

跨上皮快速角膜胶原交联术治疗进展期圆锥角膜

鲁静, 马萍

引用: 鲁静, 马萍. 跨上皮快速角膜胶原交联术治疗进展期圆锥角膜. 国际眼科杂志 2022;22(2):314-317

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(普及应用项目)(No.17PJ550)

作者单位: (610056) 中国四川省成都市, 成都东区爱尔眼科医院
作者简介: 鲁静, 毕业于重庆医科大学, 硕士研究生, 副主任医师, 眼表角膜病科主任, 研究方向: 眼表疾病和角膜疾病。

通讯作者: 鲁静. 328317197@qq.com

收稿日期: 2021-08-11 修回日期: 2021-12-29

摘要

目的: 研究跨上皮快速角膜胶原交联术(CXL)治疗进展期圆锥角膜的临床效果和安全性。

方法: 前瞻性自身前后对照研究。收集自2016-08/2019-11在我院进行跨上皮快速CXL的进展期圆锥角膜患者37例47眼, 分析患者术前、术后1、3、6、12mo的裸眼视力(UCVA)和最佳矫正视力(BCVA)、屈光状态、角膜透明度、角膜前表面最大K值(K_{max})、角膜最薄点厚度、角膜内皮细胞计数、眼压。

结果: 术后1、3、6、12mo患者UCVA较术前提提高, 但总体比较无差异($F=1.372, P=0.261$)。患者术后1、3、6、12mo的BCVA均较术前提提高, 总体比较有差异($F=3.308, P=0.019$), 进一步比较发现术后3、6、12mo的BCVA与术前比较有差异($P=0.04, 0.01, 0.007$)。患者术后1、3、6、12mo的球镜度数、柱镜度数、 K_{max} 、角膜最薄点厚度与术前总体比较无差异($F=0.293, 1.378, 2.448, 1.970, P=0.881, 0.258, 0.061, 0.116$)。术后1mo患者角膜内皮细胞计数与术前比较无差异($t=1.156, P=0.25$)。患者术后各时间点眼压与术前比较无差异($F=1.221, P=0.321$)。术后7眼出现角膜Haze(1级~2级), 术后3~6mo有5眼Haze消退, 角膜恢复透明, 1眼遗留角膜云翳, 1眼角膜中央基质线状混浊, 但均未对视力造成影响。

结论: 跨上皮快速CXL可以显著提高圆锥角膜患者BCVA, 稳定患者屈光状态、角膜形态和厚度, 阻止或延缓圆锥角膜进展, 使患者获得更好的视功能, 同时手术时间短, 术后并发症少, 具有较好的安全性。

关键词: 圆锥角膜; 快速角膜胶原交联; 跨上皮; 核黄素; 紫外线A

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.2.27

Trans - epithelial accelerated corneal collagen cross - linking for progressive keratoconus

Jing Lu, Ping Ma

Foundation item: Health Development Planning Commission of

Sichuan Province (Universal application project) (No.17PJ550)
Chengdu Aier East Eye Hospital, Chengdu 610056, Sichuan Province, China

Correspondence to: Jing Lu. Chengdu Aier East Eye Hospital, Chengdu 610056, Sichuan Province, China. 328317197@qq.com

Received: 2021-08-11 Accepted: 2021-12-29

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical efficacy and safety of trans-epithelial accelerated corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus.

• **METHODS:** A prospective before - after self - control study. A total of 47 eyes of 37 patients with progressive keratoconus who underwent trans - epithelial accelerated corneal collagen cross-linking in our hospital from August 2016 to November 2019 were collected. Uncorrected visual acuity (UCVA), best corrected visual acuity (BCVA), refractive status, corneal transparency, maximum keratometry value of the anterior corneal surface, thinnest corneal thickness, corneal endothelial cell counts and intraocular pressure (IOP) were analysed preoperatively and at 1, 3, 6 and 12mo postoperative.

