

Çocukluk Çağı Fundus Tümörlerinin Ayırıcı Tanısında Retina ve Retina Pigment Epitelinin Kombine Hamartomu

Combined Hamartoma of the Retina and Retinal Pigment Epithelium in the Differential Diagnosis of Fundus Tumors in Children

¹Gülsüm GENÇ^a, ²A. Kaan GÜNDÜZ^a, ³Levent KARABAŞ^b

^aAnkara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

^bKocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Kocaeli, TÜRKİYE

ÖZET Dokuz yaşındaki kız hasta, sol gözde görme azlığı ve dışa kayma nedeni ile muayene edildi. Görme ışık hissi idi. Ön segment muayenesi normal idi. Funduskopide, makulada klinik olarak retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu ile uyumlu amelanotik bir kitle mevcuttu. Lezyon B-mod ultrasonografide akustik gölgelenme ve düzensiz sınır gösterdi. Retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu; fundus otofloresan incelemede izootofloresan, fluorescein anjiyografide erken ve geç fazda izofloresan gösterdi. Retina pigment epitel hiperplazisi görülen bölgeler otofloresan görüntülemeye hipofloresan ve fluorescein anjiyografide hipofloresan idi. Lezyon EDI (enhanced depth imaging) optik koherens tomografide (EDI-OCT) difüz retinal kalınlaşma, retina pigment epitel hiperplazisine bağlı gölgelenme ve fokal vitreoretinal traksiyon gösterdi. Retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu, nadir görülen benign bir retina lezyonudur. Retinoblastom ile karışabilir. Bu çalışmada, retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu tanısı konan bir olgunun klinik ve multimodal görüntüleme özellikleri sunulmaktadır.

ABSTRACT A 9 years old girl was examined because of low vision and exotropia in the left eye. Vision was light perception. Anterior segment examination was normal. Funduscopically, there was an amelanotic mass in the macula diagnosed clinically as combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. Areas of retinal pigment epithel hyperplasia demonstrated hypoautofluorescence on autofluorescence imaging and hypofluorescence on fluorescein angiography. The lesion demonstrated acoustic hollowness and irregular borders on B-mode ultrasonography. Combined hamartoma of the retina and retina pigment epithelium showed isoautofluorescence on fundus autofluorescence imaging, and early and late isoautofluorescence on fluorescein angiography. The lesion demonstrated diffuse retinal thickening, shadowing from retinal pigment epithelial hyperplasia and focal vitreoretinal traction on enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT). Combined hamartoma of the retina and retina pigment epithelium is a rare benign retinal lesion. It may be misdiagnosed as retinoblastoma. In this study, we present the clinical and multimodal imaging findings of a case diagnosed with combined hamartoma retina and retina pigment epithelium.

Anahtar Kelimeler: Hamartom; retina ve retina pigment epiteli; retina; optik koherens tomografi (OKT); fluorescein anjiyografi; ultrasonografi

Keywords: Hamartoma; retina and retina pigment epithelium; retina; optical coherence tomography (OCT); fluorescein angiography; ultrasonography

Retina ve retina pigment epiteli (RPE)nin kombine hamartomu ilk kez 1973 yılında Gass tarafından tanımlanmıştır.¹ Retina ve RPE'nin kombine hamartomu nadir görülen, benign bir fundus lezyonudur. Konjenital olduğu düşünülmektedir. Lezyonlar genellikle tek taraflı ve tek odaklı yerleşim gösterir. Klinik belirtileri, görme kaybı ve gözde kaymadır.² İzole ola-

rak görülebildiği gibi nörofibromatozis tip 2 (NF tip 2) gibi sistemik hastalıklarla birlikte de görülebilir. Retina ve RPE'nin kombine hamartomunun genellikle izlemde stabil kaldığı bildirilmiştir.³ Çocukluk çağı göz içi tümörleri özellikle de retinoblastomla karışabilir.⁴ Bu nedenle, doğru tanı konulması önem taşımaktadır. Bu çalışmada, retina ve RPE'nin kombine

Correspondence: Gülsüm GENÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: gulsumgenc91@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.

