal Fibrozis/Fibrotik skar görüntüleri-2.

A) İleri sensoriyel retina atrofisine bağlı psödohol izlenen Evre-4 Subfoveal fibrozis hastasının RFF ve OKT görüntüleri. B) Evre 4-Subfoveal fibrozis hastasında FFA'da lezyonda artmış fibrozis/skarlaşmaya bağlı blokaj nedeniyle ortası hipo etrafi hiperfloresans şeklinde boyanma.

Subfoveal nodülü olan hastaların OKT-A görüntüleri incelendi ve bulgular kaydedildi. Az gören ve küçük yaştaki hastaların tetkik uyumunun düşük olması nedeniyle az sayıda hastanın yeterli kalitede görüntüsü mevcuttu. Bu nedenle OKT-A verileri evrelemeye dahil edilemedi.

Görme keskinlikleri; uyum gösterebilen hastalarda E eşeli, Lea figürleri eşeli ve Snellen eşeli ile ölçüldü ve logMar şeklinde kaydedildi. Görme keskinliği ölçülemeyen hastalar "ışık obje takibi (IOT)" ile değerlendirildi. Hastalarda refraksiyon ölçümü, muayene ve görüntüleme için 5 dakika ara ile 3 defa fenilefrin damla (Mydrin %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 20 D 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 20 D lens ile yapıldı. RFF'ları Zeiss Visucam 500 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Almanya), Optos (Optos California, Optos PLC, Dunfermline, Birleşik Krallık) ve RetCam (Natus Medical Incorporated, Pleasanton, Kaliforniya, ABD) ile alındı. OKT

görüntüleri için Spectral-Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OCT Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ve hand-held SD-OCT (Bioptigen Inc., Research Triangle Park, Kuzey Karolina, 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. OKT-A görüntüleri AngioVue (RTVue XR Avanti, Optovue Inc, Fremont, Kaliforniya, ABD) kullanılarak elde edildi. Hastaların sıklıkla küçük yaşta olmaları ve düşük görme keskinliklerine bağlı kooperasyonlarının düşük olması nedeniyle; OKT-A ile değerlendirilebilir görüntü almakta zorlanıldığı tespit edildi. Bu nedenle çekim kalitesi “7” ve altında olan görüntüler değerlendirmeye alınmadı.

### **3.1 Tedavi Yaklaşımı**

Vasküler ablatif tedavide LFK veya kriyoterapi uygulanmış, adjuvan tedavide İV kortikosteroid veya AntiVEGF enjeksiyonları yapılmıştır. Cerrahide transskleral subretinal sıvı drenajı (TSSD) tek başına ya da PPV ile kombine olarak uygulanmıştır.

Tüm cerrahiler ve kriyoterapiler genel anestezi altında yapılırken; LFK ve intravitreal enjeksiyon uygulamaları hastaların yaşı ve oryantasyonuna göre genel anestezi altında veya poliklinik şartlarında (Kliniğimizde intravitreal enjeksiyonlar ameliyathane prosedürleri uygulanan enjeksiyon odasında yapılır.) yapılmıştır.

Sızıntıya neden olan tüm telenjiektazik damarlara LFK uygulaması tercih edilmiştir. Subretinal sıvının etkin LFK’ya engel olduğu ya da olacağı düşünülen durumlar ve hafif eksudatif RD durumlarında tek seferde 2 kadrandan fazla olmamak üzere çift dondurma-çözdürme şeklinde patolojik damarlar üzerine kriyoterapi uygulanmıştır. Eşlik eden subretinal ve foveal eksudasyon durumunda İV AntiVEGF

ve kortikosteroidler uygulanmıştır. İntravitreal enjeksiyonlarda kortikosteroid olarak triamsinolon uygulanırken; AntiVEGF molekül olarak sıklıkla bevacizumab (Avastin; 1,25 mg/0.05 mL, Genentech Inc./Roche, San Fransisko, Kaliforniya, ABD/ Grenzach,Almanya) olmak üzere ranibizumab (Lucentis; 0.5 mg/0.05mL, Novartis Pharma AG, İsviçre) veya aflibercept (Eylea;0.5 mg /0.05 ml, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Almanya) enjeksiyonu yapılmıştır. Tekrarlayan tedaviler kaydedilmiştir.

2 kadrandan fazla alanda eksudatif RD, makulayı tehdit eden yada makulayı tutan eksudatif RD ya da total eksudatif RD durumunda cerrahi (TSSD ya da TSSD+PPV) tedavi tercih edilmiştir. Tüm ameliyatlar tek bir vitreoretinal cerrah (ŞÖ) tarafından yapılmıştır. TSSD prosedüründe ilk önce eksudasyonun ve subretinal sıvının en yoğun olduğu alandan skleral insizyon açıldı. Pamuklu çubuk yardımıyla subretinal sıvı drenajı sağlandı. Oküler tonus sağlamak için retinanın büllöz dekolman duruma bağlı olarak BSS enjeksiyonu için pars planadan 25 G valvli bir trokar girildi ya da retina lens arkasında ise uygun bir şekilde limbal insizyon yapıldı. Eğer bir önceki basamakta trokar girilmemişse bu işlem SRS drenajından sonra retina posteriora doğru yer değiştirildiğinde yapıldı. Bu pars plana girişli 25 G trokardan ışıklı endolaser probu ile telenjektazik damarların direk LFK yapıldı. Daha sonra indirekt oftalmoskop ile ya da trokar girişine bir "chandelier" ışık probu yerleştirilerek operasyon mikroskobu altında EIBOS (Haag Streit, Masoni Ohio, ABD) indirek görüntüleme sistemi ile; anormal patolojik vasküler yapılar ve iskemik alanlara 2 kadrandan fazla olmamak üzere kriyoterapi uygulandı. Operasyon sonunda hastalara İV AntiVEGF enjeksiyonu yapıldı. Kombine TSSD ve PPV uygulanan hastalarda ilk basamaklardaki subretinal sıvı drenajı sağlandıktan sonra pars plana 3 adet 25 G trokar girildi. Kor vitrektomi yapıldı. Arka kutupta mümkünse

arkuad damarlarına kadar arka hyaloid ayrılması denendi, arka hyaloidin periferine kadar tam ayrılması amaçlanmadı. Hava-sıvı değişimi sonrası operasyonun devamında daha önce bahsedildiği gibi endolaser fotokoagülasyon, kriyoterapi ve İV AntiVEGF enjeksiyonu yapıldı.

### **3.2 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi**

Bu çalışmanın verilerini analiz etmek için SPSS Statistics 22.0 yazılımı (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Sayısal değişkenlerin parametrik veya non-parametrik dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik veriler vaka sayısı ve yüzde olarak sunuldu. Subfoveal nodülün farklı evreleri olan hastalar arasında başlangıç demografik ve klinik özelliklerin farklılıkları; Kruskal Wallis veya Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis testinden sonra ikili karşılaştırmalar için Tamhane'nin T2 post hoc testi kullanıldı. Erken ve geç gelişen subfoveal nodülü olan hastalar, final görme keskinliği yüksek ve düşük olan hastalar ve tedavi uygulamalarına göre gruplandırılan hastalar arasındaki klinik sonuçların farklılıkları, Mann Whitney-U testi veya Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Subfoveal nodülün erken gelişme riskini tahmin etmek için erken ve geç gelişen subfoveal nodülü olan hastalar arasında farklı klinik parametrelerin cut-off değerini belirlemek için “ The receiver operating characteristic (ROC)” eğrisi kullanıldı. Klinik parametrelerin subfoveal nodül gelişimi üzerindeki etkisi, “multivariate lojistik regresyon analizi” kullanılarak değerlendirildi. 0.05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.3 Etik Kurul**

Çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Komisyonuna başvurularak, komisyonun 08.03.2022 tarih ve 05 sayılı toplantısında oybirliği ile etik kurul onayı alınmıştır.



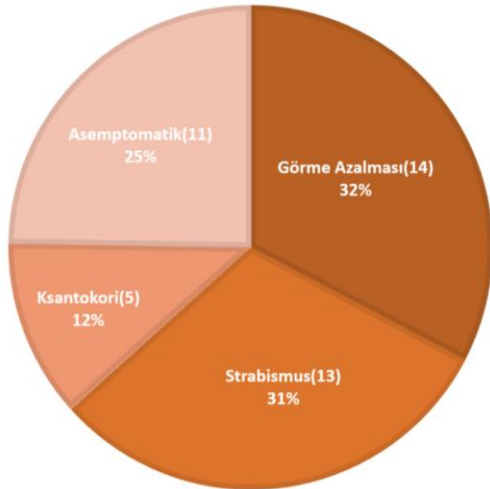
## 4. BULGULAR

Araştırma kapsamında Coats hastalığı tanılı 90 hastanın 92 gözü incelendi ve çalışma kriterlerini sağlayan 42 hastanın 43 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların ilk başvurudaki demografik ve klinik özellikleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

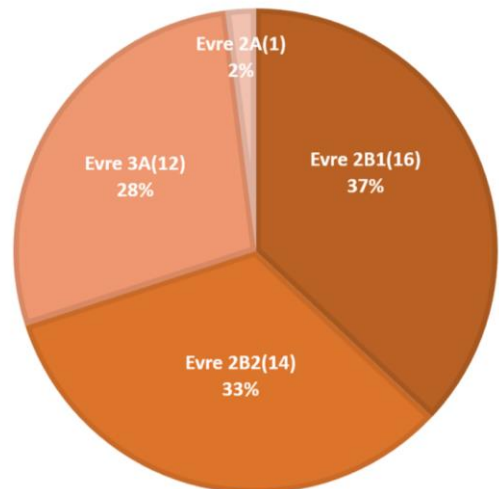
**Tablo 7:** Hastaların Demografik ve Klinik özellikleri

Başvuru Yaşı	6.88±3.9 (2-17)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	8/34
Sağ/Sol	20/23
Başlangıç EİDGK (LogMAR) (n=38)	1.15±0.61 (0-2.1)
Ortalama Takip Süresi (Ay)	31.14±29.5 (6-141)
<b>Başvuru Şikayeti</b>	
Görme Azalması	14 (%33)
Strabismus	13 (%30)
Ksantokori	5 (%12)
Asemptomatik-Rutin Kontrol	11 (%25)
<b>İlk Başvuru Coats Hastalık Evresi</b>	
2A	1 (%2)
2B1	16 (%37)
2B2	14 (%33)
3A	12 (%28)

**A) Başvuru Şikayeti**



**B) Coats Hastalık Evrelemesi**

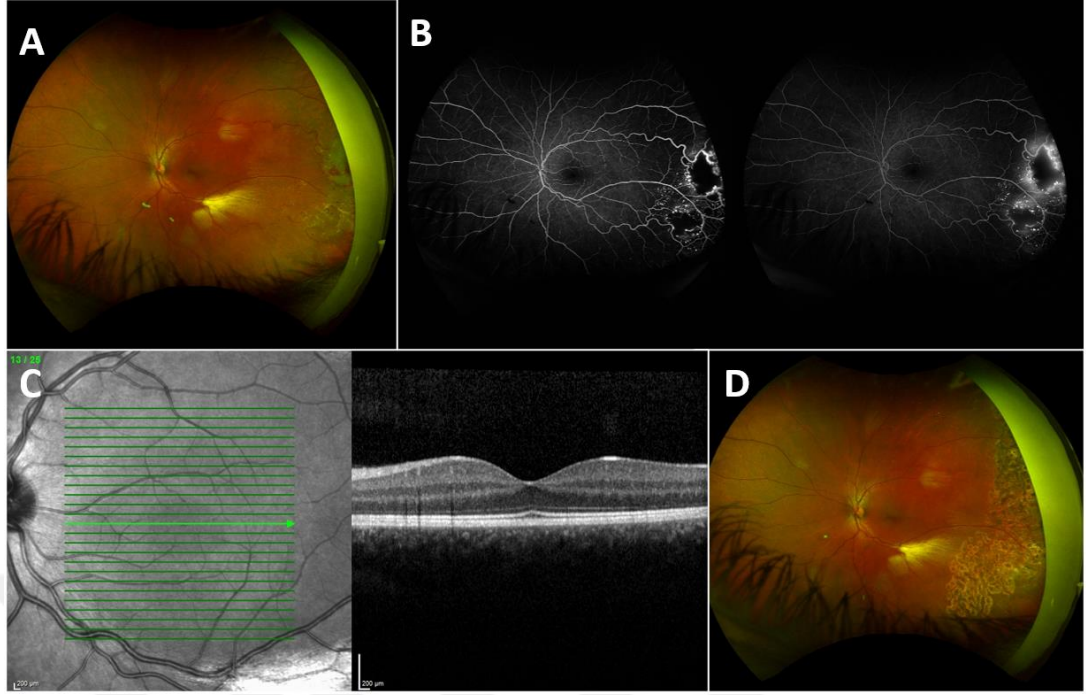


**Grafik 1:** İlk başvuruda hastaların başvuru şikayeti (A) ve Coats hastalık evrelemesi(B) dağılımı

Çalışmada 1 hastada (%2) tutulum bilateral idi (%98 unilateral). 20 hastanın (%47) sağ gözü, 23 hastanın (%53) sol gözü etkilenmişti. Hastaların 8'i (%19) kız, 34'ü (%81) erkekti.

Ortalama başvuru yaşı  $6.88 \pm 3.9$  (2-17), ortalama takip süresi  $31.14 \pm 29.5$  (6-141) ay idi. Görmesi ölçülebilen 38 hastada başlangıç ortalama EİDGK  $1.15 \pm 0.61$  (0-2.1) logMAR idi. İlk başvuru şikayeti 14 hastada (%33) görme azalması, 13 hastada (%30) strabismus (gözde kayma), 5 hastada (%12) ksantokori iken; 11 hasta (%25) asemptomatik olup rutin kontrol sırasında tanı almıştı (Grafik 1A). İlk başvuruda hastaların Coats hastalığı evrelemesine göre dağılımına baktığımızda; %2 (n=1) Evre 2A, %37 (n=16) Evre 2B1, %33 (n=14) Evre 2B2, %28 (n=12) Evre 3A idi (Grafik 1B).

Çalışmaya katılan hastaların ilk başvuruda subfoveal nodül prevalansı %49 (21/43) idi. Takipler sırasında 1. yıl sonunda prevalans %86 (37/43), 2. yıl sonunda prevalans %97 (42/43) olup son kontrolde de subfoveal nodül prevalansı %97 (42/43)'dir. Subfoveal nodül gelişmeyen bir göz Evre 2A Coats olup, bilateral olgunun asemptomatik diğer gözünde tespit edilen periferik telenjiektazi ve eksudasyonlar şeklinde idi (Resim 17). Hastaların ilk başvuruda ve takiplerde nodül prevalans bilgileri Tablo 8'de sunulmuştur.



**Resim 17:** Evre 2A Coats hastasının görüntüleri.

A) Temporalde telenjiektazi ve eksudasyon izlenen Evre 2A Coats hastasının RFF görüntüsü. B) FFA' da temporalde telenjiektaziler ve geç dönemde telenjiektazik damarlardan sızıntı izleniyor. C) OKT'de maküler bulgu yok. D) LFK tedavisi sonrası RFF görüntüsü.

**Tablo 8:** Hastalarda Subfoveal Nodül Prevalans Sonuçları

Hastalarda Subfoveal Nodül Prevalans Sonuçları	% (Sayı)
Başlangıç Subfoveal Nodül Prevalansı	%49 (21/43)
1. Yıl Sonunda Subfoveal Nodül Prevalansı	%86 (37/43)
2. Yıl Sonunda Subfoveal Nodül Prevalansı	%97 (42/43)
Son Vizitte Subfoveal Nodül Prevalansı	%97 (42/43)

Subfoveal nodül gelişen olgular (n:42) klinik ve prognostik özellikler açısından incelendiğinde; ilk başvuruda subfoveal nodül evrelemesine göre dağılımı ise şu şekildeydi; %21 (n=9) Evre 0-Maküler Eksudasyon, %28 (n=12) Evre 1-Subfoveal Eksudasyon, %12 (n=5) Evre 2-Paketlenme, %26 (n=11) Evre 3-Subfoveal Nodül, %12 (n=5) Evre 4-Subfoveal Fibrozis (Tablo 9).

