



Konjenital Oküler Toksoplazmozisin Prematür Retinopatisi için Düşük Riskli Bebeklerde Periferik Retinal Damarların Gelişimi Üzerine Etkisi

Effects of Congenital Ocular Toxoplasmosis on Peripheral Retinal Vascular Development in Premature Infants at Low Risk for Retinopathy of Prematurity

© Murat Hasanreisoglu*, © Şengül Özdek*, © Gökçen Deniz Gülpınar İkiz**, © Zeynep Aktaş*, © Tuba Atalay*

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Üniversitesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye

Öz

Konjenital toksoplazmozis ve prematüre retinopatisi (ROP) yenidoğanın iki önemli oküler morbidite sebebi olup, literatürde konjenital enfeksiyonlar ve fetal retinal damar gelişimi üzerine etkisine dair literatür verileri yetersizdir. ROP ve konjenital toksoplazmozis ilişkisine dair ise herhangi bir veri olmadığı dikkat çekmektedir. Bu çalışmada, oküler tutulumlu konjenital toksoplazmozis tanısı almış, eşlik eden tamamlanmamış retinal damarlanma, periferik avasküler bölgeler ve retina dekolmanı ile ROP bulgularının eşlik ettiği iki prematüre olguyu sunuyoruz. Çalışmanın amacı, ROP ve konjenital toksoplazmozisin birbirlerini maskeleyebilen klinik görünüm ile eş zamanlı ortaya çıkma olasılığı ve böyle gözlerde retina dekolmanının sebebinin ayırt edilmesindeki zorluğa dikkat çekmektir. Zira, göz ve görmenin korunmasında, konjenital toksoplazmozis ve ROP'nin erken tanısı ve doğru medikal ve cerrahi müdahale kritik önem arz eder.

Anahtar Kelimeler: Prematüre retinopatisi, oküler toksoplazmozis, konjenital toksoplazmozis, pars plana vitrektomi, toksoplazma gondii

Abstract

Congenital toxoplasmosis and retinopathy of prematurity (ROP) are two devastating clinical entities of the newborn. There is little information in the literature about the interaction between congenital infections and retinal vascular development at the fetal stage, and none regarding the relationship between ROP and congenital toxoplasmosis. In this report, we present two premature newborns diagnosed with congenital toxoplasmosis with ocular involvement, accompanied by ROP with interrupted retinal vascularization, peripheral avascular regions, and retinal detachment. The aim of this paper is to emphasize the possibility of ROP and congenital toxoplasmosis coexistence wherein one condition may mask the other and make it difficult to distinguish the cause of retinal detachment. Timely management with medical and surgical treatment of congenital toxoplasmosis and ROP could save eyes and vision in those cases.

Keywords: Retinopathy of prematurity, ocular toxoplasmosis, congenital toxoplasmosis, pars plana vitrectomy, toxoplasma gondii

Giriş

Toxoplasma gondii, konjenital veya edinilmiş enfeksiyona neden olabilen fırsatçı bir parazittir.¹ Konjenital enfeksiyon, anneden dikey geçişle oluşur ve fetal ölüm, ileri konjenital

malformasyon, fetal gelişim geriliği ve sinir sistemi enfeksiyonuna neden olabilir. Oküler toksoplazmozisin en iyi tanımlanmış klinik prezentasyonu fokal nekrotizan koryoretinittir ve bunun sonucunda karakteristik atrofik skarlar oluşur.^{1,2} Prematüre retinopatisi (ROP), özellikle yenidoğan preterm bebeklerde

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Murat Hasanreisoglu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 202 63 15 E-posta: rmurat95@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-9885-5653

Geliş Tarihi/Received: 26.11.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

görülen, düşük gestasyonel yaş, düşük doğum ağırlığı ve ek oksijen tedavisi ile güçlü bir şekilde ilişkili olan, retinanın vazoproliferatif, multifaktöriyel bir hastalığıdır.^{3,4}