Received: 02 May 2020

Received in revised form: 04 Sep 2020

Accepted: 04 Sep 2020

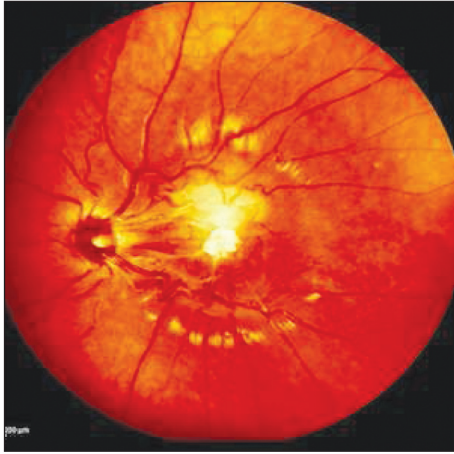
Available online: 18 Nov 2020

2146-9008 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

hamartomu olan bir olgunun klinik, ultrasonografi (USG), optik koherens tomografi (OKT) ve fluoro-sein anjiyografi (FA)de özellikleri sunulmaktadır.

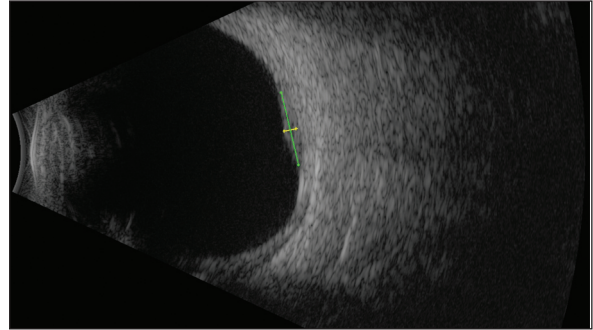
OLGU SUNUMU

Dokuz yaşındaki kız hasta, yaklaşık 5 yıldır sol gözde mevcut olan dışa kayma ve görme azlığı yakınması nedeni ile muayene edildi. Yapılan oftalmolojik muayenede görme keskinliği sağda tam, solda P+ düzeyinde idi. Göz içi basıncı 17 mm-Hg idi. Sağ gözde ön segment doğal olarak değerlendirildi. Sol gözde ise ekzotropya mevcuttu. Sağ gözün dilate fundus muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Sol gözde

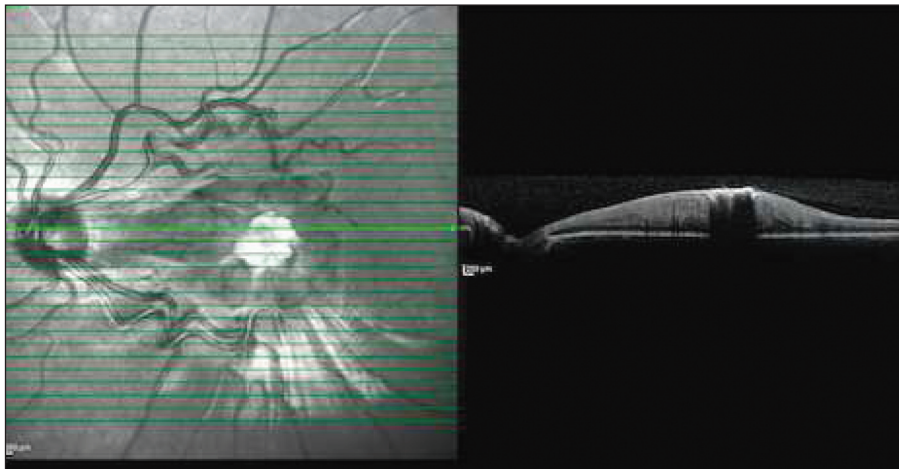


RESİM 1: Olgunun sol göz renkli fundus fotoğrafında papilladan makuler bölgeye uzanan yaklaşık 6,4x5x1,1 mm boyutlarında amelanotik kitle (retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu) izlenmektedir. Retina damarlarının lezyon üzerine çekilmiş olduğu görülmektedir. Lezyon üzerinde veya çevresinde retinal hemoraji veya eksüda izlenmemektedir.