• **RESULTS:** UCVA of patients 1, 3, 6 and 12mo after surgery was higher than that before surgery, but there was no difference ($F=1.372, P=0.261$). BCVA at 1, 3, 6 and 12mo after surgery was higher than that before surgery, the difference was statistically significant ($F=3.308, P=0.019$). There were no differences in the spherical and cylindrical power, K_{max} and thickness of the thinnest point of cornea at 1, 3, 6 and 12mo postoperatively compared with those before surgery ($F=0.293, 1.378, 2.448, 1.970; P=0.881, 0.258, 0.061, 0.116$). There was no difference in corneal endothelial cell counts between 1mo after surgery and before surgery ($t=1.156, P=0.25$). There was no difference in IOP at all postoperative time points compared with that before surgery ($F=1.221, P=0.321$). The corneal Haze (grade 1-2) appeared in 7 eyes after surgery, and subsided in 5 eyes from 3-6mo after surgery, and the corneal transparency recovered. The corneal nebula remained in 1 eye, and the corneal central stroma linear opacity existed in 1 eye, but the visual acuity of both eyes was not affected.

• **CONCLUSION:** Trans - epithelial accelerated corneal collagen cross - linking can significantly improve BCVA, stabilize refractive status, corneal morphology and thickness, prevent or delay the progression of keratoconus, and enable patients to obtain better visual function. At the same time, the operation time is short, postoperative complications are less, and the operation has good safety.

• KEYWORDS: keratoconus; accelerated corneal collagen cross-linking; trans-epithelial; riboflavin; UVA

Citation: Lu J, Ma P. Trans-epithelial accelerated corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(2):314-317

0 引言

圆锥角膜是一个形态学定义,指患者角膜中央或旁中央双侧性、非对称性、进行性变薄,并逐渐呈锥状前突,引起高度近视和不规则散光,严重影响视力,尤其以10~20岁青少年的角膜病变进展迅猛,常常在此阶段发展到需要进行角膜移植手术治疗,所以控制圆锥角膜的进展非常重要。早期圆锥角膜的传统治疗方法主要是配戴硬性角膜接触镜(RGP),但只能矫正因角膜锥状突起引发的屈光不正,并不能阻止病情的进展。角膜胶原交联术(CXL)是目前可以有效阻止圆锥角膜进展的唯一方法。本课题采用跨上皮的快速CXL治疗进展期圆锥角膜,观察其临床效果和安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性自身前后对照研究。本研究收集2016-08/2019-11在我院就诊的进展期圆锥角膜患者,共37例47眼,其中男31例40眼,女6例7眼,年龄11~47(平均 21.90 ± 6.37)岁。4眼有准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)手术史,1眼有放射状角膜切开术(RK)手术史,1眼有白内障手术史,1眼有虹膜周切手术史。4眼角膜有Vogt条纹,43眼角膜透明。圆锥角膜诊断参照Rabinowitz和McDonnell标准:(1)有近视、散光病史;视力下降;(2)最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA) <1.0 ;(3)裂隙灯检查中以下体征至少1项阳性:角膜基质变薄、锥状向前膨隆、Fleischer环、Vogt线、上皮或上皮下角膜下瘢痕;(4)角膜地形图检查示角膜前表面中央屈光度数 $>47.00D$;(5)角膜中心下方3mm处与上方3mm处屈光度数差值 $>3.00D$;(6)双眼角膜中央前表面屈光度数差值 $>1.00D$ 。进展期圆锥角膜诊断标准:1a内屈光度增加 $\geq 1.00D$ 或角膜曲率增加 $\geq 1.00D$ 。纳入标准:(1)原发性和继发性圆锥角膜,处于进展期;(2)角膜最薄点厚度 $\geq 380\mu m$;(3)BCVA ≥ 0.2 ;(4)患者愿意并能够坚持随访。排除标准:(1)圆锥角膜晚期患者,BCVA <0.1 ;(2)圆锥角膜处于稳定期,年龄 >40 岁患者;(3)角膜最薄点厚度 $<380\mu m$;(4)存在急性眼部感染或其他眼部活动性疾病;(5)全身性疾病如糖尿病、高血压、心血管疾病等无法控制者;(6)怀孕、哺乳期妇女;(7)近6mo内曾服用或正在服用抗精神病药或抗抑郁药的患者;(8)不能坚持复查随访者。本研究已通过医院伦理委员会审核,患者知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前检查及准备 术前检查:行常规检查如血常规、血糖、心电图等;行专科检查如裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)、BCVA、屈光状态、裂隙灯显微镜检查角膜、眼科常规检查、眼压、Pentacam眼前节诊断分析仪测量角膜前表面最大K值(Kmax)、角膜最薄点厚度,角膜内皮镜检查等。UCVA和BCVA检查采用标准对数视力表进行,统计时换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力。术