**Tablo 9: İlk Başvuru Subfoveal Nodül Evresi Dağılımı**

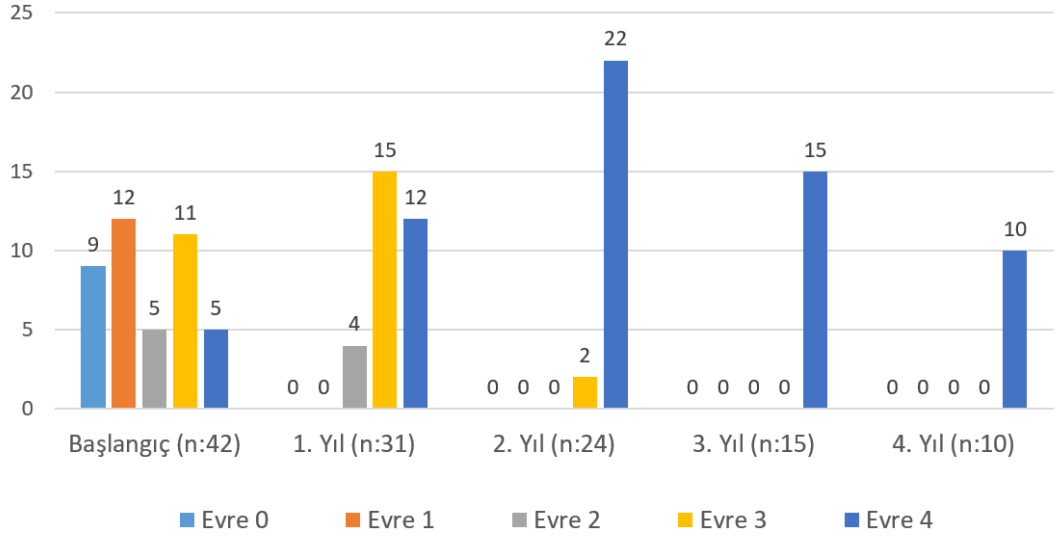
İlk Başvuru Subfoveal Nodül Evresi Dağılımı	Sayı (%)
Evre 0- Maküler Eksudasyon	9 (%21)
Evre 1- Subfoveal Eksudasyon	12 (%28)
Evre 2- Paketlenme	5 (%12)
Evre 3- Subfoveal Nodül	11 (%26)
Evre 4- Subfoveal Fibrozis/Fibrotik Skar	5 (%12)

Hastaların uzun takiplerde subfoveal nodül evrelerinin gelişimi değerlendirildi ve takip yılına göre buldukları evreler Tablo 10 ve Grafik 2’ de özetlendi. Takip süresi 1 yıla ulaşan 31 hastanın 4’ü (%13) subfoveal nodül evrelemesine göre Evre 2-Paketlenme, 15’i (%48) Evre 3- Subfoveal Nodül, 12’si (%39) Evre 4-Subfoveal Fibrozis/ Fibrotik Skar evresindeydi. Takibi 2 yıla ulaşan 24 hastada ise dağılım; 2 hasta (%8) Evre 3-Subfoveal Fibrozis, 22 hasta (%92) Evre 4-Subfoveal Fibrozis/Fibrotik Skar şeklindeydi. Takibi 3 yıla ulaşan 15 hastanın ve 4 yıla ulaşan 10 hastanın tümü Evre 4- Subfoveal Fibrozis/Fibrotik Skar evresinde izlendi.

**Tablo 10: Uzun Süreli Takiplerde Hastaların Subfoveal Nodül Evreleme Dağılımı**

Subfoveal Nodül Evresi (Sayı (%))	1. Yıl (n:31)	2. Yıl (n:24)	3. Yıl (n:15)	4. Yıl (n:10)
Evre 1- Subfoveal Eksudasyon	-	-	-	-
Evre 2- Paketlenme	4 (%13)	-	-	-
Evre 3- Subfoveal Nodül	15 (%48)	2 (%8)	-	-
Evre 4- Subfoveal Fibrozis/Fibrotik Skar	12 (%39)	22 (%92)	15 (%100)	10 (%100)

## Uzun Süreli Takiplerde Subfoveal Nodül Evreleme Dağılımı



**Grafik 2:** Uzun süreli takiplerde hastaların subfoveal nodül evreleme dağılımı

Farklı evrelerde subfoveal nodül ile başvuran hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 11’de özetlenmiştir. Farklı evrelerdeki hastalar arasında başvuru yaşı, cinsiyet ve takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Başlangıç görme keskinliği Evre 0- Maküler Eksudasyon aşamasında diğer evrelerden istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Subfoveal nodülün farklı evrelerindeki hastalarda; başlangıç periferik telenjiektazi, eksudasyon ve iskemi yayılımı arasında anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 11:** Evrelere göre Subfoveal Nodül Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

	Evre 0 (n:9)	Evre 1 (n:12)	Evre 2 (n:5)	Evre 3 (n:11)	Evre 4 (n:5)	Toplam (n:42)	p*
Başlangıç Yaşı	7.88±4.92 (2-17)	7.16±3.97 (2-13)	7.60±3.64 (5-14)	5.81±3.70 (2-15)	7.00±2.91 (5-12)	6.88±3.9 (2-17)	0.208
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	2/7(%22)	2/10(%16)	1/4(%20)	2/9(%18)	1/4(%25)	8/34(%19)	0.695
Başlangıç EİDGK(LogMAR)	0.41±0.26	1.32±0.47	1.42±0.66	1.41±0.21	1.40±0.33	1.21±0.59	<b>0.021</b>
Ortalama Takip Süresi (Ay)	27.5±16.4	26.5±15.6	33.2±22.1	34.1±39.2	40.5±58.2	31.1±29.5	0.094
Ortalama Periferik Eksudasyon Yayılımı (Kadran)	2.1±0.79	2.05±0.90	2.0±0.71	2.36±0.81	2.2±0.83	2.14±0.78	0.755
Ortalama Periferik İskemi Yayılımı (Kadran)	1.16±0.40	1.29±0.48	1.2±0.54	1.28±0.91	1.50±1.14	1.24±0.77	0.837
Ortalama Periferik Telenjiektazi Yayılımı(Kadran)	2.0±0.50	2.16±0.78	2.2±0.83	2.18±0.75	2.4±0.89	2.16±0.69	0.761

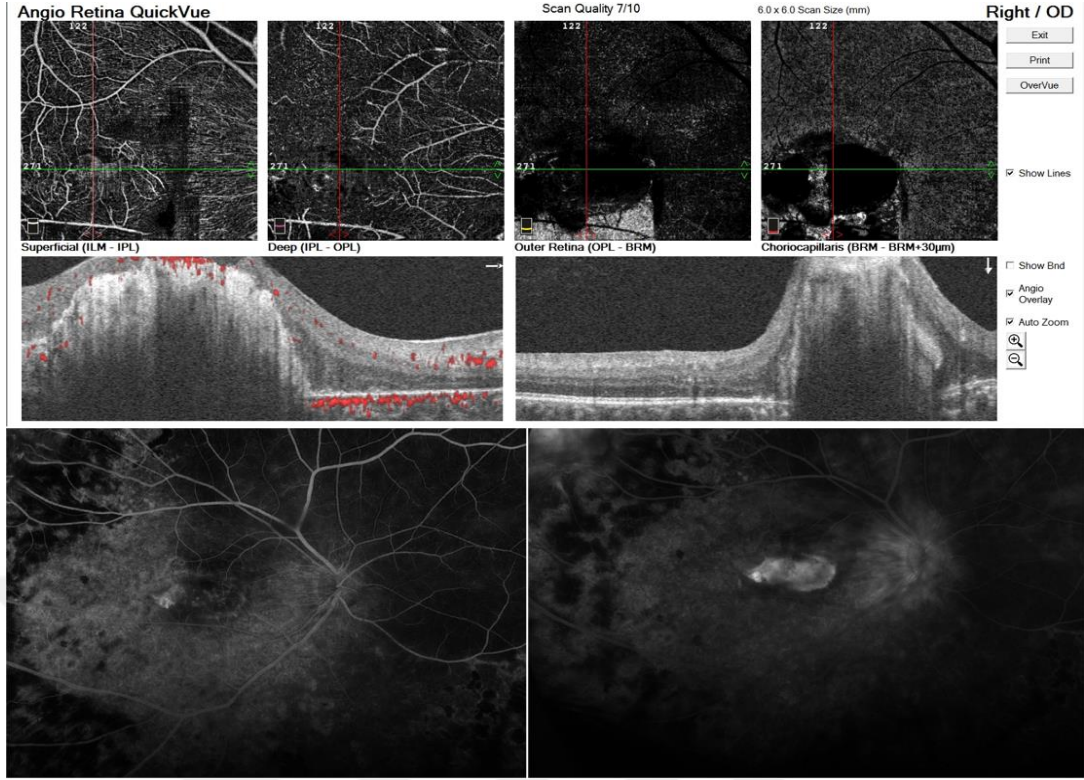
İkili karşılaştırmada: Evre 0 EİDGK vs Evre 1 EİDGK, p<0.001. Evre 0 EİDGK vs Evre 2 EİDGK, p<0.001. Evre 0 EİDGK vs Evre 3 EİDGK, p<0.001. Evre 0 EİDGK vs Evre 4 EİDGK, p<0.001 (Tamhane'nin T2 post hoc testi). Kalın ve altı çizili değerler istatistiksel anlamı gösterir. EİDGK, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği. \*Kruskal-Wallis testi.

Çalışmaya katılan hastaların takipleri süresince tespit edilen subfoveal nodül görüntüleme bulguları değerlendirildi. 42 hastanın 40'ında (%95.2) RFF ve FFA görüntüleri ile nodüle dalan vasküler yapılar izlendi. 25 hastada (%59.5) lezyona dalan bu damar yapıları arasında R-R vasküler anastomoz mevcuttu (Resim 12-13). Çalışmada 36 hastada (%85.7) FFA'da vaskülarize nodül (Resim 15) izlendi. Bu hastaların 18'inde (%50) ilk başvuruda vasküler nodül mevcutken, 18 hastada (%50) başvurudan ortalama 15.7±7.70 ay sonra vasküler nodül geliştiği görüldü. 38 hastada (%90.4) OKT'de sensoriyel retina atrofisi geliştiği görüldü (Resim 13-14). 32 hastada (%76.1) OKT'de ERM mevcutken, Evre 4 olan hastalarda skarlaşmanın önemli bir işareti olan nodüller lezyonda hiperpigmentasyon 34 hastada (%80.9) RFF görüntülerinden tespit edildi. Bu sonuçlar Tablo 12'da özetlenmiştir.

**Tablo 12:** Subfoveal Nodüllerde Son Muayenede Özellikli Görüntüleme Bulguları

<b>Subfoveal Nodüllerde Son Muayenede Özellikli Görüntüleme Bulguları (Sayı (%))</b>	
Nodüle Dalış Yapan Retina Damarları (RFF-FFA)	40/42 (%95.2)
R-R Vasküler Anastomoz (RFF-FFA)	25/42 (%59.5)
Vaskülarize Nodül (FFA)	36/42 (%85.7)
Sensöriyel Retina Atrofisi (OKT)	38/42 (%90.4)
Epiretinal Membran(ERM) (OKT)	32/42 (%76.1)
Nodülde Hiperpigmentasyon (RFF)	34/42 (%80.9)

Retrospektif bir çalışma olması ve az gören hastaların tetkik uyumunun düşük olması nedeniyle az sayıda hastanın OKT-A görüntüleri değerlendirilebilir kalitedeydi. Bu sebeple OKT-A görüntüleri yaptığımız güncel evrelelendirmeye dahil edilemedi. OKT-A görüntüleri değerlendirilebilir olan 9 hasta (%21) mevcuttu. 8 hasta güncel subfoveal nodül evrelememize göre Evre 4-Subfoveal Fibrozis, 1 hasta Evre 3-Subfoveal Nodül evresindeydi. Hastaların tümünde foveada irregüler kaba-kalın damarlar içeren fibrotik lezyon mevcuttu. Tüm hastalarda FFA görüntülerinde de tespit edebildiğimiz nodüle giriş yapan damarlar ve vasküler anastomoz izledik. Bu nodüle giriş yapan ve anastomoz da oluşturan damarlar yüzeysel ve derin pleksuslarda izlenmekteydi, dış retina ve koryokapiller tabakada fibrotik yapının gölge etkisi nedeniyle vasküler yapılar değerlendirilememekteydi (Resim 18).



**Resim 18:** Evre 4-Subfoveal Fibrozis hastasının OKT-A ve FFA görüntüleri.

*OKT-A (üstte) kalın vasküler fibrotik yapılar içeren subfoveal nodüle giriş yapan damarlar ve vasküler anastomozlar izlenmekte. Dış retinal ve koryokapiller tabakada fibrotik yapının gölge etkisi mevcut. FFA'da (altta) yine nodüle giriş yapan damarlar ve vasküler anastomoz izlenmekte.*

Çalışmaya katılan hastaların takipler sonunda ortalama final EİDGK  $1.38 \pm 0.52$  (0.5-2.7) logMAR idi. Hastaların daha önce tariflenen reversible evrelerden (Evre 0-1) irreversible evreye (Evre 2 ve üzeri) geçiş süresi ortalama  $8.16 \pm 3.4$  (3-14, median 8.5) aydı. Ortalama  $31.14 \pm 29.5$  ay takip edilen hastalara, her bir göz için yılda ortalama  $1.85 \pm 1.36$  (0-6) seans vasküler ablatif tedavi (LFK/kriyoterapi),  $1.21 \pm 1.47$  (0-5) kez İV Anti-VEGF/Steroid enjeksiyonu,  $0.15 \pm 0.41$  (0-2) kez cerrahi tedavi uygulanmıştı. Takipler sonunda hastaların subfoveal nodül evrelemesi dağılımı; %5 (n=2) Evre 2-Paketlenme, %14 (n=6) Evre 3-Subfoveal Nodül, %80 (n=34) Subfoveal Fibrozis-Fibrotik Skar şeklindeydi. Hastaların son kontrolünde klinik sonuçları Tablo 13'da özetlenmiştir.

