

Miyopi ve Glokom

Myopia and Glaucoma

Irmak KARACA¹, Suzan GÜVEN YILMAZ²

ÖZ

Günümüzde prevalansında hızlı bir artış görülen miyopi, beraberinde eşlik eden komplikasyonlar nedeniyle düşük görmenin ve yasal körlüğün ana nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Miyopi ile birlikte görülen hastalıklardan biri de glokomdur. Miyopi ve glokom arasındaki ilişki halen kesin olarak açıklanamamış olsa da, yüksek miyop ve açık açılı glokom hastalarının, benzer skleral kollajen özelliklerini paylaştığı ve glukokortikoidlere benzer hipersensitif yanıtlar gösterdikleri düşünülmektedir. Bu derlemede, miyopi ve glokom arasındaki ilişki epidemiyoloji, patogenetik mekanizmalar, klinik özellikler ve ayırıcı tanı açısından irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Miyopi, glokom.

ABSTRACT

Myopia, which has a rapid increase in its prevalence recently, is considered to be one of the most common causes of low vision and legal blindness due to its associated complications. Glaucoma is one of these diseases linked with myopia. Although the relationship between myopia and glaucoma is still unclear, it is suggested that patients with high myopia and glaucoma displays similar scleral collagen features and hypersensitive response to glucocorticoids. In this review, the association between these two entities is investigated thoroughly from the perspectives of epidemiology, pathogenetic mechanisms, clinical manifestations and differential diagnosis.

Key Words: Myopia, glaucoma.

Giriş

Miyopi, sık görülen bir refraksiyon kusuru olup sferik eşdeğerin $\leq -0.25D^1$ ya da $\leq -0.50D^{2,3}$ olması olarak tanımlanmaktadır. Dünya çapında yaklaşık 1.6 milyar insanı etkilediği bilinen miyopinin prevalansı giderek artmaktadır ve 2020'de yaklaşık 2.5 milyar insanı etkileyeceği ön görülmektedir.⁴ Çeşitli coğrafik bölgeler ve etnik popülasyonlarda farklılık göstermekle birlikte, miyopi prevalansı özellikle kentlerde yaşayan Asya toplumlarında yüksek olarak izlenmektedir.⁵ Etiyopatogenezinde genetik faktörlerin yanı sıra uzun süreli yakın çalışma, dışarıda geçirilen zamanın az olması, yüksek eğitim seviyesi gibi çeşitli çevresel risk faktörleri bildirilmiştir.^{6,7}

Yüksek miyopi, genellikle sferik eşdeğerin $< -6D$ olması veya aksiyel uzunluğun $> 26.5mm$ olması olarak tanımlanmaktadır.⁸ Dünya çapında yüksek miyopi prevalansı yak-

laşık %0.9-3.1 olarak bildirilmektedir. Özellikle Doğu Asya'lı çocuklarda miyopi progresyon hızının yüksek olması dolayısıyla (yaklaşık 1D/yıl), erişkin hayatta miyopik popülasyonun %24'ünün yüksek miyop olacağı tahmin edilmektedir.⁴ Az görme nedenlerinin Avrupa'da %5.8-7.8'ini ve Doğu Asya'da ise %12.2-31.3'ünü yüksek miyopi oluşturmaktadır.⁹ Güçlü bir genetik yatkınlığın söz konusu olduğu yüksek miyopide gerilmeye bağlı olarak bağ doku yapı ve diziliminde geri dönüşümsüz progresif değişiklikler (globta aksiyel uzama, optik disk (OD) deformasyonu, retinal incelme ve koroidal atrofi gibi) ortaya çıkmaktadır. Bununla ilişkili olarak retina dekolmanı, miyopik foveoskizis, makuler hole, miyopik koroidal neovaskülarizasyon, prematür katarakt gelişimi ve glokom gibi ciddi, kalıcı görme kaybına yol açan oküler komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, miyopi ve özellikle de yüksek miyopi ciddi bir göz sağlığı sorunu olarak görülmektedir.¹⁰

1- Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

2- Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 01.11.2018

Kabul Tarihi - Accepted: 10.11.2018

Glo-Kat 2018; 13: 153-162

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Suzan GÜVEN YILMAZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Phone: +90 505 807 7802