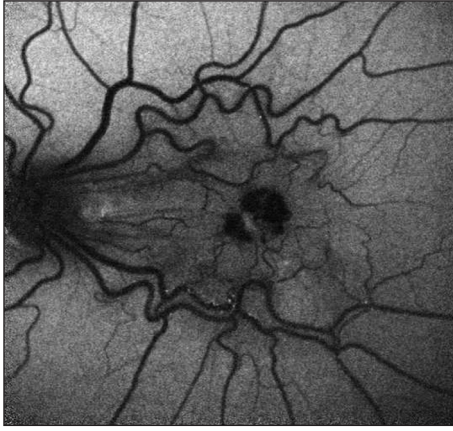
ise papilladan makuler bölgeye uzanan yaklaşık 6,4x5x1,1 mm boyutlarında amelanotik kitle izlendi. Lezyonun temporal kenarında RPE hiperplazisi mevcut olup, retina damarlarının lezyon üzerine çekilmiş olduğu görüldü. Retinada yüzeysel traksiyon mevcuttu. Lezyon üzerinde veya çevresinde retinal hemoraji veya eksüda izlenmedi (**Resim 1**). Sol göze yapılan B-mod USG incelemede vitreus temiz izlendi, arka kutupta 6,4x4,9x1,1 mm boyutlarında içi akustik dolu, ön duvarı düzensiz kitle görünümü mevcut olup, sklera doğaldı, göz dışı yayılım yoktu (**Resim 2**). OKT'de iç tabakalarda daha belirgin olmak üzere retinada kalınlaşma ve RPE hiperplazisine bağlı dış retinada gölgelenme, epiretinal membran, fokal vitreoretinal traksiyon mevcuttu (**Resim 3**). Fundus otofloresan (FOF) incelemede makuler lezyon izooftloresan olup, lezyonun temporal kenarında RPE hiperplazisine bağlı olabilecek hipootfloresan



RESİM 2: Olgunun B-mod ultrasonografik incelemesinde vitreus temiz izlenmektedir. Arka kutupta 6,4x4,9x1,1 mm boyutlarında içi akustik dolu, ön duvarı düzensiz kitle görünümü mevcuttur. Sklera doğal, göz dışı yayılım yoktur.



RESİM 3: Olgunun sol göz yatay kesit EDI (enhanced depth imaging) optik koherens tomografide retinada kalınlaşma, retina pigment epitel hiperplazisine bağlı dış retinada gölgelenme, epiretinal membran, fokal vitreoretinal traksiyon görülmektedir.



RESİM 4: Olgunun sol göz fundus otofloresan görüntüsünde maküler retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu izootofloresan olarak görülmektedir. Temporal kenarda retina pigment epitel hiperplazisine bağlı olabilecek hipofloresan mevcuttur.

mevcuttu (Resim 4). Fundus fluorosein anjiyografi (FFA)de lezyon izofloresan izlenmekte olup tüm sekanslarda bu izofloresan devam etmekteydi. İzofloresan bölgenin temporal kenarı erken fazda RPE hiperplazisine bağlı hipofloresan gösterdi (Resim 5). Damarların lezyon içine girdiği görüldü. Hipofloresan bölgenin ortasında hiperfloresan gösteren alan (damarlardan traksiyona bağlı sızıntı?, koroid neovaskülarizasyonu?) mevcuttu. Geç fazda bu hiperfloresanda artış ve sızıntı izlendi (Resim 6). Hastaya mevcut muayene ve inceleme bulgularıyla retina ve RPE'nin kombine hamartomu tanısı kondu.