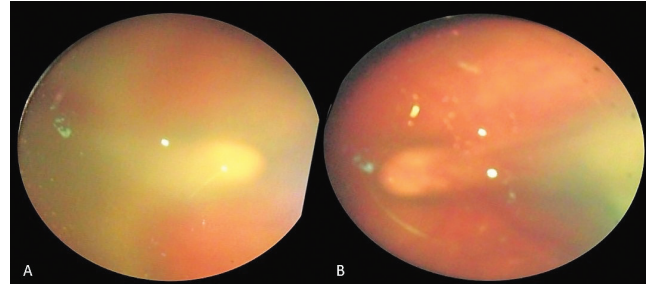
Koryoamniyonit, plasental enfeksiyonlar, sepsis gibi ciddi konjenital enfeksiyonların hastalığa predispoze prematüre bebeklerde ROP riskini arttırdığı bilinmektedir.⁴ Ana özellikler ve risk faktörleri göz önüne alındığında, ROP, bu makalenin odak noktası olan konjenital toksoplazmozise (KT) eşlik edebilir. Bu çalışmada, oküler tutulumlu KT tanısı ile kliniğimize başvuran, tamamlanmamış retinal damarlanma, periferik avasküler bölgeler ve retina dekolmanı ile ROP bulgularının eşlik ettiği iki prematüre olguyu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Prematüre yenidoğan kız (Olgu 1) ve erkek bebek (Olgu 2), konjenital oküler toksoplazmozis (KOT) tanısının doğrulanması için yenidoğan birimlerinden oftalmoloji/üveit kliniğimize yönlendirildi. Her iki bebekte da prenatal dönemde ultrasonografi ile hidrosefali tespit edilmişti. İki

annede de gebelikte Toxoplasma IgG ve IgM antikorları pozitif bulunmuştu. Postnatal dönemde bebeklerde konjenital toksoplazmozis araştırıldı. Enfeksiyon belirteçleri için yapılan kan testleri ile konjenital toksoplazmozis tanısını doğruladı. İki olgu da yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlendi ve sistemik anti-parazitik (pirimetamin 2 mg/kg, sülfadiazin 100 mg/kg ve lökvorin 10 mg) ve anti-enflamatuvar (prednison 2 mg/kg) tedavi başlandı. Hastaların sistemik özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir. İki olgunun detaylı oftalmik değerlendirmeleri Tablo 2'de verilmiştir.

Olgu 1: Otuz dört haftalık olarak 2230 gramlık vücut ağırlığıyla doğan hastanın oftalmoloji konsültasyonu post-gestasyonel 40. haftada yapıldı. Oftalmolojik muayenede sağ gözde ön segment normaldi ve pupil yeterli düzeyde dilateydi. Sol göz mikrofthalmik görünümdeydi. Sağ gözün dilate fundus muayenesinde, maküla bölgesinde dairesel aktif retinit odağı görüldü. Buna, retinit alanından başlayarak temporal olarak periferik retinaya uzanan fibrotik bir membran eşlik ediyordu ve bunun yol açtığı retina traksiyonu ve vasküler arkuatlarda düzleşme sonucu optik diskte kuyruklu yıldız benzeri görünüm izlendi. Vitritis (+2-+3) nedeniyle görüntü pusluydu (Şekil 1a).



Şekil 1. Olgu 1, ilk muayenede her iki gözün fundus görünümü. (A) Sağ göz; (B) Sol göz; arka kutupta optik diskten başlayarak temporale uzanan vasküler arkatların içindeki aktif retinit odağı, arka kutbun kuyruklu yıldız şeklinde görünmesine neden olan vasküler kaviserin traksiyonu ve düzleşmesine neden olmaktadır. Görüntü vitritis nedeniyle pusluydu

Tablo 1. İki olgunun ilk muayenede, prematüre retinopatisi ve konjenital toksoplazmozis ile ilgili sistemik özellikleri		
	Olgu 1	Olgu 2
Doğumda gestasyon haftası (hafta)	34	32
Doğum ağırlığı (gr)	2230	1590
Hidrosefali	Evet	Evet
İntrakraniyal kalsifikasyon	Hayır	Hayır
Toksoplazmozis serolojisi	Pozitif	Pozitif
Tıbbi tedavi (sülfadiazin 100 mg/kg ve lökvorin 10 mg)	Evet	Evet