前准备:患者术前3d予0.5%左氧氟沙星眼液点眼,每日4次;术眼泪道冲洗。

1.2.2 手术方法 跨上皮快速CXL:用盐酸丙美卡因滴眼液进行表面麻醉,常规消毒铺巾,开睑器开睑,镜片固定环置于角膜表面,向固定环内滴注0.25%核黄素溶液(含碱式氯化铝、苯扎氯胺和EDTA)浸泡角膜4min,每60s补充1次核黄素。用0.22%核黄素溶液(含碱式氯化铝)冲洗角膜后浸泡角膜6min,每60s补充1次核黄素。BSS冲洗角膜。用角膜快速交联仪进行紫外线(UV)治疗(用 $45mW/cm^2$ 紫外光脉冲式照射,获得7.2J的总能量)。3眼角膜最薄点厚度小于 $400\mu m$,分别降低UV照射能量为6.5、6.8、7.0J。照射结束后,氧氟沙星眼膏点眼,或配戴绷带镜保护角膜,直至角膜上皮愈合。

1.2.3 术后用药及随访 妥布霉素地塞米松眼液、重组人表皮生长因子眼液点眼每日4次,使用1~2wk。2wk后改用0.1%氟米龙滴眼液点眼每日4次,逐渐减量,一般1mo内停药。患者术后1d,1wk,1、3、6、12mo进行随访,术后1wk主要观察眼压及角膜上皮愈合情况,术后1、3、6、12mo检查项目同术前。其中角膜内皮细胞计数仅随访并记录术后1mo数据。

术后视力变化评价标准:标准对数视力表视力提高2行或以上为视力提高,视力下降2行或以上为视力下降,视力变化在1行范围内为视力不变,视力在0.1以下者以视力变化0.02为1行计。

统计学分析:采用SPSS19.0统计学软件对数据进行统计分析。所有参数用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各个参数比较采用重复测量资料的方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。角膜内皮计数比较采用配对*t*检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及角膜透明度的变化 部分患者手术当天有眼痛、异物感等症状,但一般在术后第2d就明显减轻。角膜上皮呈细点状损伤,均在3~5d内愈合。7眼出现角膜上皮下角膜下雾状混浊(Haze)(1级~2级),术后3~6mo 5眼haze消退,角膜恢复透明,1眼遗留角膜云翳,1眼角膜中央基质线状混浊,但均未对视力造成影响,1眼反而有BCVA提高。随访期间,未出现角膜感染,所有患者晶状体保持透明。

2.2 视力的变化 患者术前,术后1、3、6、12mo的UCVA分别为 0.9 ± 0.37 、 0.86 ± 0.36 、 0.84 ± 0.38 、 0.88 ± 0.40 、 0.87 ± 0.35 ,术后1、3、6、12mo的UCVA均较术前提高,但总体差异无统计学意义($F = 1.372, P = 0.261$)。患者术前,术后1、3、6、12mo的BCVA分别为 0.29 ± 0.22 、 0.27 ± 0.21 、 0.24 ± 0.19 、 0.21 ± 0.16 、 0.22 ± 0.14 ,术后1、3、6、12mo的BCVA均较术前提高,总体差异有统计学意义($F = 3.308, P = 0.019$)。术后3、6、12mo的BCVA与术前比较,差异具有统计学意义($P = 0.04, 0.01, 0.007$)。