**Tablo 13.** Subfoveal Nodül Hastalarının Final Klinik Sonuçları

Başlangıç EİDGK (logMAR) (n=37)	1.21±0.59 (0.1-2.7)
Final EİDGK (logMAR) (n=39)	1.38±0.48 (0.5-2.7) (Ortanca:1.3)
Reversible→İrreversible Dönüşüm Süresi (ay)	8.16±3.4(3-14) (Ortanca:8.5)
<b>Göz Başına Yapılan Yıllık Ortalama Tedavi Uygulamaları</b>	
IV Anti-VEGF/Steroid Enjeksiyon Sayısı	1.21±1.47(0-6)
Ablatif (LFK/Kriyoterapi) Tedavi Sayısı	1.85±1.36(0-6)
Cerrahi Tedavi Sayısı	0.15±0.41(0-2)
Toplam Girişim Sayısı	3.19±2.32(0.54-8)
<b>Son Vizitte Subfoveal Nodül Evresi</b>	
Evre 0	-
Evre 1	-
Evre 2	2 (%5)
Evre 3	6 (%14)
Evre 4	34 (%81)

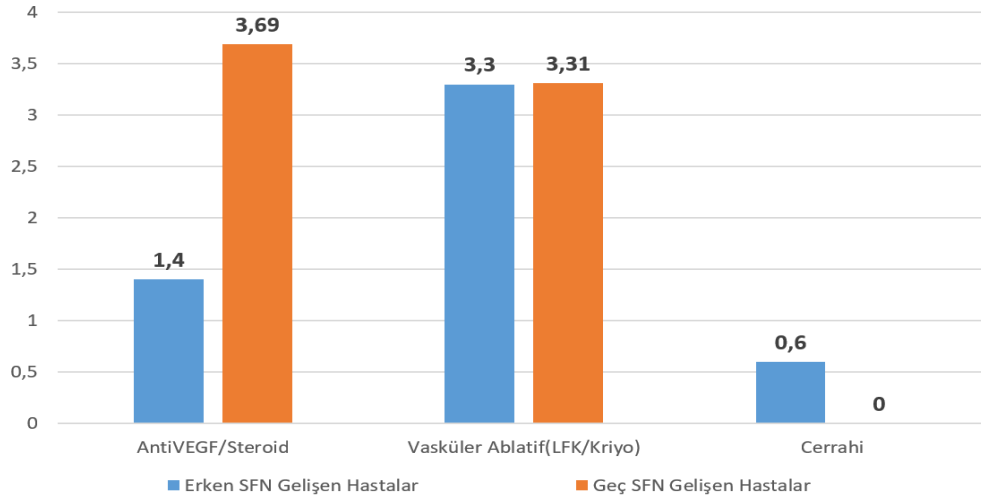
Hastaların reversible (Evre 0-1) evrelerden irreversible (Evre 2 ve üzeri) evrelere geçiş süresinin ortalama  $8.16\pm 3.4$  (3-14, ortanca 8.5) ay olmasından yola çıkarak hastalar erken (9 aydan kısa) ve geç (9 ay veya daha uzun) subfoveal nodül gelişen hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Evre 0 ve 1 ile başvuran 21 hasta vardı. Bu gruplar arasında klinik bulgular ve uygulanan tedaviler karşılaştırıldı (Tablo 14). Erken subfoveal nodül gelişen grupta hastaların başvuru yaşı geç subfoveal nodül gelişen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha küçüktü (Erken vs Geç:  $5.6\pm 3.2$  vs  $8.9\pm 4.5$ ,  $p=0.010$ ). İki grup arasında başlangıç EİDGK (Erken vs Geç:  $0.98\pm 0.75$  vs  $1.02\pm 0.71$ ) ve final EİDGK (Erken vs Geç:  $1.33\pm 0.64$  vs  $1.38\pm 0.18$ ) arasında anlamlı fark bulunmadı. Erken subfoveal nodül gelişen hastalarda nodül gelişme süresi ortalama  $4.7\pm 1.33$ (3-6) ay iken geç subfoveal nodül gelişen hastalarda nodül gelişme süresi ortalama  $11.27\pm 1.48$ (9-14) ay idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Geç subfoveal nodül gelişen grupta yıllık ortalama IV

AntiVEGF/Steroid enjeksiyonu sayısı erken subfoveal nodül gelişen gruptan anlamlı olarak daha fazlaydı (Erken vs Geç:  $1.4\pm 1.21(0-3)$  vs  $3.69\pm 1.29(1,25-5,45)$ ,  $p=0.001$ ) (Grafik 3). Yıllık ortalama ablatif tedavi uygulama sayısı, erken subfoveal nodül gelişen grupta  $3.30\pm 1.32(2-6)$ , geç subfoveal nodül gelişen grupta ise  $3.31\pm 0.88(2.5-5.33)$  olup aralarındaki fark anlamlı değildi ( $p=0.668$ ) (Grafik 3). 2 grup arasında periferik eksudasyon, iskemi ve telenjektazi yayılımı arasında da anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo 14.** Hastaların Subfoveal Nodül Gelişme Süresine Göre Klinik Sonuçları

(Ortalama±SD)(min-max)	Erken Subfoveal Nodül Gelişen Hastalar (<9 ay) (n=10)	Geç Subfoveal Nodül Gelişen Hastalar (>9 ay) (n=11)	Toplam (n:21)	p*
Yaş	5.6±3.2(2-13)	8.9±4.5(2-17)	7.1±4.3	<b>0.010</b>
Başlangıç EİDGK (logMAR)	0.98±0.75	1.02±0.71	1.0±0.49	0.492
Final EİDGK (logMAR)	1.33±0.64	1.38±0.18	1.35±0.46	0.419
Nodül Gelişme Süresi (Ay)	4.7±1.33	11.27±1.48	8.14±3.63	<b>&lt;0.001</b>
Yıllık Yapılan IV Anti-VEGF/Steroid Sayısı	1.40±1.21(0-3)	3.69±1.29 (1.25-5.45)	2.59±1.7	<b>0.001</b>
Yıllık Yapılan Vasküler Ablatif Tedavi Sayısı	3.30±1.32(2-6)	3.31±0.88 (2.5-5.33)	3.31±1.08	0.668
Yıllık Yapılan Cerrahi Tedavi Sayısı	0.6±1.33 (0-4)	0	0.28±0.95	N/A
Periferik Eksudasyon Yayılımı (Kadran)	2.10±0.87	2.14±0.46	2.12±0.67	0.376
Periferik İskemi Yayılımı (Kadran)	1.12±0.35	1.27±0.46	1.21±0.41	0.120
Periferik Telenjektazi Yayılımı (Kadran)	1.80±0.67	2.18±0.62	1.99±0.66	0.098

\*Mann Whitney-U testi.

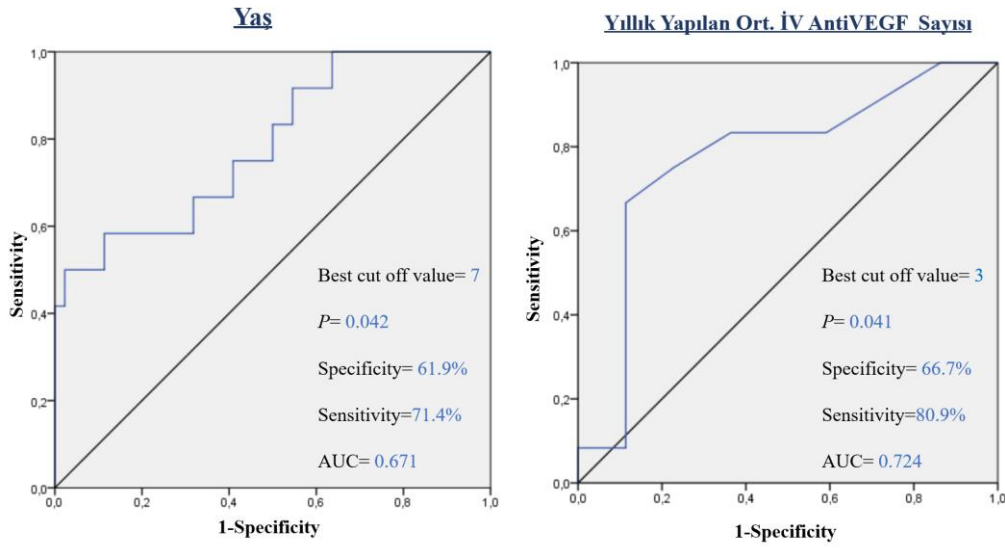


**Grafik 3:** Erken/Geç subfoveal nodül gelişen hastalara yıllık yapılan ortalama tedavi sayıları

Erken ve geç subfoveal nodül gelişen hastalarda anlamlı çıkan, subfoveal nodül gelişimini etkileme potansiyeli yüksek parametreler üzerinde ROC eğrisi analizi yapıldı ve cut off değerler belirlendi (Tablo 15). Daha sonra bu parametreler için ‘‘multivariate logistic regression’’ analizi yapıldı (Tablo 16). Sonuç olarak; 7 yaş ve altındaki Coats hastalarında 9 ay içinde subfoveal nodül gelişme riskinin, 7 yaşından büyük hastalara oranla 2.4 kat arttığı bulundu. Yılda 3 ve daha az İV AntiVEGF/Steroid enjeksiyonu yapılan hastalarda; 9 ay içinde subfoveal nodül gelişimi riski, 3’ten fazla İV AntiVEGF/Steroid enjeksiyonu yapılan hastalara kıyasla 4 kat fazlaydı.

**Tablo 15.** Subfoveal Nodül Gelişimini Etkileme Potansiyeli Olan Önemli Parametreler İçin ROC Eğrisi

	Cut off Değeri	Sensitivite	Spesifisite	AUC
<b>Yaş</b>	7	71.4%	61.9%	0.671
<b>Yıllık Yapılan Ortalama İV Anti-VEGF Sayısı</b>	3	80.9%	66.7%	0.724



**Tablo 16.** Subfoveal Nodülün Erken Gelişimi İçin Prognostik Parametrelerin ‘Multivariate Logistic Regression’ Analizi

Multivariate Logistic Regression Analiz	P	Odds ratio	95% of CI for Odds ratio	
			Lower	Upper
<b>Yaş</b>				
>7 yaş				
≤7 yaş	<b>0.032</b>	2.432	0.910	5.428
<b>AntiVEGF enjeksiyon sayısı</b>				
>3 (yıllık ortalama)				
≤3 (yıllık ortalama)	<b>0.024</b>	4.015	2.112	7.431
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek				
Kadın	0.727	0.941	0.044	9.906

Hastaların 1 yıl sonunda irreversible evre olan Evre 2 ve üzeri subfoveal nodül prevalansı %87 (n:36/42), 2. yıl sonunda ise prevalans %100 idi. Erken subfoveal nodül evrelerinde başvuran hastaların irreversible evreye geçiş süresinin maksimum 14 ay olmasından yola çıkarak; hastaların takip ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek için takip süresi 1 yıl üzerinde olan hastalar üzerinde çalışmayı uygun gördük.

Çalışmaya katılan hastalarda takipler sonunda final EİDGK  $1.38 \pm 0.48$  logMAR (min-max:0.5-2.7, Ortanca:1.3) olmasından yola çıkarak takip süresi 1 yıl üzerinde olan hastalar (n=31); final EİDGK 1.3 logMAR (Snellen: 0.05 ve daha düşük) ve üzerinde olan “düşük final EİDGK sahip hastalar (n=13)” ve 1.3 logMAR(Snellen 0.05 ve üzeri) altında olan “yüksek final EİDGK sahip hastalar (n=18)” olarak iki gruba ayrıldı. 2 grup arasında klinik bulgular, subfoveal nodül boyutları ve uygulanan tedaviler karşılaştırıldı (Tablo 17). 2 grupta hastaların final EİDGK arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Düşük vs Yüksek:  $1.69 \pm 0.21(1.4-2)$  vs  $1.07 \pm 0.24(0.52-1.3)$ ,  $p < 0.001$ ). Hastalar arasında ortalama yaş (Düşük vs Yüksek:  $6.07 \pm 3.12(2-13)$  vs  $7.44 \pm 4.16(2-17)$ ), başlangıç EİDGK (Düşük vs Yüksek:  $1.48 \pm 0.40(1-2.1)$  vs  $0.97 \pm 0.3(0.1-1.8)$ ) ve takip süresi (Düşük vs Yüksek:  $46 \pm 38.16(12-141)$  vs  $35.5 \pm 22.02(12-108)$ ) arasında anlamlı fark izlenmedi. Düşük veya yüksek final görme keskinliği ile subfoveal nodüllerin horizontal-vertikal çapı ve nodül alanı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Grafik 4B). Yüksek final EİDGK sahip hastalara yapılan yıllık ortalama İV AntiVEGF/Steroid enjeksiyonu sayısı düşük final EİDGK sahip hastalara göre yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Düşük vs Yüksek:  $0.45 \pm 0.40(\text{min-max:}0-1)$  vs  $1.37 \pm 1.46(\text{min-max:}0-5)$ ,  $p = 0,025$ ) (Grafik 4A). Yıllık yapılan ortalama vasküler ablatif tedavi ve cerrahi tedavi sayıları ise iki grup arasında benzerdi (Grafik 4A). İki grup arasında periferik hastalık bulguları karşılaştırıldığında; final EİDGK düşük olan grupta periferik iskeminin kadran olarak yayılımı, final EİDGK yüksek gruba göre anlamlı olarak daha fazla idi (Düşük vs Yüksek:  $1.53 \pm 0.77$  vs  $0.83 \pm 0.61$  kadran) (Grafik 4C). Periferik eksudasyon ve telenjiektazi yayılımı arasında 2 grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Grafik 4C).

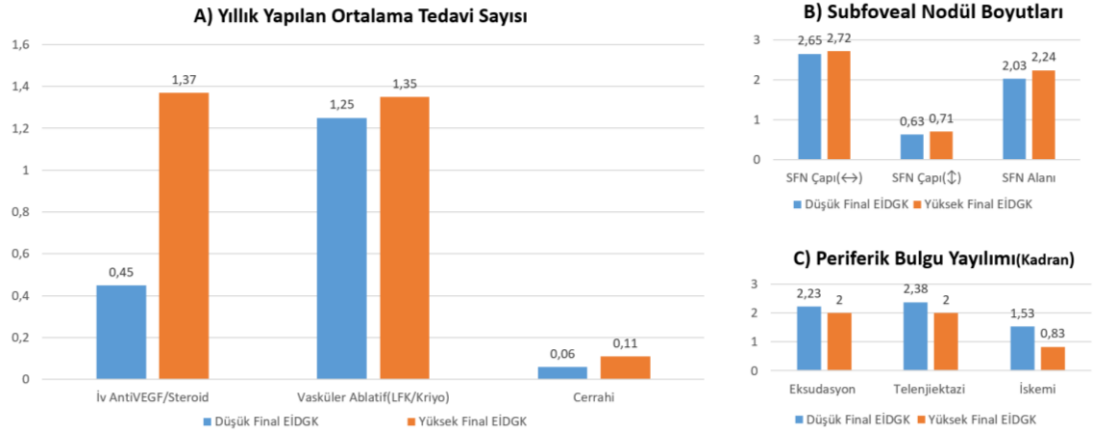
**Tablo 17:** Düşük ve Yüksek Final EİDGK Sahip Hastaların Klinik Sonuçları

(Ortalama±SD)(min-max)	Düşük Final EİDGK Sahip Hastalar* (n=13)	Yüksek Final EİDGK Sahip Hastalar** (n=18)	Toplam	P***
Yaş	6.07±3.12(2-13)	7.44±4.16(2-17)	6.87±3.76	0.285
Başlangıç EİDGK (logMAR)	1.48±0.40(1-2.1)	0.97±0.3(0.1-1.8)	1.17±0.54	0.317
Final EİDGK (logMAR)	1.69±0.21(1.4-2)	1.07±0.24(0.52-1.3)	1.33±0.38	<b>&lt;0.001</b>
Takip Süresi (Ay)	46.76±38.16(12-141)	35.5±22.02(12-108)	40.22±29.81	0.458
Subfoveal Nodül Horizontal Çapı (mm)	2.65±1.18(1.12-4.73)	2.72±1.44(0.43-5.04)	2.69±1.32	0.984
Subfoveal Nodül Vertikal Çapı (mm)	0.63±0.39(0.11-1.34)	0.71±0.31(0.21-1.2)	0.67±0.34	0.399
Subfoveal Nodül Alanı (mm <sup>2</sup> )	2.03±1.8	2.24±1.65	2.15±1.69	0.719
Yıllık Yapılan IV Anti-VEGF/Steroid Sayısı	0.45±0.40(0-1)	1.37±1.46(0-5)	0.98±1.22	<b>0.025</b>
Yıllık Yapılan Vasküler Ablatif Tedavi Sayısı	1.25±0.71(0.46-3)	1.35±0.77(0.32-2.73)	1.31±0.74	0.920
Yıllık Yapılan Cerrahi Tedavi Sayısı	0.06±0.24(0-0.9)	0.11±0.26(0-1)	0.09±0.25	0.317
Periferik Eksudasyon Yayılımı (Kadran)	2.23±0.59	2±0.59	2.09±0.59	0.288
Periferik İskemi Yayılımı (Kadran)	1.53±0.77	0.83±0.61	1.12±0.76	<b>0.011</b>
Periferik Telenjektazi Yayılımı (Kadran)	2.38±0.76	2±0.48	2.16±0.63	0.070

\* Final EİDGK>1.3 logMAR(Snellen 0.05 altı) olan hastalar.

\*\* Final EİDGK ≤1.3 logMAR(Snellen 0.05 ve üzeri) olan hastalar.

\*\*\* Mann Whitney-U testi.



**Grafik 4:** Düşük ve Yüksek Final EİDGK sahip hastaların yıllık yapılan ortalama tedavi sayıları (A), subfoveal nodül boyutları(B) ve periferik hastalık bulguları yayılımı(C).