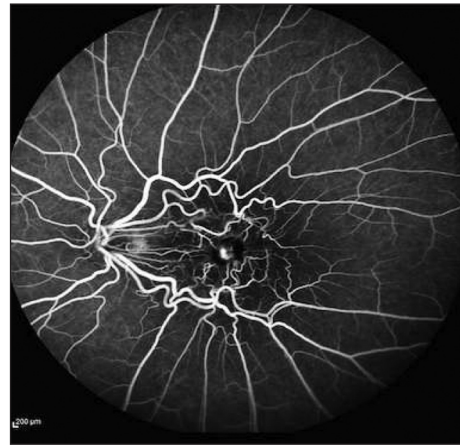
Olgunun yasal temsilcisinden, bilgi ve görüntülerin bilimsel amaçlarla kullanımı için gerekli izin ve onam formu alınmıştır.

TARTIŞMA

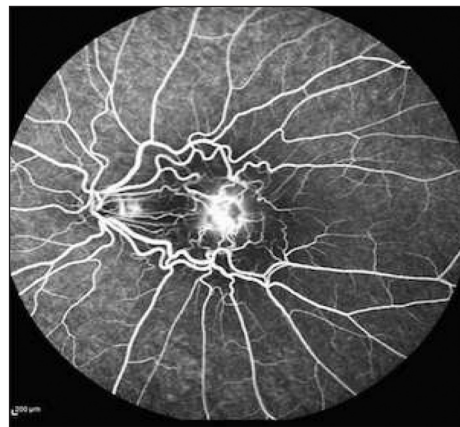
Hamartom, bir bölgedeki normal dokunun, anormal proliferasyonu ile oluşan bir malformasyondur.³ Retina ve RPE'nin kombine hamartomu; sensöriyel retina, RPE, retina damarları ve komşu vitreus gibi çeşitli dokuları birlikte bulundurabilir. Lezyonu oluşturan dokuların değişik derecelerde bir araya gelmesiyle klinik görünüm değişmektedir. Bu durum ayrırcı tanıda zorluklara neden olmaktadır.¹⁻⁴

Retina ve RPE'nin kombine hamartomu tanısı almış 60 hastanın incelendiği bir çalışmada, ortalama tanı yaşı 15 olarak bulunmuştur. Cinsiyet ve yaş ola-

rak ise bir özellik tespit edilmemiştir. Lezyonların tümünün tek taraflı ve tek odaklı olduğu gözlenmiştir. Mevcut olguların, %60'ı ağrısız görme kaybı ve %18'i şaşılık şikâyetiyle başvurmuştur.² Lezyonun optik sinir, papillomakuler bant veya foveayı direkt olarak tutması, lezyonla birlikte olabilen epiretinal membranın makulada yaptığı traksiyon, lezyon içindeki damarlardan subretinal ve intraretinal alana olan eksüdasyon, görme azlığının nedenini açıklamaktadır.²⁻⁵ Olgumuzda görmenin ışık hissi düzeyinde olmasının, lezyonun papillomakuler bölgeye uzanmasına ve yüzeysel traksiyon varlığına bağlı ol-



RESİM 5: Olgunun sol göz erken faz fluorosein anjiyografide retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu izofloresan, lezyonun temporal kenarında retina pigment hiperplazisine bağlı hipofloresan izlenmektedir. Damarların lezyon içine girdiği görülmektedir. Hipofloresan bölgenin ortasında hiperfloresan gösteren alan (damarlardaki traksiyona bağlı sızıntı?, koroid neovaskülarizasyonu?) yer almaktadır.



RESİM 6: Olgunun sol göz geç faz fluorosein anjiyografide retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomunun temporal kenarındaki hiperfloresanda artış ve sızıntı izlenmektedir.

duğu düşünülmüştür. Olgumuzda ambliyopiye bağlı ekzotropya da mevcuttur.