2.3 屈光状态的变化 患者术前,术后1、3、6、12mo的球镜度数分别为 -7.45 ± 6.36 、 -7.59 ± 5.52 、 -7.21 ± 5.63 、 -7.32 ± 5.60 、 $-7.54 \pm 5.43D$,总体比较差异无统计学意义($F = 0.293, P = 0.881$)。患者术前,术后1、3、6、12mo的柱镜度数分别为 -3.56 ± 1.65 、 -4.05 ± 1.71 、 -4.02 ± 2.29 、 -3.81 ± 2.04 、 $-3.77 \pm 2.34D$,总体比较差异无统计学意义($F = 1.378, P = 0.258$)。

2.4 角膜形态及厚度的变化 患者术前,术后1、3、6、12mo的Kmax分别为 58.27 ± 8.75 、 58.74 ± 8.58 、 58.24 ± 8.17 、 58.02 ± 7.92 、 58.06 ± 8.17 D,总体比较差异无统计学意义($F=2.448, P=0.061$)。其中Kmax>65D的有10眼,术前,术后1、3、6、12mo的Kmax分别为 71.45 ± 4.04 、 71.61 ± 3.62 、 70.03 ± 4.02 、 69.29 ± 3.47 、 70.06 ± 4.98 D,总体比较差异无统计学意义($F=3.236, P=0.097$)。患者术前,术后1、3、6、12mo的角膜最薄点厚度分别为 439.64 ± 38.57 、 442.89 ± 40.36 、 443.02 ± 36.48 、 445.15 ± 36.29 、 $445.32 \pm 35.43 \mu\text{m}$,总体比较差异无统计学意义($F=1.970, P=0.116$)。

2.5 角膜内皮细胞和眼内压的变化 患者的角膜内皮细胞计数术前为 $2765.12 \pm 398.97 \text{cell}/\text{mm}^2$,术后1mo为 $2721.25 \pm 324.03 \text{cell}/\text{mm}^2$,术前术后比较差异无统计学意义($t=1.156, P=0.25$)。患者术前,术后7d,1wk,1、3、6、12mo的眼压分别为 10.19 ± 4.50 、 10.40 ± 4.00 、 11.45 ± 4.63 、 10.58 ± 3.38 、 11.29 ± 3.69 、 $10.53 \pm 3.00 \text{mmHg}$,总体比较差异无统计学意义($F=1.221, P=0.321$)。

3 讨论

CXL是目前国际公认的唯一可以阻止或延缓圆锥角膜进展的方法。它的原理是利用370nm波长的紫外光(UVA)照射,激活作为光敏剂的核黄素,使其产生以单线态氧为主的活性氧,诱导相邻胶原纤维的氨基间发生化学交联反应,促进角膜基质细胞凋亡,使角膜胶原纤维直径增粗、硬度增加,从而增加了胶原纤维的组织机械强度和抵抗角膜扩张的能力^[1]。

目前的CXL分为去上皮和跨上皮两种手术方式,去上皮手术方式通过机械或酒精浸泡的方法去除角膜上皮,使其不再对核黄素弥散产生屏障作用,让核黄素能够在角膜基质中充分浸润,在UVA照射下产生充分的反应。但由于去除了角膜上皮,增加了术后角膜微生物感染的风险,容易形成haze,而且术后疼痛明显,患者耐受性降低^[2]。尤其对于角膜最薄点厚度小于 $450 \mu\text{m}$ 的患者,去除角膜上皮后,角膜最薄点厚度可能小于 $400 \mu\text{m}$,角膜内皮损伤的风险将大大增加^[3]。还有一些患者存在角膜上皮愈合不良的问题,对于这些患者,跨上皮角膜胶原交联是更为适合的手术方式。