Tablo 2. İki olgunun temel oküler özellikleri, tedavileri ve sonuçları

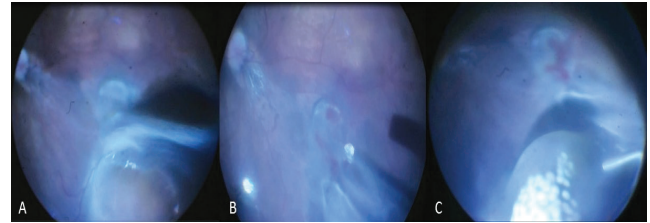
EUA Oftalmik bulgular	Olgu 1		Olgu 2	
	OD	OS	OD	OS
Mikrofthalmi	(-)	(+)	(-)	(+)
Arka sineşi	(-)	(+)	(+)	(+)
Katarakt	(-)	(+)	(+)	(+)
Koryoretinit	(+)	(+)	(+)	(+)
Avasküler alanlar	(+)	(+)	(+)	(+)
Retina dekolmanı	Traksiyonel	Traksiyonel	Traksiyonel	Kombine traksiyonel & Regmatojen
Foveal katlantı / traksiyon	(+)	(+)	(+)	(+)
ROP evresi	Zon 1, Evre 2	n/a	n/a	Zon 1, Evre 2
Tedavi	PPV+MP+EL	-	-	PPV+MP+EL
Retina tutundu	(+)	-	-	(+)

PPV: Pars plana vitrektomi, MP: Membran soyulması, EL: Endolazer, n/a: Mevcut değil, ROP: Prematüre retinopati, OD: Sağ göz, OS: Sol göz

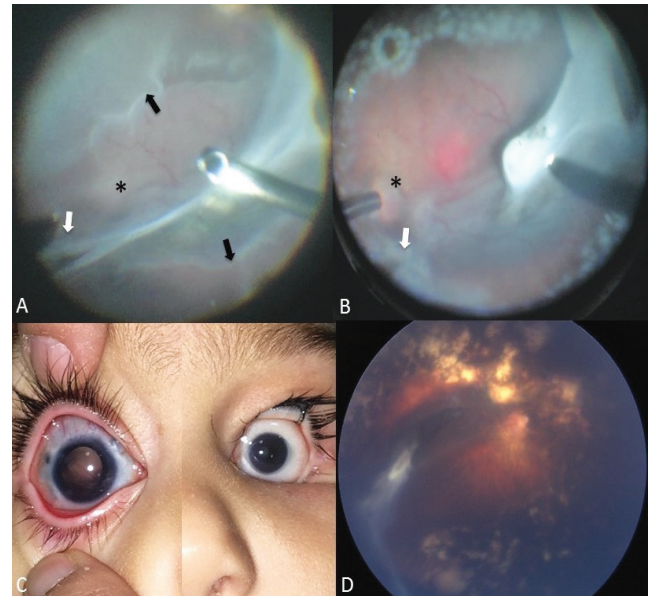
Sol fundusta ise optik diskin temporalinde benzer bir lezyon ve lezyonun temporal bölümüne doğru ona eşlik eden bir foveal katlantı ve arkuatlarda traksiyon mevcuttu (Şekil 1b). Sol gözde de +2 vitritis mevcuttu. Periferik vasküler detaylar, yoğun inflamasyon ve retinit nedeniyle değerlendirilemedi. Bu aşamada, KT için sistemik tıbbi tedavisi ile yakından izlem önerildi. Birinci ay kontrol muayenesinde vitritis gerilemişti. Sağ gözde temporal retinada önemli miktarda periferik avasküler alan ve bu alanları örten fibrovasküler membranlar ancak o zaman tespit edilebildi. Temporal bölgede periferik doğru eşlik eden bir retina traksiyonu mevcuttu. Bu evrede, sol gözde halihazırda sekluzyo pupilla ve lenste opasifikasyon vardı. Bu bulgular ışığında tanı, toksoplazma koryoretinitine eşlik eden ROP olarak revize edildi. Sol göz pre-ftizik olduğundan, sadece sağ göze lensin korunduğu vitrektomi yapıldı. İntraoperatif olarak, maküler koryoretinit skarından temporal periferik uzanan fibrotik membranların soyularak traksiyon ortadan kaldırıldı. Temporal kadranda zon 1'e kadar alanda periferik avasküler bölgelere lazer fotokoagülasyon uygulandı (Şekil 2a-c) ve ameliyat sonunda sıvı-hava değişimi yapıldı. Katlantı dolayısıyla ROP evre 2 olarak derecelendirildi ve traksiyon membranlarının enflamatuvar kökenli olduğu kabul edildi. Postoperatif dönemde maküla traksiyonu izlenmedi ve retina tutunmuştu. Eski koryoretinit lezyonuna karşılık gelen bölgede pigmentte skar izlendi. On sekiz aylık takipte, fundus bulguları stabildi ve retinada dekolman yoktu. Göz içi basıncı 17 mmHg idi. Hasta bu gözü ile nesneleri fıkse olup onları takip edebiliyordu. Ancak, diğer göz tamamen ftizik hale geldi.