Çalışmaya katılan takip süresi 1 yılın üzerinde olan hastalar (n=31) iv AntiVEGF/steroid enjeksiyonu tedavileri yanında vasküler ablatif tedavi olarak; ‘‘LFK+kriyoterapi yapılan hastalar(n=10)’’ ile ‘‘sadece LFK yapılan hastalar(n=21)’’ olarak 2 gruba ayrıldı. 2 grup hasta arasında klinik bulgular, subfoveal nodül boyutları ve uygulanan tedaviler analiz edildi (Tablo 18). Hasta grupları arasında ortalama yaş (LFK+Kriyoterapi vs LFK:6.9±4.22(2-17) vs 6.85±3.63(2-14)), başlangıç EİDGK (LFK+Kriyoterapi vs LFK: 0.87±0.57(0.1-1.6) vs 1.36±0.49(0.5-2.2)), final EİDGK (LFK+Kriyoterapi vs LFK: 1.33±0.41(0.7-2) vs 1.33±0.34(0.7-2)) ve takip süresi (LFK+Kriyoterapi vs LFK:48.3±42.12(13-141) vs 36.38±22.06(12-108)) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Vasküler ablatif tedavi uygulamalarına göre hastalarda subfoveal nodüllerin horizontal-vertikal çapı, nodül alanı ve ERM oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 2 grupta hastalara uygulanan yıllık ortalama vasküler ablatif tedavi, iv AntiVEGF/steroid enjeksiyonu ve cerrahi tedavi sayısı benzerdi. Periferik iskemi yayılımı sadece LFK uygulanan hasta grubunda daha yüksek iken (LFK+Kriyoterapi vs LFK: 0.6±0.69 vs 1.38±0.66, p=0.007), periferik telenjiektazi ve eksudasyon yayılımı arasında fark izlenmedi.

**Tablo 18:** Vasküler Ablatif Tedavi Uygulamalarına (LFK+Kriyoterapi Vs LFK) Göre Hastaların Klinik Sonuçları

(Ortalama±SD)(min-max)	LFK+Kriyoterapi Uygulanan Hastalar (n=10)	Sadece LFK Uygulanan Hastalar (n=21)	Toplam	P*
Yaş	6.9±4.22(2-17)	6.85±3.63(2-14)	6.87±3.76	0.949
Başlangıç EİDGK (logMAR)	0.87±0.57(0.1-1.6)	1.36±0.49(0.5-2.2)	1.17±0.54	0.742
Final EİDGK (logMAR)	1.33±0.41(0.7-2)	1.33±0.34(0.7-2)	1.33±0.36	0.978
Takip Süresi (Ay) (min-max)	48.3±42.12(13-141)	36.38±22.06(12-108)	40.22±29.81	0.783
Subfoveal Nodül Horizontal Çapı (mm)	2.64±1.32(0.67-4.73)	2.71±1.35(0.43-5.04)	2.69±1.32	0.735
Subfoveal Nodül Vertikal Çapı (mm)	0.67±0.29(0.21-1.07)	0.67±0.36(0.11-1.34)	0.67±0.34	0.932
Subfoveal Nodül Alanı (mm <sup>2</sup> )	2.06±1.46	2.20±1.82	2.15±1.69	0.933
Yıllık Yapılan IV Anti-VEGF/Steroid Sayısı	0.99±0.65(0.11-2.18)	0.98±1.43(0-5)	0.98±1.22	0.267
Yıllık Yapılan Vasküler Ablatif Tedavi Sayısı	1.29±0.77(0.32-2.73)	1.32±0.74(0.33-3)	1.31±0.74	0.750
Yıllık Yapılan Cerrahi Tedavi Sayısı	0.12±0.29(0-0.9)	0.08±0.24(0-1)	0.09±0.25	0.742
Periferik Eksudasyon Yayılımı (Kadran)	2±0.66	2.14±0.57	2.09±0.59	0.550
Periferik İskemi Yayılımı (Kadran)	0.6±0.69	1.38±0.66	1.12±0.76	<b>0.007</b>
Periferik Telenjektazi Yayılımı (Kadran)	2±0.66	2.23±0.62	2.16±0.63	0.338
Epiretinal Membran (OKT) (n, (%))	7 (%70)	17 (%81)	24 (%77)	0.652**

\* Mann Whitney-U Testi.

\*\* Ki-Kare Testi.

Çalışmaya katılan takip süresi 1 yılın üzerinde olan hastalar (n=31) bu sefer ‘‘sadece vasküler ablatif tedavi (LFK/Kriyoterapi) uygulanan hastalar (n=6)’’ ve vasküler ablatif tedavilerin yanında adjuvan İV AntiVEGF/steroid enjeksiyonu yapılan ‘‘vasküler ablatif+İV AntiVEGF/Steroid uygulanan hastalar (n=25)’’ olarak 2 gruba ayrıldı. 2 grup hasta arasında klinik bulgular, subfoveal nodül boyutları ve uygulanan tedaviler değerlendirildi (Tablo 19). 2 grup arasında yaş, başlangıç ve final EİDGK, subfoveal nodül horizontal-vertikal çapı, nodül alanı ve uygulanan tedaviler arasında anlamlı farka rastlanmadı (p>0.05).

**Tablo 19:** İV AntiVEGF/Steroid Enjeksiyonu Uygulamalarına Göre Hastaların Klinik Sonuçları

(Ortalama±SD)(min-max)	Sadece Vasküler Ablatif Tedavi Uygulanan Hastalar (n=6)	Vasküler Ablatif + İV AntiVEGF/Steroid Uygulanan Hastalar (n=25)	Toplam	P*
Yaş	8±3.57(4-14)	6.6±3.82(2-17)	6.87±3.76	0.365
Başlangıç EİDGK (logMAR)	1.06±0.50(0.5-1.8)	1.38±0.40(0.7-2.1)	1.17±0.54	0.160
Final EİDGK (logMAR)	1.5±0.24(1.3-1.8)	1.29±0.40(0.7-2)	1.33±0.36	0.184
Takip Süresi (Ay)	23.66±14.33(12-44)	44.2±31.35(12-141)	40.22±29.81	<b>0.048</b>
Subfoveal Nodül Horizontal Çapı (mm)	3.20±0.74(2.01-4.18)	2.57±1.40(0.43-5.04)	2.69±1.32	0.161
Subfoveal Nodül Vertikal Çapı (mm)	0.95±0.20(0.80-1.34)	0.61±0.33((0.11-1.27)	0.67±0.34	0.103
Subfoveal Nodül Alanı (mm <sup>2</sup> )	3.16±1.36(1.62-5.61)	1.91±1.69(0.09-5.51)	2.15±1.69	0.080
Yıllık Yapılan İV Anti-VEGF/Steroid Sayısı	-	1.22±1.25(0.11-5)	0.98±1.22	N/A
Yıllık Yapılan Vasküler Ablatif Tedavi Sayısı	1.11±0.95(0.5-3)	1.36±0.69(0.32-2.73)	1.31±0.74	0.327
Yıllık Yapılan Cerrahi Tedavi Sayısı	0.25±0.41(0-1)	0.06±0.19(0-0.9)	0.09±0.25	0.160
Periferik Eksudasyon Yayılımı (Kadran)	2.5±0.54	2±0.57	2.09±0.59	0.063
Periferik İskemi Yayılımı (Kadran)	1.83±0.75	0.96±0.67	1.12±0.76	<b>0.018</b>
Periferik Telenjektazi Yayılımı (Kadran)	2.08±0.64	2.5±0.54	2.16±0.63	0.148

\* Mann Whitney-U test.

## 5. TARTIŞMA

Coats hastalığında subfoveal nodüller oluşum mekanizmaları, tedavi yanıtları ve görme prognozu üzerine etkileri ile son yıllarda güncel konulardandır. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte çalışmalar artmakta; yapısı ve oluşumu üzerine aydınlatıcı sonuçlar elde edilmektedir.

Subfoveal nodül, bazı yayınlardaki diğer adıyla maküler fibrozis, aslında Coats'un orijinal makalelerinde de tanımlanan bir lezyondur (1). Coats bu yapıyı "bazılarında gri, bazılarında sarı-beyaz görünümde muhtemelen koroidde yerleşmiş gibi görünen büyük bir kitle" olarak tariflemiştir ve bu lezyon 11 hastasının 8'inde mevcuttur (1, 8). 1900'lerin ortalarına doğru makulada yerleşen, etrafında yoğun eksudasyon izlenen ve vasküler yapılarla ilişkisi bulunan bu nodüler lezyon; çeşitli çalışmalarda "gri nodül" ve "subretinal höyük (subretinal mound)" olarak isimlendirilmiştir (11, 35, 38). Lezyon daha sonra kronik eksudasyon ya da vasküler anastomoz sonucu fibrozisten kaynaklandığı öne sürülerek "maküler fibrozis" olarak isimlendirilmiştir (2, 38, 39). Khurana ve ark. Coats hastalığının atipik bir prezentasyonu olarak "subfoveal nodül" tanımını kullanan ilk kişidir (110). Maküler bölgede periferik telenjiektazilerden uzakta oluştuğunu, subretinal eksudasyonun zamanla fibrotik bir dokuya dönüşebileceğini belirtmiştir. Daruich ve ark. subfoveal nodülü sarı eksudatif kabarık sferoidal lezyon olarak, maküler fibrozisi ise foveada subretinal gri-beyaz skar olarak tariflemiştir (6). Subfoveal nodül saptanan hastalarda zamanla nodülün fibrotik komponentinin arttığını ve ortalama 11 ayda maküler fibrozis meydana geldiğini belirtmiştir (6).

Coats hastalığında subfoveal nodül prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Orijinal Coats makalesinde adı geçen nodüler kitlenin yüksek sıklıkla (>%50)

görüldüğünden bahsedilmiştir (38). Daruich ve ark. Evre 2B-3A hastalarla yaptığı 40 hasta içeren çalışmada prevalansı %52.5 bulmuştur (6). Jumper ve ark. ise maküler fibrozis prevalansını %23 olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda Evre 2A-3A Coats hastalarımız arasında subfoveal nodül prevalansı başlangıçta %49 (21/43) idi. Takipler sırasında ise 1. yıl sonunda prevalans %86 (37/43), 2. yıl sonunda da son vizitle benzer olarak %97 (42/43) bulundu. Bununla beraber pek çok çalışmada maküler bölgede yüksek oranda sert eksudasyon birikiminden bahsedilmiştir. Ancak bu çalışmalarda subfoveal nodül varlığı ya da gelişimi belirtilmemiştir. Örneğin Shields ve ark. Coats hastalığının klinik varyasyonlarını tanımladıkları geniş hasta sayılı çalışmasında 158 gözün 129'unda (%82) maküler eksudasyon tespit etmişlerdir (2). Yayında maküler eksudasyon için paylaştıkları fundus resimleri klinik olarak subfoveal nodül ile uyumludur. Dalvin ve ark.'nın 351 hastaya yer verdikleri çalışmada makulayı tutan eksudasyon oranını %84'tur (5). Bu yüzden doğru tanı ve yeterince takip edilen Coats hastalarında subfoveal nodül prevalansının; çalışmaların bir kısmının kesitsel olması nedeniyle de bu zamana kadarki çalışmalarda çıkan sonuçlardan daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada ilk kez subfoveal nodüllerin gelişim basamakları incelenmiştir ve evrelendirilmiştir. Subfoveal nodül gelişimi evrelemesi Tablo 6'da özetlenmiştir. Maküler bölgede bazı durumlarda henüz foveaya ulaşmamış intraretinal sert eksuda ve intra/subretinal sıvının (Evre 0-Maküler Eksudasyon) hastalığın ilerlemesi ile makulada dağınık yerleşimli belirgin subfoveal sert eksuda birikimi oluşturduğu gözlenmiştir (Evre1-Subfoveal Eksudasyon). Hem klinik hem de OKT ile tespit edilebilen bu subretinal eksudalar zamanla foveal bölgede toplanmakta, kümelenmekte ve 'paketlenip' aslında subfoveal nodülün tipik kubbe şeklinde sınırları düzgün ve belirgin prezentasyonunun ilk aşamasını oluşturmaktadır (Evre 2-

Paketlenme). Daha ileriki aşamada paketlenen sert eksudasyon kümesinde fibrotik nodüler sferoidal kompakt görünüm belirginleşmekte ve nodüle dalan damarlarla lezyonun vasküler komponenti ortaya çıkmaktadır (Vaskülarizasyon Evresi- Evre 3- Subfoveal Nodül). Bu dönemde santral sensorial retina atrofisi başlamıştır ve ERM oluşumu da sıklıkla eklenmektedir. Nodülün yapısının ve içeriğinin değişimini FFA görüntüleri ile de desteklemek mümkündür. Subfoveal nodülün erken evreleri, yoğun eksudasyon kümesinin blokajı nedeniyle FFA’da hipofloresan izlenirken; vasküler komponentin eklenmesi ve fibrotik değişikliklerle erken dönemde izo/hipofloresan, geç dönemde boyanma ve sızıntı ile hiperfloresan olarak izlenmiştir. Bu evre ‘vasküler nodül’ olarak isimlendirilmiştir. Subfoveal nodülün son evresinde fibrozisin ilerlemesi ile nodülün daha soluk sarı-gri renkte olduğu ve skarlaşmanın işareti olarak nodül üzerinde hiperpigmentasyon meydana geldiğini görülmüştür (Skarlaşma Evresi- Evre 4- Subfoveal Fibrozis/Fibrotik Skar). Bu evrede nodülde fibrozisin artması ile OKT’de nodüler lezyonda hiperreflektivite de artmıştır ve sıklıkla mevcut olan ERM kalınlaşmış ve ilerleyen sensorial retina atrofisi sonucu giderek incelen retinayı aşarak subfoveal nodül ile bağlantılı hale gelmiştir. Hastaların takip süreleri uzadıkça Evre 4-Subfoveal Fibrozis/Fibrotik Skar hasta oranı artmıştır. Özellikle takip süresi 2 yıla ulaşan hastaların büyük çoğunluğunun (%92), 3 yıla ulaşan hastaların ise tamamının Evre 4-Subfoveal Fibrozis/Fibrotik Skar aşamasına ulaşmış olması; subfoveal nodüllerin uzun takiplerde skarlaşmasının kaçınılmaz olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada subfoveal nodül evrelerine göre hastaların demografik ve klinik özellikleri de karşılaştırılmıştır. Evre 0 ile başvuran hastalarda diğer evrelere yüksek olan başlangıç görme keskinliği ilerleyen evrelerde düşmekteydi. Subretinal eksudasyonun ortaya çıktığı Evre 1 ile birlikte daha ileri evrelerde hastalarda görme

keskinliği azalmaktadır. Gupta ve ark.'nın OKT çalışmasında da intraretinal ödem ve eksuda izlenen hastaların görme keskinlikleri sırasıyla 0.98-1.07 logMAR iken subretinal eksudasyon izlenen hastalarda 1.23 logMAR'a düşmektedir (45). Çalışmamıza göre Evre 2 ve üzeri subfoveal nodül tespit edilen hastalarda başlangıç görme keskinliği 1.3 logMAR'ın (Snellen 20/400'nin) altında olmaktadır. Subfoveal nodülün Coats hastalığında düşük görme keskinliğine yol açtığı bilinen bir durumdur ve düşük görme keskinliği sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Jumper ve ark. maküler fibrozis izlenen 11 hastanın başlangıç görme keskinliğini 1.14 logMAR olarak açıklamıştır (39). Gupta ve ark. ise subfoveal nodül saptanan hastaların başlangıç görme keskinliğini ortalama 1.12 logMAR olarak bulmuştur (45).