Retina ve RPE'nin kombine hamartomu, fundusta hemen her bölgede karşımıza çıkabilir. Shields ve ark. makular ve ekstramakular yerleşimli olarak sınıflandırmıştır.⁶ Dedania ve ark.nın yaptığı klasifikasyonda ise lezyon zon, evre ve OKT özelliklerine göre yeniden sınıflandırılmıştır. Zon tümörün fundus lokalizasyonuna göre; zon 1 makula ve peripapiller, zon 2 midperifer, zon 3 perifer yerleşimi göstermektedir. Tümörün retinada yaptığı anatomik değişikliğe göre; retinal traksiyon yoksa evre 1, retinal traksiyon veya retinoskizis varlığı evre 2, retina dekolmanı varlığı evre 3 olarak tanımlanmıştır. Tümörün OKT özelliklerine göre; epiretinal membran varlığı A, parsiyel retina tutulumu B, tam kat retina ve RPE tutulumu C olarak adlandırılmıştır. Bu klasifikasyona göre olgumuz zon 1, evre 2C'dir. Bu gruba, Dedania ve ark.nın yayınında 2-4 ay arası izlem önerilmektedir.⁷

Lezyonda; pigmentasyon, hafif kabarıklık, epiretinal membran gelişimi ve eksüdasyon, nadir de olsa koroidal neovaskülarizasyon tespit edilebilmektedir.³⁻⁸ Schachat ve ark.nın yaptığı çalışmada lezyonun belirtileri retinal damarlarda kıvrımlanma artışı (%93), pigmentasyon (%87), kabarıklık (%80), vitreoretinal ara yüzey değişiklikleri (%78) ve lipid eksüdasyonu (%7) olarak saptanmıştır.² Olgumuzda da lipid eksüdasyon hariç bu klinik özellikler mevcuttur.

Retina ve RPE'nin kombine hamartomu, ilk kez Gass tarafından 1973 yılında tanımlanmıştır. Bu lezyon X'e bağlı juvenil retinoskizis ve optik disk piti olan hastalarda bildirilmiştir. Aynı zamanda bu tümörlere optik disk kolobomu ve optik disk drusenin eşlik edebileceği de gösterilmiştir.¹ Retina ve RPE'nin kombine hamartomu olan çoğu olguda sistemik hastalık mevcut değildir.³ Bazı yayınlarda NF tip 2, NF tip 1, tuberoskleroz ve bazal hücreli nevüs sendromuyla birliktelik olduğu bildirilmiştir.^{9,10} Olgumuza eşlik eden sistemik hastalık yoktur.

USG, OKT, FFA ve FOF ayırıcı tanıda temel görüntüleme yöntemleridir.¹¹ USG'de lezyon, genelde düzensiz, orta yüksek reflektivitede, vaskülarize olmayan solid kitle şeklinde görülür. OKT'de elevasyon, retinal distorsiyon, epiretinal membran, iç