由于核黄素为亲水性分子,穿过疏水性的角膜上皮非常困难,如何在保留上皮的同时,尽可能地提高核黄素的渗透效率,以保证角膜基质内核黄素的有效浓度,成为眼科学家们不断探索研究的问题。目前出现的方法有采用一些特殊化学试剂与核黄素混合,如苯扎氯铵、氨基丁三醇、乙二胺四乙酸二钠(EDTA)等^[4],及离子电渗透法^[5]。本研究采用含有碱式氯化铝(BAC)、苯扎氯铵和EDTA成分的0.25%高浓度核黄素破坏角膜上皮间的紧密连接,保证了核黄素在角膜基质的快速渗透和有效浓度,并且核黄素吸收UV产生光敏作用,还能阻止UV到达角膜内皮层,避免对眼球深层组织造成损害^[6]。本组病例中,角膜最薄点厚度最低为 $381 \mu\text{m}$,最高为 $538 \mu\text{m}$,平均 $439.64 \mu\text{m}$,观察结果发现术后1mo角膜内皮细胞计数与术前比较,差异没有统计学意义。对于角膜最薄点厚度低于 $400 \mu\text{m}$ 的薄角膜,顾绍峰等^[7]应用0.1%低渗核黄素进行角膜胶原交联治疗,但也有观点认为低渗核黄素使角膜水肿增厚的效果很短暂,不一定能持续整个紫外线照射过程,增加了

术后角膜瘢痕与内皮细胞损伤的风险^[8]。本研究的病例中有5眼角膜最薄点厚度小于 $400 \mu\text{m}$,其中3眼采取了降低UVA照射能量的方式,术后1mo角膜内皮计数与术前比较没有下降,虽然病例较少,但提示降低紫外线照射总能量可以成为薄角膜安全实施角膜交联手术的方法之一。

对于跨上皮与去上皮CXL的疗效差异,不同学者的观点存在争议,Soeters等^[9]认为跨上皮CXL,核黄素的浸润深度不如去上皮CXL,不能稳定地阻止其进展。一些研究显示跨上皮CXL的有效性和稳定性低于去上皮CXL^[10-11],术后角膜硬度稍低于去上皮CXL^[12],但也有学者认为两者的手术治疗效果并无明显差异^[13],跨上皮角膜胶原交联较去上皮法更加安全,有望取代去上皮法成为进展期圆锥角膜首选的治疗方式。我们的研究发现,行跨上皮CXL后1~12mo,患者的UCVA和BCVA均较术前提提高,尤其是BCVA较术前明显提高,差异有统计学意义。说明随着时间延长,该术式可以明显改善患者视功能。术后1~12mo球镜度数和柱镜度数与术前比较没有明显差异,说明术后患者的屈光状态保持稳定。术后1mo的Kmax较术前略有增大,与其他学者的发现相类似^[14],可能与术后早期角膜基质细胞激活凋亡导致角膜胶原纤维的重塑有关。术后3、6、12mo的Kmax逐渐下降并略低于术前,差异无统计学意义。术后1~12mo角膜最薄点厚度较术前增加,差异无统计学意义。说明随着时间延长,跨上皮CXL后角膜形态和厚度趋于稳定。

吴护平等^[15]认为角膜胶原交联的适应证为角膜最大曲率小于65D的轻中度圆锥角膜患者,而角膜最大曲率大于65D的患者,交联手术失败的风险增加。本研究中有10眼Kmax大于65D,术后3、6、12mo的Kmax较术前下降1~2D,说明跨上皮角膜胶原交联对于角膜曲率大于65D的患者仍有控制圆锥进展的作用,但有1例术前Kmax 80.8D的患者,术后1、3mo Kmax降低2.9D,术后6mo Kmax降低5.9D,但术后12mo复查时Kmax反而较术前增加2.3D,提示术前Kmax大于80D的患者,跨上皮角膜胶原交联术后稳定性变差,远期效果下降。