Coats hastalığı periferik retinal vaklarizasyonda değişikliklerle karakterize bir hastalık olmasına rağmen eksudasyonların makulada birikim eğilimi vardır. Shields ve ark. da foveada yoğun eksudasyon kitlesinin varlığından bahsetmiş ve eksudasyonun foveada birikmesinin sebebinin anlaşılamadığını söylemiştir (2). Gass ve ark. eksudaların yer çekimi nedeniyle makulada biriktiği görüşünü savunmuştur (111). Subfoveal nodüller de eksudasyonun makulada birikimi nedeniyle oluyor gibi görünmektedir ve eksudasyon olmadan subfoveal nodül oluşumu izlenmemiştir (6, 112). Bununla birlikte Coats hastalığının evrelemesi retinal telenjiektazi, eksudasyon ve eksudatif RD gibi temel klinik bulgularının yayılımı ve lokasyonu temeline dayanmaktadır. Hastalığın evrelemesi aynı zamanda prognozu ile uyumludur. Bazı alışmalar telenjiektazilerin superior kadranda yerleşmesi, 3 veya daha fazla saat kadranda telenjiektazi görülmesi gibi periferik hastalık bulgularının kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmiştir (5, 23). Biz de farklı evrelerde subfoveal nodül ile başvuran hastaların periferik telenjiektazi, eksudasyon ve iskemi yayılımını

inceledik. Ancak periferik hastalık yayılım bulguları ile subfoveal nodülün evreleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Subfoveal nodüllerin yapısal içeriği konusunda literatürde hem histopatolojik hem de klinik çalışmalar mevcuttur. Klinik çalışmalarda araştırmacılar subfoveal nodüllerin vasküler içeriği konusunda neredeyse hem fikirdir. Histopatolojik çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir. Chang ve ark. enüklea ettiği 62 gözün 6'sında subfoveal nodül tespit etmiş ve subfoveal nodüllerin histopatolojik yapısını incelemiştir (58). Subretinal alanda lipid içerikli eksudalar ile birlikte fibrotik nodülde; kalsifikasyon içerebilen RPE proliferasyonu ve pigment yüklü makrofajların yanında 4 hastada subretinal neovaskülarizasyon tespit etmiştir (39, 58). Jonas ve ark. patolojik olarak inceledikleri yoğun subretinal doku kitlesinde lipid ve hemosiderin yüklü makrofajlar ve fibroz metaplazi içeren RPE hücreleri gözlemiştir (57). Lezyonda herhangi bir vasküler yapı tanımlamamıştır. Ancak bu durum daha önce neovaskülarizasyonun var olmadığı anlamına gelmediğini, YBMD nedeniyle diskiform skar gelişen hastaların %25'inde de damarların regresyonu nedeniyle patolojik olarak vasküler yapılar izlenmediği bildirilmiştir (39, 57, 113). Histopatolojik çalışmalarda gözlenen lipid yüklü makrofaj ve kolesterol içerikli dev hücrelerin varlığı; hastalığın enflamatuar süreçler ile ilişkisini düşündürmektedir. Bazı araştırmalar okside fosfolipidlerin enflamasyonu dolayısıyla da anjiyogenezi tetikleyebileceğini göstermiştir (39, 114). Bununla birlikte hastalığın değişen evreleri sırasında tespit ettiğimiz bulguların hastalığın histopatolojik yapısındaki değişikliklerle ilgili olduğu görüşündeyiz. Erken evre subfoveal nodüllerde yoğun eksudasyon nedeniyle FFA'da oluşan hipofloresans; nodül yapısına vasküler fibrotik komponentin eklenmesiyle erken dönemde izo/hipofloresan geç dönemde hiperfloresans izlenmekteydi. Biz bu aşamada lezyonu "vasküler nodül" olarak

isimlendirdik. Takipler sırasında hastaların %85.7'sinde (n=36) FFA'da vaskülarize nodül tespit ettik. Bu hastaların 18'inde (%50) ilk başvuruda vasküler nodül mevcutken, 18 hastada (%50) başvurudan ortalama  $15.7 \pm 7.70$  ay sonra vasküler nodül geliştiğini gördük. Daruich ve ark. patolojik olarak inceledikleri 11 hastadan birinde tespit ettikleri fibrotik nodüler lezyonun, fibrozisin erken evresinde olabileceğini, ileri evrelerde fibrozis ve doku organizasyonu ile nodüler yapının RPE ve sensoriyel retina ile ilerleyebileceğini belirtmiştir (6). Subfoveal nodülün zamanla FFA boyanma paterninin değişmesini bizim gibi histolojik yapısındaki değişimle ilişkili olduğunu savunmuştur. Subfoveal nodüller tanı anında yüksek lipid içeriği nedeniyle FFA'da erken ve geç dönemde hipofloresans gösterirken; hastalığın ilerlemesi ile fibrozisin arttığını, histolojik özelliklerinin değiştiğini ve FFA'da geç boyanma özelliği gösterdiğini belirterek; nodülde vaskülarizasyon gelişimi ve vasküler nodül kavramımızı destekleyen görüşlerde bulunmuştur.

Subfoveal nodüllerin vasküler yapılarla ilişkisi üzerine histopatolojik sonuçlar yanında bizim çalışmamızda ve literatürde bildirilen çeşitli çalışmalarda bazı bulgular elde edilmiştir. Nodüle giren damarlar, neovaskülarizasyon, R-R ya da koryoretinal vasküler anastomozlar ile RAP-Tip III MNV varlığı subfoveal nodüller için çoğu çalışmada farklı etyolojiler ve hipotezler ile tespit edilmiştir. Aslında bu yeni bir bulgu değildir ve benzer ifadeler çok eski kaynaklarda dahi geçmektedir. Oeller'in 1899 tarihli atlasında intraretinal hemoraji ile birlikte maküler arteriyovenöz bağlantı içeren olası erken bir Coats hastası paylaşılmıştır (38). Coats orijinal makalesinde "koroidde büyük bir kütle" olarak tanımladığı lezyonun, şişerek ortasında belirgin hemoraji gösteren bir çıkıntıya dönüştüğünü belirtmiştir (1). Jumper ve ark. çalışmasında maküler fibrozisi olan hastalarda lipid eksudasyonuna sekonder olarak meydana gelen intraretinal vasküler anastomoz ve

neovaskularizasyon mevcut olduğunu belirtmişlerdir (39). Yazarlara göre bu neovasküler sürecin diyabetik retinopati gibi başka diğer eksudatif makülopatilerde de gözlenebileceği, Coats hastalığındaki bu yeni damarların intraretinal ya da subretinal gelişebileceği ve RAP-Tip III MNV ile benzer morfolojide olabileceği belirtilmiştir (39). Vezzola ve ark. retinal vasküler anastomoz içeren subfoveal nodül izlenen 7 yaşında bir hastayı paylaştığı olgu bildiriminde; yüksek VEGF seviyelerine sekonder olarak R-R vasküler anastomoz meydana gelebileceğini öne sürmüştür (115). Bu konuda bizim çalışmamıza kadar en geniş seriyi sunan Daruich ve ark. 21 subfoveal nodül hastasının tamamında nodül içine giren ikinci ya da üçüncü sıralı arter ve ven gözlemlemiştir (6). Ayrıca bu hastaların FFA görüntülemelerinde %72'sinde intraretinal vasküler anastomoz %11'inde subretinal neovaskularizasyon mevcuttur (6). Sigler ve ark. subfoveal nodüllerin vasküler yapısının RAP-Tip III MNV karakterinde olduğu görüşünü savunmuş ve 21 Coats hastasının 5'inde (%24) OKT ile koryoretinal vasküler anastomoz varlığını göstererek RAP tespit ettiklerini bildirmiştir. Yazarlar Coats hastalığında retinal mid-kapiller pleksus anjiyogenezi sırasında bir defekt olduğunu ve bu anormal vaskülogenezin koryoretinal anastomoz ile birlikte RAP-Tip III neovaskularizasyona yol açabileceği görüşünü paylaşmışlardır. Subfoveal nodüllerde RAP-Tip III MNV görüşü literatürde çeşitli OKT-A çalışmaları ile de desteklenmiştir. Chwiejczak ve ark. 3 hastalık olgu serisinde OKT-A en-face görüntülerini kullanarak subfoveal nodülleri incelemiş; lezyonda yüzeysel damarların derin katmanlara nüfuz ettiğini, kesitsel taramalarda iç ve dış retinal katmanlara bazen de RPE'ye doğru yüksek akış sinyalleri gözlemlediklerini belirtmişlerdir (50). Bu durumun YBMD'de görülen RAP-Tip III MNV ile benzer bulduklarını açıklamışlar ancak lezyonun gölgeleme etkisi nedeniyle koroid bileşeni ile ilgili yorum yapamamışlardır. Rabiolo ve ark. maküler fibrozis

izlenen 4 hastanın 3'ünde (%75) OKT-A'da koryoretinal vasküler anastomoz gözlemiştirlerdir (46). Paylaştıkları hastanın OKT-A görüntüsünde lezyonda koroid-iç retina arasında yoğun vasküler akım izlenmektedir. Biz de çalışmamızda vaskülarizasyon evresi olarak tanımladığımız Evre 3-Subfoveal nodül aşamasına geçen hastaların tamamında (tüm hastaların %95'i (n:40/42)) nodüle dalış yapan retinal damarlar olduğunu gördük. Hastaların %60'ında (n:25/42) FFA ve RFF görüntüleri ile tespit ettiğimiz R-R vasküler anastomoz izledik. Aynı zamanda hastaların %85'i takipler sırasında FFA'da vasküler nodül özelliği gösterdi.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda subfoveal nodüllerin OKT-A ile değerlendirilmesinde RAP-Tip III MNV benzeri lezyon görüşü dışında bazı bulgular da paylaşılmıştır. Hautz ve ark. maküler skarlarda intralezyonel damarlar olduğunu belirtmiştir ancak bu bulgunun neovaskülarizasyonun bir sonucu olduğuyla ilgili bir yorumda bulunmamıştır (47). Rabiolo ve ark. maküler fibrozisi olan gözlerde maküler bölgede irregüler kaba damarlar gözlemiştir (46). Maküler fibrozisin; vaskülarize fibrotik bir doku ya da neovasküler dokuda fibrozis ile ortaya çıkan bu kaba damarlar ile makulada vasküler tabaka bozulması şeklinde görüldüğünü belirtmiştir. Biz de OKT-A görüntülerini değerlendirebildiğimiz az sayıda hastanın (n:9) hepsinde subfoveal nodülü makulada irregüler kaba-kalın damarlı fibrotik lezyon şeklinde gözledik. Tüm hastalarda subfoveal nodüle giriş yapan damarlar ve vasküler anastomoz mevcuttu. Bu bulgular yüzeysel ve derin vasküler pleksuslarda izlenmekteydi, dış retinal ve koryokapiller pleksus ise fibrotik yapının gölge etkisi nedeniyle değerlendirilemedi. Ayrıca bu bulgular hastaların FFA görüntülerinde de mevcuttu. Ancak bu hastalar subfoveal nodül evrelememize vaskülarizasyonun belirgin olduğu ve klinik olarak tespit edilebilen Evre 3-4 hastalar (1 hasta Evre 3, 8 hasta Evre 4) idi. OKT-A görüntüleme daha erken evre hastalarda nodülde

vaskülarizasyonun erken dönemde tespiti için yardımcı olabilir. Bunun için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde bildiğimiz kadarıyla subfoveal nodül oluşumunda maküler eksudasyondan önce neovaskülarizasyon oluşumunu gösteren bir olgu bildirilmemiştir. Subfoveal nodüllerde vasküler süreç eksudasyon birikiminden sonra ortaya çıkmıştır. Bizim görüşümüze göre maküler eksudasyonun paketlenmesi ile oluşan subfoveal nodüllerde vaskülarizasyon; lipidden zengin yoğun eksudasyonun yarattığı iskemik ve inflamatuvar ortam sonucu sekonder bir süreç gibi durmaktadır. Çeşitli çalışmalar da bizimle benzer görüşü savunmuştur (6, 39, 50). Gözlelediğimiz kadarıyla lezyonda koroid komponentinden emin olmadığımız ya da henüz ispatlanamayan intraretinal neovasküler/ intraretinal vasküler anastomoza yol açan bir süreç söz konusudur. Burada neovasküler yapının kaynağının intraretinal vasküler yapılar olması ancak koroid bileşeninin gösterilememesi nedeniyle RAP-Tip III MNV olarak isimlendirmenin doğru olmadığını düşünüyoruz. RAP-Tip III MNV'de önce neovaskülarizasyon meydana gelmekte, sonrasında eksudasyon ve fibrozis oluşmaktadır. Subfoveal nodüllerde ise eksudasyon oluşumu vaskülarizasyondan önce meydana gelmektedir. Coats hastalığında eksudaların subfoveal birikmeye eğilimli olması hastalığın karakterinin diyabetik retinopati, vaskülitler gibi intraretinal sert eksudalarla seyreden hastalıklardan farklı olmasına yol açıyor olabileceği görüşündeyiz. Burada eksudasyonun subfoveal alanda birikimi dış retinada iskemi ve inflamasyonla birlikte sekonder fibrozise yol açıyor, daha sonra bu süreç neovaskülarizasyonu tetikleyebilir. Yani Coats hastalığında meydana gelen neovasküler sürecin; RAP-Tip III MNV'den farklı olarak eksudasyondan fibrozise gidişte, neden (causative) değil sonuç (resultant) olduğunu düşünüyoruz.

Çeşitli çalışmalarda maküler eksudaların tam rezolüsyonunun zor olduğu bildirilmiştir. Zhang ve ark. AntiVEGF enjeksiyonu (conbercept veya ranibizumab) ve LFK ile tedavi ettikleri hastaların %25'inde maküler eksudasyonun hiperreflektif bir skar bırakarak iyileştiğini ve bu nedenle hastaların görme keskinliklerinin artmadığını belirtmiştir (88). Bu çalışmada paylaşılan OKT görüntülerinde başlangıçta subfoveal nodülün bizim evrelememize göre Evre 2-Paketlenme evresinde olduğunu, tedavi sonunda oluşan hiperreflektif skarın ise Evre 4-Subfoveal fibrozis ile uyumlu olduğunu gördük. Yang ve ark. benzer şekilde maküler eksudaların tam rezolüsyonunun zor olduğunu ve eksudasyonun geride hiperreflektif bir skar bıraktığını belirtmiştir (86). Yayında RFF görüntülerini paylaştığı bir hastada evrelememize göre Evre 3- Subfoveal nodül mevcuttur ve tedaviye rağmen (x2 İV ranibizumab enjeksiyonu) sebat etmektedir. OKT sinde sadece intraretinal eksuda ve sıvı izlenen, evrelememize göre Evre 0-Maküler eksudasyon evresindeki hastanın makuladaki bulguları; tekrarlayan İV ranibizumab enjeksiyonları sonrası tamamen gerilemiştir. Aynı yayında OKT görüntüleri paylaşılan bir diğer olguda ise; hasta başlangıçta Evre 0-Maküler eksudasyon evresindeyken x3 İV ranibizumab enjeksiyonuna rağmen Evre 1-Subfoveal eksudasyon evresine progrese olmuştur. Goel ve ark. İV bevacizumab ve LFK ile tedavi ettikleri 3 hastayı paylaştıkları olgu serisinde paylaşılan hastalar bizim evrelememize göre Evre 2-3 aşamasında olup tedavi sonrası Evre 4-Subfoveal fibrozis aşamasında izlenmektedir (116). Kodama ve ark.'nın yine İV bevacizumab enjeksiyonu ve LFK uyguladıkları Evre 3A Coats hastalarını sunduğu 2 hastalık olgu bildiriminde; RFF görüntüleri paylaşılan subfoveal nodül evrelememize göre muhtemelen Evre 0-Maküler Eksudasyon evresindeki foveal bulguları tedavi ile tamamen gerilemiştir (117). OKT görüntüleri paylaşılan ikinci hasta ise subfoveal nodül evrelememize göre Evre 2- Paketlenme

evresinde olup tedavi ile fibrotik nodül regrese olmuştur ancak sebat etmektedir. Paylaşılan resimlerde OKT kesiti lezyon üzerinden geçmemektedir.