retinada fokal vitreoretinal traksiyonu yansıtan testere dişi (sawtooth) paterni, dış retinada hiperreflektif üçgen şekilli değişiklikler (shark-teeth paterni) ve alttaki retina yapılarının gizlenmesi sonucu gölgelenme görülebilir.^{12,13} FFA'da erken dönemde lezyonun pigmentasyonuna bağlı, koroid floresanın maskelenmesiyle hipofloresan, geç dönemde tümör içindeki vasküler yapılara bağlı hiperfloresan görülür. Olgumuzda lezyon tüm sekanslarda izofloresan olup lezyonun temporalinde RPE hiperplazisine bağlı hipofloresan alan görülmektedir. Hipofloresan bölgenin ortasında hiperfloresan izlenmektedir. Geç dönemdeki bu hiperfloresan, anormal damarlardan veya damarların üzerindeki traksiyondan kaynaklanabilir. Retina ve RPE'nin kombine hamartomunun lezyon bölgesinde koroid neovaskülarizasyonu da gelişebilir ve bu durum olgumuzdakine benzer şekilde geç dönemde hiperfloresan görüntüye sebep olabilir. Olgumuzun OKT kesitlerinde koroid neovaskülarizasyonu varlığını gösterecek bulguya rastlanmamıştır.^{3-14,15} Ancak olgumuzda, iç retina düzeyindeki hiperreflektif skar dokusu alt katlarda gölgelenme oluşturduğu için foveal bölgede tüm retina katları net olarak izlenmemiştir. Ayrıca fundus muayenesinde herhangi bir retinal hemoraji ve eksüda görülmemesi sekonder bir koroid neovaskülarizasyonu tanısından uzaklaştırmıştır. FOF'de lezyon melanin içeriğinden dolayı genellikle hipootofloresan olarak izlenir.¹⁵ Olgumuzda lezyon izootofloresan olarak izlenmektedir. Temporal kenardaki hipootofloresanın RPE hiperplazisine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Retina ve RPE'nin kombine hamartomunun OKT anjiyografi (OKTA) bulgularıyla sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Arrigo ve ark.nın yaptığı 6 olguluk çalışmada olgular sağlam gözleriyle karşılaştırıldığında OKTA'da yüzeysel ve derin kapiller pleksusta foveal vasküler zon kaybı, damar yatağında azalma, damarlarda tortuosite artışı, vasküler networkte dezorganizasyon izlenir. Koryokapillariste retinada dezorganizasyona bağlı gölgelenme artefaktı gözlenir.¹³

Retina ve RPE'nin kombine hamartomu çocukluk çağında görülen amelanotik tümörlerle (retinoblastom, astrositom) karışabilir. Shields ve ark.nın 2.775 olguluk psödoretinoblastom grubu hastalıklar yayınında retinoblastomla karışan hastalıklar içinde

dokuzuncu sırada yer almaktadır. Retina ve RPE'nin kombine hamartomu, 1-2 yaş grubunda ise Coats' hastalığı ve persistan fetal vaskülatürden sonra retinoblastomla en sık karşılan hastalıktır. Retinoblastom; daha erken yaşta görülür ve aile öyküsü olabilir. Kitle sarı beyaz renkte, sıklıkla etrafı subretinal sıvıyla çevrili, düzenli retinal vasküler dilatasyon, subretinal tohumlanma ve vitreus tohumlanmasıyla karakterizedir. FFA'da besleyici damarlar, USG'de kalsifikasyonlar görülür.¹⁶

Retina ve RPE'nin kombine hamartomlarının cerrahisi, ilerleyici vizyon kaybı, epiretinal membran veya makular distorsiyon varlığında pars plana vitrektomi yoluyla epiretinal membranların soyulması şeklindedir. Görme keskinliği açısından cerrahi tedavi hâlen tartışmalıdır.² McDonald ve ark. makula yerleşimli retina ve RPE'nin kombine hamartomunda uzun süreli görme kaybı ve belirgin kistoid makula ödemi varlığında cerrahi önermektedir. Foveayı etkileyen ekstramaküler membranlarda pars plana vitrektomi ve membran soyulmasının düşünülebileceği ancak bu olgularda bile görme artışının sınırlı olduğu öne sürülmüştür.⁸ Brué ve ark. ise retina ve RPE'nin kombine hamartomunda cerrahi plan ve görsel prognozu belirlemede OKT, FOF ve ilk kez mikropometriyi kullanmışlardır. Bu 6 olguluk seride pars plana vit-

rektominin, retina ve RPE'nin kombine hamartomu için etkili bir tedavi olduğu saptanmıştır.¹⁷ Olgumuzda görme keskinliğinin çok düşük olması ve ambliyopi varlığı nedeni ile cerrahi düşünülmemiş, izlem önerilmiştir.