跨上皮CXL对角膜上皮损伤轻,愈合快,角膜感染极少发生。角膜haze是CLX术后的常见并发症,研究报道发病率为8.6%左右,大多是一过性改变,某些情况下也会出现角膜基质的永久性瘢痕化^[16-17]。本组病例中有7眼出现haze,占比15%,程度为1级~2级,5眼(11%)的haze在术后3~6mo消退,角膜恢复透明,2眼(4%)遗留了角膜云翳和基质线状混浊,但因为范围小且位于角膜旁中心,均未对视力造成影响,说明跨上皮CXL的术后并发症是在可控范围的。术后用药的选择对控制haze也很重要,我们在术后早期采用角膜穿透性更强的高浓度激素点眼,更有效地抑制角膜基质细胞的凋亡,减轻炎症反应和角膜瘢痕的产生,同时应避免局部长时间使用高浓度激素,以免引起眼压升高等副作用。

综上所述,跨上皮快速CXL是一种安全有效的治疗进展期圆锥角膜的手术方式^[18],尤其对于角膜最薄点厚度小于 $450 \mu\text{m}$ 的患者,是唯一适合的手术方式,此术式可以显著提高患者最佳矫正视力,稳定患者屈光状态、角膜形态和厚度,术后并发症少,另外UVA照射时间仅为5min,大大缩短了手术时间,提升了患者的舒适度。

参考文献

- 1 Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004;29(1):35-40
- 2 王辉. 角膜胶原交联术的应用研究. *医学信息* 2019;32(13):46-48
- 3 林志荣, 吴护平, 罗顺荣, 等. 跨上皮快速角膜胶原交联术治疗较薄型圆锥角膜的早期疗效观察. *中华眼科杂志* 2017(9):694-700
- 4 Tian M, Jian WJ, Sun L, *et al.* One-year follow-up of accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking for progressive pediatric keratoconus. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):75
- 5 Magli A, Chiariello Vecchio E, Carelli R, *et al.* Pediatric keratoconus and iontophoretic corneal crosslinking: refractive and topographic evidence in patients underwent general and topical anesthesia, 18 months of follow-up. *Int Ophthalmol* 2016;36(4):585-590
- 6 李金晶, 薛劲松, 蒋沁, 等. 角膜胶原交联术治疗圆锥角膜的研究进展. *国际眼科杂志* 2020;20(3):477-480
- 7 顾绍峰, 崔长霞, 樊兆珊, 等. 低渗核黄素角膜胶原交联术治疗圆锥角膜. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2015;17(3):148-151
- 8 Schmidinger G, Pachala M, Prager F. Pachymetry changes during corneal crosslinking: effect of closed eyelids and hypotonic riboflavin solution. *J Cataract Refract Surg* 2013;39(8):1179-1183
- 9 Soeters N, Wisse RP, Godefruij DA, *et al.* Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2015;159(5):821-828, e3
- 10 Kocak I, Aydin A, Kaya F, *et al.* Comparison of transepithelial corneal collagen crosslinking with epithelium-off crosslinking in progressive keratoconus. *J Fr Ophthalmol* 2014;37(5):371-376
- 11 Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye (Lond)* 2015;29(1):15-29
- 12 Rush SW, Rush RB. Epithelium-off versus transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive corneal ectasia: a randomised and controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2017;101(4):503-508
- 13 Nawaz S, Gupta S, Gogia V, *et al.* Trans-epithelial versus conventional corneal collagen crosslinking: a randomized trial in keratoconus. *Oman J Ophthalmol* 2015;8(1):9-13
- 14 魏升升, 李勇, 刘建国, 等. 跨上皮角膜胶原交联手术治疗进展期圆锥角膜的疗效. *国际眼科杂志* 2021;21(4):675-679
- 15 吴护平, 林志荣. 角膜胶原交联技术及临床应用. 厦门: 厦门大学出版社 2016;3:45-46
- 16 Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, *et al.* Corneal healing after riboflavin ultraviolet-a collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy *in vivo*: early and late modifications. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):527-533
- 17 Chow SSW, Chan TCY, Wong IYH, *et al.* Early epithelial complications of accelerated trans-epithelial corneal crosslinking in treatment of keratoconus: a case series. *Int Ophthalmol* 2018;38(6):2635-2638
- 18 Cunha AM, Sardinha T, Torrao L, *et al.* Transepithelial accelerated corneal collagen cross-linking: two-year results. *Clin Ophthalmol* 2020;14:2329-2337