Diğer yandan, Patel ve ark. 9 yaşında Evre 3A bir Coats hastasında İV brolocizumab enjeksiyonu ve LFK sonrası foveadaki subretinal eksudasyonların tamamen gerilediğini ve hastanın görme keskinliğinin arttığını belirtmiştir (118). Esteve ve ark.'nın tekrarlayan ranibizumab, aflibercept ve LFK tedavisi ile intra/subretinal eksudasyonları ve intraretinal ödemi tamamen gerileyen Evre 2B Coats hastasında final görme keskinliği 0.3 logMAR olarak bildirilmiş (119). Teh ve ark. Evre 2B Coats hastasında LFK, kriyoterapi ve İV ranibizumab enjeksiyonu ile intraretinal ve subretinal eksudasyonların tamamen gerilediğini belirtmiştir (120). Bu olgu bildirimlerinde görüntüleri paylaşılan hastalar bizim evrelememize göre dağınık subretinal eksudasyonlarla karakterize Evre 1- Subfoveal Eksudasyon aşamasında olup, tedaviler sonucu eksudasyonda tam rezolasyon gerçekleştiği ve hastalarda görme keskinliğinin arttığı görülmektedir. Ramasubramanian ve ark. eksudatif RD ile başvuran, vasküler ablatif tedaviler ve İV bevacizumab enjeksiyonu yapılan 8 hastanın %75'inde maküler eksudasyonun rezorbe olduğunu belirtmiştir (41). Paylaşılan fundus resimlerinde bizim evrelememize göre Evre 0 ve Evre 1 hastalar mevcuttur. Shieh ve ark.'nın LFK ve İV aflibercept enjeksiyonu yaptıkları, intraretinal ödem izlenen, Evre 0-Maküler Eksudasyon evresinde olan hastada; tedavi ile foveal bulgular gerilemiş ve görme keskinlikleri artmıştır (85). Bu çalışmalar Tablo 20'de özetlenmiştir. Literatürdeki bu çalışmalar da, bizim bu çalışmamızda savunduğumuz gibi, hastalarda dağınık yerleşen subretinal eksudasyonların erken dönemde tedavi edilmesiyle tamamen yok olabildiğini (reversible dönem), ama kümelenip kubbeleşip paketlenmesinden sonra makülada kalıcı değişiklik yapan subfoveal nodülün gelişeceği ve tam rezolasyonun mümkün olmadığını

desteklemektedir. Aynı zamanda hastalarda paketlenme sonucu subfoveal nodül oluşumu gerçekleştiikten sonra hastaların hem başlangıç hem de final görme keskinlikleri düşük olmaktadır. Bu nedenle Evre 2-Paketlenme sonrası evreleri irreversible evreler olarak isimlendirdik. Hastalarımızda reversible evrelerden irreversible evreye geçişin tedavilere rağmen aslında hızlı bir süreç olduğunu (ortalama: 8.16±3.4 ay (min-max:3-14, Ortanca:8.5)) ve 14. Ayın sonunda tüm hastalarımızın irreversible evrelere geçtiğini gözlemledik.

**Tablo 20: Maküler Eksudasyonların Tedavisi ile İlgili Çalışmalar**

Yazar Adı, Yıl	Hasta	Uygulanan Tedavi	Sonuçlar
Zhang, 2018	28	Ranibizumab/ Conbercept+LFK	- %53 subretinal sert eksudalar↓ - %25 maküler eksudasyonda hiperreflektif skar ile tam rezolusyon - GK artışı (-)
Yang, 2016	17	Ranibizumab+LFK/ Kriyoterapi	- %58.8 maküler eksudada değişiklik(-) - Maküler eksudaların hiperreflektif skar oluşturma eğilimi yüksek
Goel, 2011	3	Bevacizumab+LFK	- Evre 2/3 hastalar - Tedavi ile→Evre 4-Subfoveal fibrozis - Tüm hastalarda GK artışı (+)
Kodama, 2014	2	Bevacizumab+LFK	- Evre 0→ Tedavi ile tam rezolusyon - Evre 2→Tedavi ile Evre 4-Subfoveal fibrozis - GK artışı (+)
Patel, 2020	1	Brolicizumab+LFK	- Evre 1→ Tedavi ile tam rezolusyon - GK artışı (+)
Esteve, 2016	1	Ranibizumab+ Aflibercept+LFK	- Evre 1→ Tedavi ile tam rezolusyon - GK artışı (+)
Teh, 2013	1	Ranibizumab+LFK +Kriyoterapi	- Evre 1→ Tedavi ile tam rezolusyon - GK artışı (+)
Ramasubramanian, 2014	8	Bevacizumab+LFK ±Kriyoterapi	- %75 maküler eksudasyonda tam rezolusyon - Vitreoretinal fibrozis ve traksiyon!!
Shieh, 2017	1	Aflibercept+LFK	- Evre 0→ Tedavi ile tam rezolusyon - GK artışı (+)

Çalışmaya katılan hastalarda reversible evrelerden irreversible evrelere progresyon hızını etkileyen faktörleri inceledik (Tablo 14). Böylece hastaların prognozu için değerli olabilecek risk faktörlerini tespit etmeyi ve prognozu yavaşlatan durumlardan yola çıkarak ileride uygulanacak tedavi yaklaşımları için ip uçları elde etmeyi amaçladık. Coats hastalığında erken yaşta başvuran hastaların

daha şiddetli bulgulara, daha ileri evre hastalığa ve daha kötü prognoza sahip olduğunu bilmekteyiz (5, 103). Biz de erken subfoveal nodül gelişen grupta yaş ortalamasının geç subfoveal nodül gelişen gruba göre daha düşük olduğunu ve erken başvuru yaşının subfoveal nodül oluşumunun hızlı progresyonu için önemli bir risk faktörü olduğunu bu çalışma ile gösterdik. 7 yaş ve altındaki hastalarda 9 ay içerisinde subfoveal nodül gelişim riski 7 yaş üstündeki hastalara göre 2.4 kat artmaktadır. Periferik hastalık bulgularının yayılımının ise hızlı progresyon üzerine bir etkisine rastlamadık.

Coats hastalığının tedavisi için standart tedavi algoritmaları mevcut değildir. Son yıllarda uygulanan başarılı tedavilerle enükleasyon oranı oldukça azalmış, hastalığın tedavisinde hedef; globu korumaktan görsel fonksiyonu korumak ya da arttırmak üzerine evrilmiştir. Tedavide LFK ve kriyoterapi gibi vasküler ablatif tedaviler ile patolojik damarları yok edip eksudasyonu önlemek; adjuvan tedaviler ile de vasküler geçirgenliği azaltmak ve eksudasyon rezolusyonunu arttırmak amaçlanmaktadır. Enükle gözlerde yapılan histopatolojik çalışmalarda izlenen makrofajlar Coats hastalığının inflamatuvar yanıtlarla ilgisi olduğunu düşündürmüştür. Bu sebeple adjuvan tedavide steroid olarak İV ya da subtenon triamsinolon enjeksiyonları, İV deksametazon implantasyonları yapılmıştır (67, 91, 118, 121).

Coats hastalığının patogenezi tam olarak belirlenememiş olsa da VEGF'in önemli rolü olduğu düşünülmektedir. VEGF molekülleri vasküler geçirgenlik artışına, endotelial hücre migrasyonu ve progresyonu ile telenjiektazilere neden olabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda Coats hastalarında VEGF konsantrasyonlarının arttığı, VEGF seviyesinin hastalığın ciddiyeti ve eksudatif RD şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (76, 81). AntiVEGF enjeksiyonları ile VEGF

seviyesinde belirgin azalma ve eksudasyonda gerileme gösterilmiştir (41). Sıklıkla bevacizumab olmak üzere ranibizumab, aflibercept, conbercept, brolocizumab gibi AntiVEGF ajanlar ile çeşitli çalışmalar ve olgu bildirimlerinde başarılı sonuçlara ulaşılmış ve bazı çalışmalar Tablo 5’te özetlenmiştir. Coats hastalığı için FDA onaylı herhangi bir ilaç molekülü henüz bulunmamakla birlikte AntiVEGF uygulamaları ile intra/subretinal sıvı ve eksuda azalması, eksudatif RD rezolusyonu gösterilmiştir (33, 67, 81, 118). Adjuvan tedavide AntiVEGF ve steroid ajanlar subfoveal nodül hastalarında da kullanılmıştır. Daruich ve ark. subfoveal nodüllerin anormal retinal damarlar ve lipid eksudasyona sekonder neovaskülarizasyon sonucu oluştuğu görüşünü savunduğundan; tedavi yaklaşımında AntiVEGF ajanların kullanılmasının uygun olduğunu bildirmiştir (6). Asaad ve ark. da subfoveal nodül saptanan 21 yaşında hastayı sundukları olgu bildiriminde bu görüşü desteklemiştir (112). Dündar ve ark. OKT-A ile subfoveal nodül altında neovaskülarizasyon tespit ettikleri hastada; 3 kez İV ranibizumab enjeksiyonu sonrası neovasküler yapıda regresyon gözlediğini bildirmiştir (122). Bizim çalışmamızda ise erken subfoveal nodül gelişen hastalarla geç gelişen hastalar karşılaştırdığımızda, yıllık uygulanan vasküler ablatif ve cerrahi tedavi sayısı benzer iken, İV AntiVEGF/steroid enjeksiyonu uygulama sayısının geç subfoveal nodül gelişen grupta anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu gördük. Yılda 3 ve daha az İV AntiVEGF/steroid enjeksiyonu yapılan hastalarda 9 ay içerisinde subfoveal nodül gelişimi riski, 3’ten fazla İV AntiVEGF/steroid enjeksiyonu yapılan hastalara kıyasla 4 kat artmaktadır. Buradan yola çıkarak subfoveal nodül gelişim oranı yüksek olan Coats hastalarında maküler/subfoveal eksudasyon aşamasında yani reversible evrelerde yakaladığımız hastalarda yoğun İV Anti-VEGF enjeksiyonu uygulamanın subfoveal nodül gelişimini engelleme ihtimali olabileceği düşünülebilir. Bunun için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Coats hastalarında son yıllarda agresif ve etkin tedaviler ile anatomik başarı oranları artarken, benzer başarının görme keskinliğinde de izlendiğini söylemek çok mümkün değildir. Coats hastalarında nihai görme keskinliği etkin tedavilere rağmen düşük olmaktadır. Chiu ve ark. 30 hastalık kohort ile yaptıkları çalışmada yaklaşık 3.5-4 yıllık takip sonunda hastaların %70'inde görme keskinliğini 20/200 ün altında (>1 logMAR) bulmuşlardır (123). Başka bir çalışmada Budnig ve ark. sadece %4 hastada görme keskinliğini 20/200 ün üzerinde olduğunu belirtmiştir (74). Shields ve ark. 351 vakanın uzun süreli (45 yıl) takibinin analizinde; tedavi sonrası 20/20-20/40 görme keskinliğini %18, 20/50-20/200 görme keskinliğini %22, 20/400 ve daha kötü görme keskinliği oranını %59 bulmuştur (109). Coats hastalarında başlangıç ve sonuç görme keskinliğini etkileyen bulgular da araştırılmıştır. Ong ve ark. OKT bulgularının görme prognozu üzerinde etkilerini araştırdığı çalışmasında intra/subretinal sıvı ve eksudasyonun tedavi ile düzelebildiğini, bu hastalarda düşük başlangıç görme keskinliğinin tedavi ile dış retinal tabakaların korunması durumunda arttığı sonucuna ulaşmıştır (7). Aynı çalışmada subfoveal fibrotik nodül/maküler fibrozis varlığı ve dış retinal tabakalarda atrofi varlığı hem başlangıç hem tedavi sonucu düşük görme keskinliği ile ilişkilendirilmiştir (7). Coats hastalarında subfoveal nodüllerin kötü görsel sonuçlara yol açtığı ve tedavi ile görmenin artmadığı bilinen ve literatürde de pek çok çalışmada gösterilmiş bir durumdur (6, 38, 39, 45).

Biz de takibi 1 yılın üzerinde olan hastalarımızda final görme keskinliği ortalamasından yola çıkarak (ortalama:  $1.38 \pm 0.48$  logMAR (min-max:0.5-2.7, Ortanca:1.3) final görme keskinliği üzerine etkisi olabilecek faktörleri inceledik. Başvuru yaşının, başlangıç görme keskinliğinin ve subfoveal nodül boyutlarının final görme keskinliği üzerine etkisi olmadığını gördük. Periferik telenjiyektazi ve

eksudasyonların yayılımının hastaların final görme keskinliğine etkisi yoktu ancak düşük final görme keskinliğine sahip grupta periferik iskemi yayılımı daha fazlaydı. Bu durum muhtemelen periferik iskemi sonucu oluşan maküler iskemiden kaynaklanmaktaydı. Uygulanan ablatif ve cerrahi tedavi sayısı final görme keskinliğini etkilemezken; final görme keskinliği iyi olan gruba daha fazla İV AntiVEGF/steroid enjeksiyonu yapıldığı sonucuna ulaştık.

Subfoveal nodüllerin progresyonu ve final görme keskinlikleri üzerine edindiğimiz sonuçlarımızdan yola çıkarak; İV AntiVEGF/steroidler, uygulanan vasküler ablatif ve cerrahi tedavilerin anatomik başarısına katkı sağlamanın yanında görsel prognoz üzerinde de etkili olabilir diye düşünmekteyiz. Periferik telenjektazi, eksudasyon ve eksudatif RD baz alınarak uygulanan tedavi yönetiminin subfoveal nodül gelişiminin önlenmesi ve görsel sonuçları için yetersiz kaldığı görülmektedir. Subfoveal nodül gelişiminin engellenmesi için daha yoğun ve agresif İV AntiVEGF tedavileri gereksinimi olabilir. Genel olarak İV AntiVEGF enjeksiyonları vasküler ablatif tedaviler ile kombine yapılmaktadır. Vasküler ablatif tedaviler arasında eksudasyonun rezolusyonu için 2-3 ay beklenmesi önerilmektedir. Bu durum uygulanan İV AntiVEGF enjeksiyonlarının azalmasına ve gecikmesine yol açmaktadır. Erken evrelerde saptanan hastaların irreversible evrelere hızlı progresyonu düşünüldüğünde; bu hastalara diyabetik retinopati, YBMD benzeri vasküler ve dejeneratif retinal hastalıklarda olduğu gibi aylık yükleme şeklinde İV AntiVEGF enjeksiyonu uygulanması subfoveal nodül gelişimini engelleyebilir, daha iyi final görme keskinliği kazanımları sağlayabilir. Bunun için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Coats hastalığında kriyoterapi uygulamaları ile kan retina bariyerinin hasarlanması sonucu geçici subretinal eksudasyon ve eksudatif RD artışı

görülebilmektedir (23, 34). Bazı hastalarda kriyoterapi sonrası ERM ve vitreoretinal traksiyon oranında artış izlenmiştir (124). Bu durumların kriyoterapinin daha fazla inflamasyona yol açmasının bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden kriyoterapi yapılan hastalarda artan inflamatuvar ortamın yol açabileceği morfolojik ve fonksiyonel sonuçları inceledik. Takiplerinde kriyoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında başlangıç ve final görme keskinliği, subfoveal nodül boyutları ve ERM oluşumu arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu iki gruba uygulanan İV AnitVEGF/steroid enjeksiyon sayıları da benzerdi. Benzer incelemeyi sadece vasküler ablatif tedavi yapılan ve ablatif tedavi yanında adjuvan tedavi uygulanan hastalar arasında yaptığımızda da morfolojik ve fonksiyonel olarak fark olmadığını gördük.

Çalışmamızın retrospektif dizaynda olması, Coats hastalığının düşük prevalansı nedeniyle hasta sayısının düşük olması ve düşük hasta sayısı nedeniyle homojen gruplar oluşturmanın zorluğu gibi kısıtlılıkları vardır. Bununla birlikte çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar gözlemlerimizi ve çıkarımlarımızı desteklemektedir.

## 6. SONUÇ

Subfoveal nodül Coats hastalarında aslında çok sık karşımıza çıkmaktadır. Literatürde tanımlanması ile ilgili problemlerden dolayı prevalansı düşük bildirilse de biz özellikle doğru tanılı hastalarda prevalansının oldukça yüksek olduğunu düşünüyoruz. Biz çalışmamızda Evre 2A-3A Coats hastalarında subfoveal nodül prevalansını %97 bulduk.

Coats hastalığında tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte eksudasyonları subfoveal alanda birikim eğilimi vardır. Subfoveal nodüller de subfoveal eksudasyonun organizasyonu sonucu meydana gelmektedir. Subfoveal nodüllerin oluşumu konusunda literatürde pek çok görüş mevcuttur ancak araştırmacılar nodüler lezyonun vasküler yapılar içerdiği konusunda hemfikirdir. Daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde biz de çalışmamızda nodüle dalan vasküler yapılar ve nodülde intraretinal damarların vasküler anastomozu olduğunu tespit ettik. Biz maküler eksudasyonun paketlenmesi ile oluşan subfoveal nodüllerde vaskülarizasyonun; lipidden zengin yoğun eksudasyonun yarattığı iskemik ve inflamatuvar ortam sonucu sekonder bir süreç olduğunu savunuyoruz. Nodüler yapının hızla fibrotik hale gelmesi ya da çeşitli sebeplerle koroid komponentinin gösterilememesi ve subfoveal nodüllerde fibrozis oluşumunun vaskülarizasyondan önce meydana gelmesi nedeniyle bu lezyonun RAP-Tip III MNV'den farklı olduğunu düşünüyoruz.