Olgu 2: Hasta 32 haftalık olarak, 1590 gr vücut ağırlığıyla doğmuştu. Oftalmolojik konsültasyon post-gestasyonel 37. haftada yapıldı. Oftalmolojik muayenesinde bilateral katarakt ve seclusio pupilla tespit edildi. Sağ gözde Haab strialarının eşlik ettiği buftalmus (kornea çapı: 12x12 mm, aksiyel uzunluk: 25 mm) ve sol gözde mikroftalmus (kornea çapları: 7x8 mm eksenel uzunluk: 13 mm) görüldü. Katarakt ve arka sineşi yüzünden, sağ göz fundus muayenesinde retina dekolmanına dair bulgular zorlukla görüldü ve retina daha detaylı incelenemedi. Ultrasonografi ile preretinal membranlar ve regmatojen retina dekolmanını düşündüren serbest hareket eden retina dekolmanı görüldü. Sağ göze lensektomi ve vitrektomi yapıldı. Ameliyat sırasında retinada tam ve büllöz dekolman olduğu görüldü. Nazaldan temporal retinaya uzanan, optik sinir başının (OSB) üstünden ve maküler pigmente koryoretinit skarının üzerinden geçen, temporal ekvator da çok kalın ve güçlü bir fibrotik adezyon ile sonlanan kalın ve gergin bir fibrotik membran mevcuttu. Nazal retina, OSB'nin üzerinden temporal skar dokusuna doğru çekilmişti. Membranın nazal ucunda, OSB'nin üstünde üçgen şeklinde büyük bir retina çatlağı vardı. Periferik retina zon 1'de avaskülerdi ve birleşim yerindeki katlantı nedeniyle evre 2 olarak değerlendirildi (Şekil 3a). Çatlakta traksiyonu engellemek için fibrotik traksiyonel membranlar çatlak bölgesi çevresinden titizlikle uzaklaştırıldı. Arka hyaloid, arka kutuptan katlantı bölgesine kadar ayrılabilirdi, ancak

katlantı bölgesinin altında küçük bir iyatrojenik retina deliği meydana geldi. Retina yırtıkları ve avasküler retinaya endolazer fotokoagülasyon yapıldı (Şekil 3b). Tamponad olarak %16 C3F8 gazı kullanıldı. Bir yıllık takipte, minimal kornea ödeminin eşlik ettiği hafif buftalmik görünüm devam etmekteydi ve daha önce sklerotomi yapılan bölgelerde minimal sklera stafilomları görüldü (Şekil 3c). Glokom tıbbi tedavi ile kontrol altına alınamadı ve glokomatöz hasarın ilerlemesini önlemek için Ahmed glokom valfi implantasyonu yapıldı. Tüm izlem süresi boyunca retinada dekolman izlenmedi (Şekil 3d). Görme, mental motor retardasyon nedeniyle iyi değerlendirilemedi ancak hasta ışığı ve büyük nesneleri takip edebildi.



Şekil 2. Olgu 1, sağ göze ait intraoperatif fundus görüntüleri. (A) Periferik retinal avasküler alanlar ve temporal retinadaki kalın fibrotik membran ve koryoretinit lezyonu, traksiyonel retina dekolmanına ve arkuat damarlar arasındaki açının daralmasına neden olmaktadır. (B) Tüm fibrotik membranlar soyulduktan sonra çekilen intraoperatif fundus görüntüsü. (C) Periferik avasküler retinanın endolazer tedavisi