Sonuç olarak retina ve RPE'nin kombine hamartomu, nadir ve benign de olsa hastada ciddi görme kaybına yol açan ve malign lezyonlarla karışabilen bir lezyondur. Bu nedenle, olgulara doğru tanı konup, gerekli takip ve tedavinin yapılması önem göstermektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Gass JD. An unusual hamartoma of the pigment epithelium and retina simulating choroidal melanoma and retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1973;71:175-83.[PubMed]
- Schachat AP, Shields JA, Fine SL, Sanborn GE, Weingeist TA, Valenzuela RE, Brucker AJ. Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology.* 1984;91(12):1609-15.[Crossref] [PubMed]
- Caruso J, Miller KB, Pietrantonio JJ. Combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Optom Vis Sci.* 1993;70(10):860-2.[Crossref] [PubMed]
- Çankaya C, Doğanay S, Frat PG. [Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium: case report]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2006;15(4):147-9.
- Teke MY, Elgin U, Yüksekaya P, Özdal P, Şen E, Öztürk F, et al. Clinical and optical coherence tomography characteristics of combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. *Turk J Ophthalmol.* 2013;43:353-7.[Crossref]
- Shields CL, Thangappan A, Hartzell K, Valente P, Pirondini C, Shields JA, et al. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium in 77 consecutive patients visual outcome based on macular versus extramacular tumor location. *Ophthalmology.* 2008;115(12):2246-52.e3. [Crossref] [PubMed]
- Dedania VS, Ozgonul C, Zacks DN, Besirli CG. Novel classification system for combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. *Retina.* 2018;38(1):12-9. [Crossref] [PubMed]
- McDonald HR, Abrams GW, Bruke JM, Neuwirth J. Clinicopathologic results of vitreous surgery for epiretinal membranes in patients with combined retinal and retinal pigment epithelial hamartomas. *Am J Ophthalmol.* 1985;15;100(6):806-13.[Crossref] [PubMed]
- Destro M, D'Amico DJ, Gragoudas ES, Brockhurst RJ, Pinnolis MK, Albert DM, et al. Retinal manifestations of neurofibromatosis. Diagnosis and management. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(5):662-6.[Crossref] [PubMed]
- Kaye LD, Rothner AD, Beauchamp GR, Meyers SM, Estes ML. Ocular findings associated with neurofibromatosis type II. *Ophthalmology.* 1992;99(9):1424-9.[Crossref] [PubMed]

11. Shields CL, Mashayekhi A, Dai VV, Materin MA, Shields JA. Optical coherence tomographic findings of combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium in 11 patients. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(12):1746-50.[Crossref] [PubMed]
12. Arepalli S, Pellegrini M, Ferenczy SR, Shields CL. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium: findings on enhanced depth imaging optical coherence tomography in eight eyes. *Retina.* 2014;34(11):2202-7.[Crossref] [PubMed]
13. Arrigo A, Corbelli E, Aragona E, Manitto MP, Martina E, Bandello F, et al. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography evaluation of combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. *Retina.* 2019;39(5):1009-15.[Crossref] [PubMed]
14. Gupta R, Pappuru RR, Dave VP, Chhablani J. Choroidal neovascularization associated with combined hamartoma of retina and retinal pigment epithelium: multimodal imaging. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(12):1866-8.[Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Durukan HA, GndoĖan F, Hrmeri V, MumcuoĖlu T, Sobacı G. [Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium]. *Ret-Vit.* 2006;14(2):157-60.
16. Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, Shukla SY, Kaliki S, Shields JA, et al. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. *Ophthalmology.* 2013;120(2):311-6.[Crossref] [PubMed]
17. Bru C, Saitta A, Nicolai M, Mariotti C, Giovannini A. Epiretinal membrane surgery for combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium: role of multimodal analysis. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:179-84.[Crossref] [PubMed] [PMC]