Biz bu çalışmamızda 'literatürde ilk kez' ilerideki yaklaşımlara ışık tutabilmek adına; subfoveal nodülleri evrelendirdik. Subfoveal nodüllerin oluşum aşamalarını klinik ve görüntüleme bulgularından yola çıkarak 5 evreye ayırdık. Subfoveal nodüller yoğun subfoveal eksudasyonun kümelenip kubbeleşip

paketlenmesi sonucu meydana gelmekte ve bu aşamadan sonra da nodüllerin skarsız iyileşmesi mümkün olmamaktadır. Literatürdeki çalışmalarda da maküler bölgede dağınık yerleşen subfoveal eksudasyonların erken dönemde tedavi ile tamamen yok olabildiğini (Evre 0-1→reversible evreler) ancak eksudasyonların kümelenip kubbeleşip paketlenmesinden sonra makulada kalıcı değişiklik yapan subfoveal nodülün geliştiği ve tam rezolasyonun mümkün olmadığını (Evre 2 ve üzeri→ irreversible evreler) gördük. Bu hastaların hem başlangıç hem de tedaviye rağmen final görme keskinlikleri düşük olmaktadır. Foveal eksudasyondan paketlenme ile irreversible evrelere geçiş oldukça hızlı gerçekleşmektedir. Bu yüzden Coats hastalığında; hastalar maküler ve foveal bölgede sub/intraretinal ödem ve/veya eksudasyon aşamasında iken, paketlenme henüz gerçekleşmeden etkili tedavilere başvurmak gerekmektedir. Çalışmamızda hastaların reversible evrelerden irreversible evrelere progresyonu ilgili yaptığımız analizlerde ablatif tedavilerin yanında yılda 3 ve daha az İV AntiVEGF/steroid enjeksiyonu yapılan hastalarda 9 ay içerisinde subfoveal nodül gelişme riskinin, 3'ten fazla İV AntiVEGF/steroid enjeksiyonu yapılan hastalara kıyasla 4 kat arttığını bulduk. Aynı zamanda erken başvuru yaşının subfoveal nodül oluşumunun hızlı progresyonu için önemli olduğunu; 7 yaş ve altındaki hastalarda 9 ay içerisinde subfoveal nodül gelişim riskinin 7 yaş üstündeki hastalara göre 2.4 kat arttığı sonucuna ulaştık. Periferik hastalık bulgularının şiddeti ve yayılımı ise subfoveal nodüllerin progresyonu üzerine etkili değildi.

Subfoveal nodülü olan hastalara sadece ablatif tedavilerin uygulanması ya da ablatif tedavi olarak kriyoterapi uygulanmasının final görme keskinliklerini, nodül boyutunu ve ERM oluşumunu etkilemediğini gösterdik.

Subfoveal nodülleri final görme keskinliklerinin başvuru yaşı, subfoveal nodülün boyutu ve periferik eksudasyon ve telejiektazi yayılımından bağımsız

olduğunu gördük. Ancak final görme keskinliği daha iyi olan hastalarda yıllık yapılan İV AntiVEGF/steroid enjeksiyon sayısı düşük final görme keskinliği olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Tüm bu sonuçlar bize hastalara etkin rezolusyonun gerçekleşmesi için 2-3 ayda bir yapılan vasküler ablatif tedavi uygulamalarından bağımsız olarak; erken dönemde aylık yükleme şeklinde İV AntiVEGF enjeksiyonları yapılmasının hastalığın progresyonunu yavaşlatabileceğini, hatta engelleyebileceğini ve daha fazla görme keskinliği kazanımı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız ileri dönemde bu yaklaşımı temel alacak çalışmalara öncül olabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri:

1. Bu çalışma Coats hastalığında subfoveal nodüllerin incelendiği bugüne kadarki en geniş seridir.
2. Bu çalışmada ilk kez subfoveal nodüllerin evrelendirilmesi yapılmıştır.
3. Sadece Evre 1-2A Coats olgularında nodül gelişiminden kaçınılabileceği, diğer evrelerde yüksek oranda nodül gelişeceğini vurgulayan ilk çalışmadır.
4. Bu çalışmada ilk kez yoğunlaştırılmış İV AntiVEGF tedavi ile subfoveal nodüllerin ileri evrelere progresyonunun yavaşlatılabildiği görülmüştür.
5. 7 yaş üstü grupta subfoveal nodül progresyonunun daha küçük gruba oranla daha yavaş olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Zayıf yönleri:

1. Retrospektif olması,
2. Tüm hastalarda kaliteli OKT-A görüntüleri olmaması nedeniyle OCTA'nın evrelemeye dahil edilememesidir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Coats G. Forms of retinal disease with massive exudation. R Lond Ophthamol Hosp Rep. 1908;17:440–525.
2. 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.
3. Yang X, Wang C, Su G. Recent advances in the diagnosis and treatment of Coats' disease. Int Ophthalmol. 2019;39(4):957-70.
4. Zheng XX, Jiang YR. The effect of intravitreal bevacizumab injection as the initial treatment for Coats' disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(1):35-42.
5. Dalvin LA, Udyaver S, Lim LS, Mazloumi M, Atalay HT, Khoo CTL, et al. Coats Disease: Clinical Features and Outcomes by Age Category in 351 Cases. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2019;56(5):288-96.
6. Daruich AL, Moulin AP, Tran HV, Matet A, Munier FL. Subfoveal Nodule in Coats' Disease: Toward an Updated Classification Predicting Visual Prognosis. Retina. 2017;37(8):1591-8.
7. Ong SS, Mruthyunjaya P, Stinnett S, Vajzovic L, Toth CA. Macular Features on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging Associated With Visual Acuity in Coats' Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018;59(7):3161-74.
8. Coats G. Über Retinitis exsudativa (Retinitis haemorrhagica externa). Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie. 1912;81(2):275-327.
9. Leber T. Über eine durch Vorkommen multipler Miliaraneurysmen charakterisierte Form von Retinaldegeneration. Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie. 1912;81(1):1-14.
10. Leber T. Retinitis exudativa (Coats), retinitis und chorioretinitis serofibrinosa degenerans. Graefe-Saemisch Augenheilk. 1915;7:1267-319.
11. Reese AB. Telangiectasis of the retina and Coats' disease. Am J Ophthalmol. 1956;42(1):1-8.
12. Theodossiadis GP, Bairaktaris-Kouris E, Kouris T. Evolution of Leber's military aneurysms: a clinicopathological study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1979;16(6):364-70.
13. Zaini LM, Hajar S, Budiman AM. Coat“ Disease in Children: A Review of Clinical Manifestation, Diagnosis and Management. International Journal of Clinical Pediatrics and Child Health. 2020;2(1):17-23.

14. Woods AC, Duke JR. Coats's Disease. I. Review of the literature, diagnostic criteria, clinical findings, and plasma lipid studies. *Br J Ophthalmol.* 1963;47(7):385-412.
15. Haik BG. Advanced Coats' disease. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1991;89:371-476.
16. Imre G. Coats' Disease. *Am J Ophthalmol.* 1962;54:175.
17. Ghassemi F, Shields CL, Mohebbi M, Nili Ahmadabadi M, Morsali F, Sabour S. Serum hypercoagulability states in Coats' disease. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:305-10.
18. Imre G. Coats' disease and hyperlipemic retinitis. *Am J Ophthalmol.* 1967;64(4):726-33.
19. Lim WK, Nussenblatt RB, Chan CC. Immunopathologic features of inflammatory coats disease. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(2):279-81.
20. Kase S, Mori S, Noda K, Ishida S. Anterior proliferative vitreoretinopathy in a patient with Coats disease. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(2):343-5.
21. Egbert PR, Chan CC, Winter FC. Flat preparations of the retinal vessels in Coats' disease. *J Pediatr Ophthalmol.* 1976;13(6):336-9.
22. Fernandes BF, Odashiro AN, Maloney S, Zajdenweber ME, Lopes AG, Burnier MN, Jr. Clinical-histopathological correlation in a case of Coats' disease. *Diagn Pathol.* 2006;1:24.
23. Sen M, Shields CL, Honavar SG, Shields JA. Coats disease: An overview of classification, management and outcomes. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(6):763-71.
24. Ghorbanian S, Jaulim A, Chatziralli IP. Diagnosis and treatment of coats' disease: a review of the literature. *Ophthalmologica.* 2012;227(4):175-82.
25. Steidl SM, Hirose T, Sang D, Hartnett ME. Difficulties in excluding the diagnosis of retinoblastoma in cases of advanced Coats' disease: a clinicopathologic report. *Ophthalmologica.* 1996;210(6):336-40.
26. Eagle RC. *Eye Pathology.* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2011.
27. Tripathi R, Ashton N. Electron microscopical study of Coat's disease. *Br J Ophthalmol.* 1971;55(5):289-301.
28. Black GC, 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.
29. Berger W, van de Pol D, Bächner D, Oerlemans F, Winkens H, Hameister H, et al. An animal model for Norrie disease (ND): gene targeting of the mouse ND gene. *Hum Mol Genet.* 1996;5(1):51-9.

30. Cremers FP, Maugeri A, den Hollander AI, Hoyng CB. The expanding roles of ABCA4 and CRB1 in inherited blindness. *Novartis Found Symp.* 2004;255:68-79; discussion - 84, 177-8.
31. den Hollander AI, Davis J, van der Velde-Visser SD, Zonneveld MN, Pierrottet CO, Koenekoop RK, et al. CRB1 mutation spectrum in inherited retinal dystrophies. *Hum Mutat.* 2004;24(5):355-69.
32. Saatci AO, Ayhan Z, Yaman A, Bora E, Ulgenalp A, Kavukcu S. A 12-Year-Old Girl with Bilateral Coats Disease and ABCA4 Gene Mutation. *Case Rep Ophthalmol.* 2018;9(2):375-80.
33. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, Wilson MW, Haik BG. Current management of Coats disease. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(1):30-46.
34. 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.
35. Egerer I, Tasman W, Tomer TT. Coats disease. *Arch Ophthalmol.* 1974;92(2):109-12.
36. Henkind P, Morgan G. Peripheral retinal angioma with exudative retinopathy in adults (coats's lesion). *Br J Ophthalmol.* 1966;50(1):2-11.
37. Spitznas M, Jousseaume F, Wessing A. Treatment of Coats' disease with photocoagulation. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1976;199(1):31-7.
38. Sigler EJ, Calzada JI. Retinal angiomatous proliferation with chorioretinal anastomosis in childhood Coats disease: a reappraisal of macular fibrosis using multimodal imaging. *Retina.* 2015;35(3):537-46.
39. Jumper JM, Pomerleau D, McDonald HR, Johnson RN, Fu AD, Cunningham ET, Jr. Macular fibrosis in Coats disease. *Retina.* 2010;30(4 Suppl):S9-14.
40. Shukla D, Chakraborty S, Behera UC, Kim R. Vitrectomy for epimacular membrane secondary to adult-onset Coats' disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2008;39(3):239-41.
41. Ramasubramanian A, Shields CL. Bevacizumab for Coats' disease with exudative retinal detachment and risk of vitreoretinal traction. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(3):356-9.
42. Koozekanani DD, Connor TB, Jr., Wirosko WJ. RetCam II Fluorescein Angiography to Guide Treatment and Diagnosis of Coats Disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010:1-3.
43. 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.
44. Yonekawa Y, Todorich B, Trese MT. Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Coats' Disease. *Ophthalmology.* 2016;123(9):1964.

45. Gupta MP, Dow E, Jeng-Miller KW, Mukai S, Orlin A, Xu K, et al. SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FINDINGS IN COATS DISEASE. *Retina*. 2019;39(6):1177-85.
46. Rabiolo A, Marchese A, Sacconi R, Cicinelli MV, Grosso A, Querques L, et al. Refining Coats' disease by ultra-widefield imaging and optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(10):1881-90.
47. Hautz W, Gołębiewska J, Kocyła-Karczmarewicz B. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography in Monitoring Coats' Disease. *J Ophthalmol*. 2017;2017:7849243.
48. Muakkassa NW, de Carlo TE, Choudhry N, Duker JS, Bauman CR. Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Coats' Disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(7):632-5.
49. Cicinelli MV, Carnevali A, Rabiolo A, Querques L, Zucchiatti I, Scorcia V, et al. CLINICAL SPECTRUM OF MACULAR-FOVEAL CAPILLARIES EVALUATED WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. 2017;37(3):436-43.
50. Chwiejczak K, Biswas S, Tsamis E, Siso-Fuertes I, Kasbia S, Stanga PE. Macular fibrosis in Coats' disease demonstrated by Optical Coherence Tomography Angiography - new data toward pathophysiology. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(6):3157-63.
51. Haik BG, Saint Louis L, Smith ME, Abramson DH, Ellsworth RM. Computed tomography of the nonrhegmatogenous retinal detachment in the pediatric patient. *Ophthalmology*. 1985;92(8):1133-42.
52. Potter PD, Shields CL, Shields JA, Flanders AE. The role of magnetic resonance imaging in children with intraocular tumors and simulating lesions. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1774-83.
53. Eisenberg L, Castillo M, Kwok L, Mukherji SK, Wallace DK. Proton MR spectroscopy in Coats disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(4):727-9.
54. Senft SH, Hidayat AA, Cavender JC. Atypical presentation of Coats disease. *Retina*. 1994;14(1):36-8.
55. Lai WW, Edward DP, Weiss RA, Mafee MF, Tso MO. Magnetic resonance imaging findings in a case of advanced Coats' disease. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27(3):234-8.
56. Mafee MF, Goldberg MF, Cohen SB, Gotsis ED, Safran M, Chekuri L, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography of leukocoric eyes and use of in vitro proton magnetic resonance spectroscopy of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1989;96(7):965-75; discussion 75-6.
57. Jones JH, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA. Coats' disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2001;41(4):189-98.
58. Chang MM, McLean IW, Merritt JC. Coats' disease: a study of 62 histologically confirmed cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1984;21(5):163-8.

59. Jaffe MS, Shields JA, Canny CL, Eagle RC, Jr., Fry RL. Retinoblastoma simulating Coats' disease: a clinicopathologic report. *Ann Ophthalmol.* 1977;9(7):863-8.
60. Shields JA, Parsons HM, Shields CL, Shah P. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1991;28(6):338-40.
61. Moskowitz C, Edelstein C, Oh M, Burnier MN, Jr. Retinal capillary hemangioma in von Hippel-Lindau disease. *Can J Ophthalmol.* 2005;40(2):192-4.
62. Kanski JJ. *Clinical ophthalmology : a systematic approach.* 6th ed. Edinburgh ; New York: Butterworth-Heinemann/Elsevier; 2007. vii, 931 p. p.
63. Reynolds JD, Olitsky SE. *Pediatric retina.* Berlin ; London: Springer; 2010. viii, 462 p. : col. ill. p.
64. Salmon JF, Kanski JJ. *Kanski's clinical ophthalmology : a systematic approach.* Ninth edition. ed. Edinburgh: Elsevier; 2020. xiii, 941 pages p.
65. Shields CL, Shields JA, Barrett J, De Potter P. Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(5):615-23.
66. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. *Ophthalmology.* 1998;105(6):1015-23.
67. Grosso A, Pellegrini M, Cereda MG, Panico C, Staurenghi G, Sigler EJ. Pearls and pitfalls in diagnosis and management of coats disease. *Retina.* 2015;35(4):614-23.
68. Guyton JS, McGovern FH. Diathermy Coagulation in the Treatment of Angiomatosis Retinae and of Juvenile Coats's Disease: Report of Two Cases. *American Journal of Ophthalmology.* 1943;26(7):675-84.
69. Pesch KJ, Meyer-Schwickerath G. [Light coagulation in morbus Coats and Leber's retinitis]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1967;151(6):846-53.
70. Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P. *Ryan's retina.* Sixth edition. ed. London?: Elsevier; 2018.
71. Shapiro MJ, Chow CC, Karth PA, Kiernan DF, Blair MP. Effects of green diode laser in the treatment of pediatric Coats disease. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(4):725-31.e2.
72. Nucci P, Bandello F, Serafino M, Wilson ME. Selective photocoagulation in Coats disease: ten-year follow-up. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12(6):501-5.
73. Levinson JD, Hubbard GB, 3rd. 577-NM YELLOW LASER PHOTOCOAGULATION FOR COATS DISEASE. *Retina.* 2016;36(7):1388-94.
74. Budning AS, Heon E, Gallie BL. Visual prognosis of Coats' disease. *J aapos.* 1998;2(6):356-9.