Şekil 3. Olgu 2. A) Sağ gözde kombine regmatojen ve traksiyonel retina dekolmanı. Nazal retinanın üzerine çekilmesi nedeniyle zor görülen, nazaldan periferik temporal bölgeye uzanarak optik sinir başının (siyah yıldız) üstünde büyük bir üçgen şeklindeki retinal çatlağa (beyaz ok) yol açan fibrotik membran ve zon 1'de evre 2 prematüre retinopatisi izlenen avasküler retina (siyah ok). B) Üçgen şeklinde büyük retina çatlağı çevresindeki (beyaz ok) fibrotik membranların soyulmasından ve avasküler retina ile çatlak etrafındaki bölgeye endolazer fotokoagülasyon uygulanmasından sonra çekilen olgunun peroperatif fundus görüntüsü. C) Sağ gözün buftalmik görünümü ve sol gözün mikroftalmik görünümünü gösteren post operatif görüntüler. D) Sağ gözün postoperatif fundus görüntüsü; temporal bölgede fibrotik membran kalıntıları ve retinanın tutunduğu izlenmektedir ve periferik retina boyunca lazer skarları görülmektedir

Tartışma

KT, primer enfeksiyonu olan anneden hamilelik sırasında dikey geçişle ortaya çıkar ve çocuklarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerindendir. KT, fetal gelişim geriliği ve ölüme neden olabilir. Yenidoğan döneminde hidrosefali, retinokoroidit ve merkezi sinir sisteminde kalsifikasyon öyküsü hemen toksoplazmozis olasılığını akla getirmelidir.^{1,2} Diğer taraftan, ROP, prematüre bebeklerde görülen retinal neovasküler bir hastalıktır. Tedavide büyük ilerlemelere kaydedilmesine rağmen, tüm dünyada çocukluk çağı körlüğünün önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. ROP gelişiminden gelişimini tamamlamamış retina damarlarının hiperoksiye verdiği vazokonstriktif yanıt ve takiben oksijenasyon normale döndüğünde ortaya çıkan endotelial büyüme faktörlerindeki artışa bağlı vazoproliferatif faz sorumludur.³

Prematürite ve konjenital toksoplazmozisin farklı sistemik belirtileri olsa da teorik olarak oftalmik belirtileri örtüşebilir. Ayrıca, koryoamniyonit, plasental enfeksiyonlar ve sepsis gibi ciddi konjenital enfeksiyonların ROP riskini arttırdığı da bilinmektedir.⁴ Literatürde sık olarak vurgulanmamasına rağmen, prematürite, fetal gelişim geriliğine neden olabilen konjenital toksoplazmozisin anlaşılabilir bir sonucu olarak bilinmektedir.^{3,4} ROP'ta retinal vaskülarizasyonun tamamlanmaması, prematürite nedeniyle fetal gelişimin bozulmasının olası bir sonucu veya konjenital oküler enfeksiyonun açıklanamayan bir klinik bulgusu olabilir. Hangi etiyopatogenetik mekanizma sorumlu olursa olsun, prematürite ile ilişkili retinopatinin bu bebekler için bir komorbidite olması olasıdır. Bu bilgilere rağmen, bildiğimiz kadarıyla, makalemiz KOT ve ROP'nin birlikte var olma ihtimalinin vurgulandığı ilk makaledir.

Modern tıp çağında, bebek prematüre doğduğunda ve düşük doğum ağırlığı gibi ROP açısından belirgin risk faktörlerine sahip olduğunda, iyi bir fundus muayenesi ile tanı koymak mümkündür.³ Bununla birlikte, bildirdiğimiz olgularda olduğu gibi, ROP için risk faktörleri belirsiz olduğunda ve hasta halihazırda KOT gibi diğer bazı önemli hastalıklar için tanı almış olduğunda, yaygın enflamasyon mevcutken ROP'un retinadaki izlerini değerlendirmek zor olabilir. Bu olgu sunumunda, her iki bebek de kliniğimize ROP taraması için değil, sadece KOT olasılığı nedeniyle oftalmolojik muayene için gönderilmişti. Olasılıkla bunun ana nedeni, bebeklerin gestasyonel ağırlıklarının ve yaşlarının, tarama alt sınırlarından biraz daha yüksek olmasıydı. Çalışmamızın bir diğer önemli özelliği ise, ROP riski düşük olan prematüre bebeklerde, KOT'nin enflamatuvar maskesi altındaki ROP klinik görünümünün sunulmasıdır. Her iki bebekte de traksiyona neden olan membranlar hemen hemen tamamen avasküler oldukları, katlantı bölgelerinden kaynaklanmadıkları ve koryoretinit skarlarının etrafında daha belirgin oldukları için, ROP'la ilişkili olmak yerine primer olarak enflamatuvar oldukları düşünülmüştür. Öte yandan, bebeğin doğum ağırlığı veya gestasyonel yaşı ile basit olarak açıklanamayan önemli avasküler alanlar mevcuttu. Bu nedenle her iki gözde de ROP'un evre 2'den ileri olmadığı değerlendirildi. KOT'nin neden olduğu

enflamasyon, ROP beklenmeyen ve rutin tarama yapılmayan düşük riskli daha büyük bebeklerde ROP'nin ilerlemesini hızlandırıyor gibi görünmektedir.