75. Sun Y, Jain A, Moshfeghi DM. Elevated vascular endothelial growth factor levels in Coats disease: rapid response to pegaptanib sodium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(9):1387-8.
76. Zhao Q, Peng XY, Chen FH, Zhang YP, Wang L, You QS, et al. Vascular endothelial growth factor in Coats' disease. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(3):e225-8.
77. He YG, Wang H, Zhao B, Lee J, Bahl D, McCluskey J. Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(10):1519-21.
78. Giannakopoulos M, Drimtzias E, Panteli V, Vasilakis P, Gartaganis SP. INTRAVITREAL RANIBIZUMAB AS AN ADJUNCTIVE TREATMENT FOR COATS DISEASE (6-YEAR FOLLOW-UP). *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11(4):339-43.
79. Ray R, Barañano DE, Hubbard GB. Treatment of Coats' disease with intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):272-7.
80. Kam AW, Hui M, Cherepanoff S, Fung AT. Rapid "epiretinal membrane" development following intravitreal bevacizumab for Coats' disease. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018;11:75-7.
81. Villegas VM, Gold AS, Berrocal AM, Murray TG. Advanced Coats' disease treated with intravitreal bevacizumab combined with laser vascular ablation. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:973-6.
82. Li S, Deng G, Liu J, Ma Y, Lu H. The effects of a treatment combination of anti-VEGF injections, laser coagulation and cryotherapy on patients with type 3 Coat's disease. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):76.
83. Park S, Cho HJ, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Intravitreal bevacizumab injections combined with laser photocoagulation for adult-onset Coats' disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(8):1511-7.
84. Gaillard MC, Mataftsi A, Balmer A, Houghton S, Munier FL. ranibizumab in the management of advanced Coats disease Stages 3B and 4: long-term outcomes. *Retina*. 2014;34(11):2275-81.
85. Shieh WS, Shah GK, Blinder KJ. Coats' Disease-Related Macular Edema Treated with Combined Aflibercept and Laser Photocoagulation. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2017;2017:2824874.
86. Yang Q, Wei W, Shi X, Yang L. Successful use of intravitreal ranibizumab injection and combined treatment in the management of Coats' disease. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(4):401-6.
87. Wells JR, Hubbard GB, 3rd. The effect of intravitreal bevacizumab in the treatment of Coats disease in children. *Retina*. 2011;31(2):427-8; author reply 8.
88. Zhang L, Ke Y, Wang W, Shi X, Hei K, Li X. The efficacy of conbercept or ranibizumab intravitreal injection combined with laser therapy for Coats' disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(7):1339-46.

89. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsuta H, Hirose F, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(4):1440-4.
90. Othman IS, Moussa M, Bouhaimed M. Management of lipid exudates in Coats disease by adjuvant intravitreal triamcinolone: effects and complications. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(5):606-10.
91. Saatci AO, Doruk HC, Yaman A. Intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) in coats' disease. *Case Rep Ophthalmol.* 2013;4(3):122-8.
92. Kumar K, Raj P, Chandnani N, Agarwal A. Intravitreal dexamethasone implant with retinal photocoagulation for adult-onset Coats' disease. *Int Ophthalmol.* 2019;39(2):465-70.
93. Zhao T, Wang K, Ma Y, Jiang YR. Resolution of total retinal detachment in Coats' disease with intravitreal injection of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(11):1745-6.
94. Lin CJ, Hwang JF, Chen YT, Chen SN. The effect of intravitreal bevacizumab in the treatment of Coats disease in children. *Retina.* 2010;30(4):617-22.
95. Kusaka S. Surgical Management of Coats Disease. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018;7(3):156-9.
96. Cai X, Zhao P, Zhang Q, Jin H. Treatment of stage 3 Coats' disease by endolaser photocoagulation via a two-port pars plana nonvitrectomy approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(7):999-1004.
97. Ogata M, Suzuki T, Nakagawa Y, Hayakawa K, Kawai K. Post-vitrectomy observation of Coat's disease associated with exudative retinal detachment, successfully treated with long-term silicone oil tamponade. *Tokai J Exp Clin Med.* 2014;39(1):25-8.
98. Silodor SW, Augsburg JJ, Shields JA, Tasman W. Natural history and management of advanced Coats' disease. *Ophthalmic Surg.* 1988;19(2):89-93.
99. Stanga PE, Jaberansari H, Bindra MS, Gil-Martinez M, Biswas S. TRANSCLERAL DRAINAGE OF SUBRETINAL FLUID, ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR, AND WIDE-FIELD IMAGING-GUIDED LASER IN COATS EXUDATIVE RETINAL DETACHMENT. *Retina.* 2016;36(1):156-62.
100. Suesskind D, Altpeter E, Schrader M, Bartz-Schmidt KU, Aisenbrey S. Pars plana vitrectomy for treatment of advanced Coats' disease--presentation of a modified surgical technique and long-term follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(6):873-9.
101. Karacorlu M, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I, Arf S. LONG-TERM ANATOMICAL AND FUNCTIONAL OUTCOMES FOLLOWING VITRECTOMY FOR ADVANCED COATS DISEASE. *Retina.* 2017;37(9):1757-64.

102. Li AS, Capone A, Jr., Trese MT, Sears JE, Kychenthal A, De la Huerta I, et al. Long-Term Outcomes of Total Exudative Retinal Detachments in Stage 3B Coats Disease. *Ophthalmology*. 2018;125(6):887-93.
103. Ucgul AY, Ozdek S, Ertop M, Atalay HT. External Drainage Alone Versus External Drainage With Vitrectomy in Advanced Coats Disease. *Am J Ophthalmol*. 2021;222:6-14.
104. de Silva DJ, Brookes JL. Cyclo diode treatment of neovascular glaucoma secondary to Coats' disease. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(5):690-1.
105. Gomez Morales A. Coats' disease. Natural history and results of treatment. *Am J Ophthalmol*. 1965;60(5):855-65.
106. Deutsch TA, Rabb MF, Jampol LM. Spontaneous regression of retinal lesions in Coats' disease. *Can J Ophthalmol*. 1982;17(4):169-72.
107. Campbell FP. Coats' disease and congenital vascular retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1976;74:365-424.
108. Shields CL, Udyaver S, Dalvin LA, Lim LS, Atalay HT, Khoo C, et al. Visual acuity outcomes in Coats disease by classification stage in 160 patients. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(3):422-31.
109. Shields CL, Udyaver S, Dalvin LA, Lim LS, Atalay HT, CT LK, 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.
110. Khurana RN, Samuel MA, Murphree AL, Loo RH, Tawansy KA. Subfoveal nodule in Coats' disease. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(3):301-2.
111. Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment*: Mosby; 1997.
112. Asaad SZ, Hussain N. Adult Coats Disease Presenting as Subfoveal Nodule. *Case Rep Ophthalmol*. 2018;9(1):232-7.
113. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999;5:27.
114. Kadl A, Galkina E, Leitinger N. Induction of CCR2-dependent macrophage accumulation by oxidized phospholipids in the air-pouch model of inflammation. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1362-71.
115. Vezzola D, Mapelli C, Canton V, Viola F, Ratiglia R. Macular fibrosis in Coats disease. *Retina*. 2011;31(10):2136-7; author reply 7-8.
116. Goel N, Kumar V, Seth A, Raina UK, Ghosh B. Role of intravitreal bevacizumab in adult onset Coats' disease. *Int Ophthalmol*. 2011;31(3):183-90.
117. Kodama A, Sugioka K, Kusaka S, Matsumoto C, Shimomura Y. Combined treatment for Coats' disease: retinal laser photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab injection was effective in two cases. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:36.

118. Patel NA, Berrocal AM, Murray TG, Villegas VM. Advanced Coats' disease treated with intravitreal brolocizumab combined with laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100815.
119. Guixeres Esteve MC, Pardo Saiz AO. Coats' disease with macular oedema responsive to aflibercept and argon laser. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2017;92(7):330-3.
120. Teh SS, Ahem A, Bastion ML. Intravitreal ranibizumab in the management of stage 2B Coats disease in a young adult Malay man. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
121. Chen Q, Liang S, Wang X, Hu C, She J, Li Z. Efficacy and Safety Outcomes of Intravitreal Dexamethasone Implant Therapy for the Treatment of Adult Coats' Disease. *J Ophthalmol.* 2020;2020:9131908.
122. Dundar SO, Verdi F, Unsal AIA. Coats disease with retinal neovascularization under subfoveal nodule: optical coherence tomography-angiography findings before and after ranibizumab treatment. *Arq Bras Oftalmol.* 2021;84(4):383-6.
123. Chiu HH, Wan MJ, Kertes PJ, Muni RH, Lam WC. Visual outcomes after treatment in pediatric patients with Coats' disease. *Can J Ophthalmol.* 2019;54(6):647-52.
124. Glaser BM, Vidaurri-Leal J, Michels RG, Campochiaro PA. Cryotherapy during surgery for giant retinal tears and intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmology.* 1993;100(4):466-70.

## 8. ÖZET

### COATS HASTALIĞINDA SUBFOVEAL NODÜL GELİŞİMİ: EVRELER, PROGNOZ VE TEDAVİSİ

**Amaç:** Coats hastalarında subfoveal nodüllerin gelişim basamaklarını geriye dönük olarak incelemek, subfoveal nodül gelişimine ve prognozuna etki eden faktörleri araştırmak.

**Gereç Yöntem:** Başlangıçta ya da takipleri sırasında subfoveal nodül varlığı ve gelişim oranları incelenerek Coats hastalığında subfoveal nodül prevalansı belirlendi. Subfoveal nodül tespit edilen hastaların tüm kayıtları ve multimodal görüntülemeleri retrospektif olarak incelendi. Subfoveal nodül gelişimi farklı klinik ve görüntüleme özelliklerine sahip 5 evreye ayrıldı (Evre 0-Maküler Eksudasyon, Evre 1-Subfoveal Eksudasyon, Evre 2-Paketlenme, Evre 3-Subfoveal Nodül, Evre 4-Subfoveal Fibrozis/Fibrotik Skar). Evrelerin gelişimine ve prognozuna etki eden faktörler kaydedildi ve analizleri yapıldı.

**Bulgular:** Ortalama başvuru yaşı  $6.88 \pm 3.9$ , ortalama takip süresi  $31.14 \pm 29.5$  ay olan 43 Coats hastası (Evre 2A-3A) çalışmaya dahil edildi. Son kontrolde subfoveal nodül prevalansı %97 (42/43) idi. Farklı subfoveal nodül evrelerinde başvuran hastalarda; başvuru yaşı, cinsiyet, takip süresi ve periferik bulguların (telenjiektazi, eksudasyon, iskemi) yayılımı arasında fark izlenmedi. Erken subfoveal nodül gelişen (<9ay) hastaların başvuru yaşı geç subfoveal nodül gelişen hastalara göre daha küçüktü ( $5.6 \pm 3.2$  vs  $8.9 \pm 4.5$ ,  $p=0.010$ ) ve bu hastalara yapılan yıllık ortalama IV AntiVEGF/Steroid enjeksiyonu sayısı daha azdı ( $1.4 \pm 1.21$  vs  $3.69 \pm 1.29$ ,  $p=0.001$ ). Erken subfoveal nodül gelişme riskinin 7 yaş altı hastalarda 2.4 kat, yılda 3 ve daha az IV AntiVEGF/Steroid enjeksiyonu yapılan hastalarda ise 4 kat

arttığı bulundu. Final EİDGK yüksek ( $<1.3$  logMAR) olan hastalara yapılan yıllık ortalama İV AntiVEGF/Steroid enjeksiyon sayısı, düşük olan hastalardan fazlaydı ( $p=0,025$ ).

**Sonuç:** Subfoveal nodül Coats hastalarında çok sık görülmektedir ve çalışmamızda prevalansı %97 bulunmuştur. Yoğunlaştırılmış İV AntiVEGF/Steroid tedaviler subfoveal nodül gelişimini engelleyebilir, prognozunu yavaşlatabilir ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Coats hastalığı, Subfoveal nodül, AntiVEGF

## 9. SUMMARY

### DEVELOPMENT OF SUBFOVEAL NODULE IN COATS DISEASE: STAGES, PROGNOSIS AND TREATMENT

**Purpose:** To review the developmental stages of subfoveal nodules in patients with Coats disease retrospectively and to investigate the factors affecting the development and prognosis of subfoveal nodules.

**Material and Method:** The prevalence of subfoveal nodules in Coats' disease was determined by examining the presence and development rates of subfoveal nodules at baseline or during follow-up. All records and multimodal imaging of patients with subfoveal nodules were reviewed retrospectively. Subfoveal nodule development was divided into 5 stages according to different clinical and imaging features (Stage 0-Macular Exudation, Stage 1-Subfoveal Exudation, Stage 2-Packaging, Stage 3-Subfoveal Nodule, Stage 4-Subfoveal Fibrosis/Fibrotic Scar). The factors affecting the development and prognosis of the stages were recorded and analyzed.

**Results:** The mean age at presentation was  $6.88\pm 3.9$  and the mean follow-up time was  $31.14\pm 29.5$  months in 43 patients with Coats' disease (Stage 2A-3A) who included in the study. The prevalence of subfoveal nodules at the final follow-up was 97% (42/43). There was no difference in age, gender, follow-up time and extent of peripheral findings (telangiectasia, exudation, ischemia) in patients with different subfoveal nodule stages at presentation. Patients with early-developing subfoveal nodule (<9 months) were younger than patients with late-developing subfoveal

nodule ( $5.6\pm 3.2$  vs  $8.9\pm 4.5$ ,  $p=0.010$ ) and the mean number of IV AntiVEGF/Steroid received per a year was lower in these patients ( $1.4\pm 1.21$  vs  $3.69\pm 1.29$ ,  $p=0.001$ ). It was found that the risk of early subfoveal nodule development increased 2.4 times in patients younger than 7 years of age and increased 4 times in patients who received 3 or less IV AntiVEGF/Steroid injections per year. Patients with high final BCVA ( $<1.3$  logMAR) had a higher mean number of IV AntiVEGF/Steroid received per year than patients with low BCVA ( $p=0.025$ ).

**Conclusion:** Subfoveal nodule is very common in Coats' disease and its prevalence was found 97% in our study. Intensive IV AntiVEGF/Steroid treatments can prevent subfoveal nodule development, slow its prognosis and provide better functional outcomes.

**Keywords:** Coats disease, Subfoveal nodule, AntiVEGF

## 10. ÖZGEÇMİŞ

**Adı** : Murat  
**Soyadı** : YÜKSEL  
**Doğum yeri ve tarihi:** ██████████

### Eğitimi

İhtisas eğitimi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD  
Üniversite : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Lise : Çanakkale Fen Lisesi  
Yabancı Dil : İngilizce

**Üyelikleri** : Türk Oftalmoloji Derneği

### Bilimsel Etkinlikleri:

#### Yayımları

- 1- Yüksel M, Özdemir HB, Hasanreisoglu M. Spontaneous Closure of Large Full-Thickness Macular Hole in a Patient with Degenerative Myopia: Case Report. Turk J Ophthalmol. 2021 Jun 29;51(3):184-187
- 2- Hasanreisoglu M, Özdemir HB, Özkan K, Yüksel M, Aktaş Z, Atalay HT, Özdek Ş, Gürelık G. Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Non-infectious Uveitis. Turk J Ophthalmol. 2019 Oct 24;49(5):250-257.
- 3- Nguyen NV, Karkhur S, Yuksel M, Hassan M, Halim MS, Nguyen QD, Hasanreisoglu M. Posterior Uveitis Associated with Large Vessel Giant Cell Arteritis. Ocul Immunol Inflamm. 2021 Jul 16:1-4.
- 4- Özdemir HB, Hasanreisoglu M, Yüksel M, Ertop M, Gürelık G, Özdek Ş. Effectiveness of Intravitreal Dexamethasone Implant Treatment for Diabetic Macular Edema in Vitrectomized Eyes. Turk J Ophthalmol. 2019 Dec 31;49(6):323-327.