KOT'nin klasik tıbbi tedavisi, pirimetamin ve sülfonamidlerin bir kombinasyonundan oluşmaktadır.⁵ Kalıcı körlüğe yol açabilecek retina ve optik sinirin geri dönüşümsüz hasarını önlemek için gözde replikasyonu durdurmak özellikle önemlidir.⁵ Bununla birlikte, gözde yaygın enfeksiyonu olan hastalarda, replikasyon döngüsünün kırılması, şiddetli enflamatuvar yanıt nedeniyle sistemik steroid tedavisi alan olgularda dahi gözü ve görmeyi kurtarmak için yeterli olmayabilir. Hastada ileri evre ROP olsa da olmasa da traksiyonel membranlar ve retina dekolmanının varlığı KOT tedavisinde cerrahi endikasyon olarak kabul edilmelidir. Bu olgu sunumunda, her iki olguya da sistemik antibiyotik ve steroid tedavi verilmesine rağmen görme kaybının daha da artmasını ve gözün olası kaybını önlemek için cerrahi tedavi yapılması gerekti. KT ve ROP birbirini maskeleyebilir ve bu gibi gözlerde retina dekolmanının nedenini ayırt etmek zor olabilir. Traksiyonel retina dekolmanının ileri evre ROP'den (evre 4/5) kaynaklanabildiği ve bunun KOT'nin neden olduğu traksiyonel retina dekolmanı ile karıştırılabildiği iyi bilinmektedir.⁶ Akut KOT sırasında fibrotik membran oluşumu ve traksiyonel retina dekolmanı literatürde nadiren yer almaktadır. Bu, literatürde bebeklik döneminde KOT için önerilen herhangi bir cerrahi tedavi seçeneği bulunmaması gerçeğiyle uyumludur. Çalışmamız, retina dekolmanına yol açan enflamatuvar fibrotik membranların varlığında vitrektominin KOT'de etkili bir tedavi yöntemi olduğunu gösteren tek çalışma olmakla kalmayıp, aynı zamanda endolazer fotokoagülasyonun ROP hastalığının neden olduğu düşünülen avasküler alanları tedavi etmede kullanıldığı tek çalışma olma özelliğini de taşımaktadır.

Özetle, bu iki olguda vurgulandığı gibi, preterm bebeklerde iki farklı retina hastalığı, KOT ve ROP, iç içe geçmiş olabilir. Her iki hastalık da standart özelliklerinden farklı bulgularla ortaya çıkabilir. Bu nedenle, öykü ve rutin fundus muayenesinin yanı sıra, eğer hastada KOT mevcutsa daha büyük bebeklerde de özel olarak periferik retinal vaskülarizasyon değerlendirilmelidir.

Etik

Hasta Onayı: N/A.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Şengül Özdek, Murat Hasanreisoglu, Konsept: Şengül Özdek, Murat Hasanreisoglu, Tuba Atalay, Dizayn: Murat Hasanreisoglu, Veri Toplama veya İşleme: Gökçen Deniz Gülpınar İkiz, Analiz veya Yorumlama: Şengül Özdek, Murat Hasanreisoglu, Zeynep Aktaş, Literatür Arama: Gökçen Deniz Gülpınar İkiz Yazan: Murat Hasanreisoglu, Gökçen Deniz Gülpınar İkiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kijlstra A, Petersen E. Epidemiology, pathophysiology, and the future of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22:138-147.
2. Delair E, Latkany P, Noble AG, Rabiah P, McLeod R, Brézin A. Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19:91-102.
3. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr*. 2016;5:35-46.
4. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica*. 2000;214:131-135.
5. Hasanreisoglu M, Ozdek S. Ocular Toxoplasmosis: Epidemiology, Transmission, Pathogenesis, Population Biology, Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. *Ret-Vit*. 2013;21:235-246.
6. Karacorlu M, Hocaoglu M, Sayman Muslubas I, Arf S. Long-term functional results following vitrectomy for advanced retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:730-734.