E-mail: drsuzan2003@yahoo.com

Epidemioloji ve Glokom için bir Risk Faktörü Olarak Miyopi

Glokom, retina ganglion hücrelerinin (RGH) dejenerasyonu sonucu görülen progresif optik sinir başı değişiklikleri ve buna karşılık gelen görme alanı (GA) kayıpları ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır.¹¹ Erişkin popülasyonda geri dönüşümsüz körlüklerin önemli bir sebebi olarak kabul edilen glokomun global prevalansının 2020 itibarıyla 80 milyon civarında olacağı tahmin edilmektedir.¹² Glokom tek bir hastalık olmayıp gelişim mekanizmasına bağlı olarak açık açılı ya da kapalı açılı ve primer ya da sekonder olarak sınıflandırılmaktadır.¹³ Primer açık açılı glokom (PAAG) en sık görülen glokom tipidir. PAAG'da artmış göz içi basıncı (GİB) başlıca risk faktörü olmakla birlikte ileri yaş, ailede glokom öyküsü, ırk, refraktif kusurlar ile diğer genetik ve sistemik faktörlerin hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁴ Bu glokom tipi ile miyopi arasındaki güçlü ilişki epidemiyolojik kanıtlarla desteklenmiştir.¹⁵⁻²⁰ Popülasyon tabanlı çalışmalarda artan miyopi ile birlikte PAAG prevalansının arttığı ve glokomatöz optik nöropatinin (GON) özellikle orta-yüksek derece miyopi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{19,21} Blue Mountains Göz Çalışmasında¹⁵, GİB ve bilinen glokom risk faktörleri açısından düzeltme yapıldığında, miyopik hastalarda glokom riskinin miyopik olmayanlara göre 2-3 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Glokom açısından rölatif riskin (RR) düşük miyopisi olanlarda (sferik eşdeğer, $\leq -1D$ ve $> -3D$) 2.3, orta-yüksek miyoplarda (sferik eşdeğer $\leq -3D$) ise 3.3 olarak bildirilmesi ile PAAG ve miyopi arasındaki güçlü ilişki vurgulanmıştır. Frekans çiftleştirme teknolojisi (frequency doubling technology) ile yapılan taramalarda, miyopik bireylerde glokomla ilişkili GA defekti görülme sıklığının, normal bireylere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁰ Birçok etnik popülasyondan bireyin incelendiği çalışmalarda miyopinin tüm AAG glokom tipleri ve oküler hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir.²²

Normal basınçlı glokom (NTG), GİB artışı olmaksızın GON varlığını ifade etmekte ve PAAG'un bir varyantı olarak düşünülmektedir.^{11,23} NTG, özellikle Asyalılarda sık görülmekle birlikte epidemiyolojik çalışmalarda AAG %52-92'sini oluşturduğu²⁴⁻²⁶ (beyaz ırkta %30-38.^{9,27,28}) ortaya konmuştur. Asyalılardaki artmış yüksek miyopi prevalansının da bu bireylerdeki yüksek NTG prevalansının bir nedeni olabileceği düşünülmektedir.²⁹

Bunların yanı sıra, miyopi ile PAAG arasındaki ilişkinin doğrulanmadığı az da olsa, birkaç çalışma mevcuttur. Bunlardan önemli olanlarından biri Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışmasının³⁰ sonuçlarına göre miyopi, PAAG gelişme riski ile ilişkili bulunmamıştır.

Miyopi ve Glokom İlişkisinin Patogenezi

Miyopi ve PAAG arasındaki ilişkiye ait olası mekanizmalar halen kesin olarak bilinmemektedir. Miyopiyle ilişkili ya-

pısal değişikliklere bağlı olarak, aynı GİB değerlerinde miyopik bireyler normal bireylere göre daha yüksek bir GİB etkisine maruz kalmaktadır. Bunun yanı sıra GİB'deki artış aksiyel uzunlukta daha fazla bir artışa neden olmaktadır. Yüksek miyopi ve glokom birlikteliği de bu durumu daha da arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda miyopi ve glokom ilişkisine yönelik başlıca 2 teoriden bahsedilmektedir: "Hipertansiyon Gen Teorisi" ve "Kollajen İlişkili Gen Teorisi". Miyopi ve glokom ilişkisinde, bu 2 teorinin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir.³¹

1. Hipertansiyon gen teorisi

Yüksek miyopik ve glokomlu bireyler normal bireylere göre glukokortikoid hormonlara daha hassas olup daha abartılı bir yanıt verdikleri saptanmıştır. Kortikosteroidlere hipersensitif cevabı normal bireylerde yalnızca %4-5 oranında olduğu gözlemlenmiştir.³² PAAG'lu bireylerde ise bu oran %90 olarak belirtilmiştir.³³ Normal GİB değerine sahip yüksek miyopik bireylerin %88'inde kortizona yanıt görüldüğünü ve hastaların %29'unda GİB>31 mmHg olarak ölçüldüğünü bildirilmiştir.³⁴ Glukokortikoidlerin trabeküler ağ hücrelerindeki protein ekspresyonunu bozduğu bilinmektedir.³⁵ Bu durum glukokortikoidlerin trabeküler ağ üzerindeki etkisinin ve glukokortikoid ilişkili oküler hipertansiyonun esas mekanizması olarak görülmektedir. Dolayısıyla yüksek miyop veya glokomlu bireylerin trabeküler ağ hücrelerinde glukokortikoidlere aşırı cevap gösteren reseptörlerin bulunabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, TIGR'ın (trabeküler ağ hücrelerinden eksprese olan 55 kDa protein) farklı bireylerdeki glukokortikoid yanıtını kontrol eden ana bileşen olduğu öne sürülmüştür.³¹ Normal bireyler ile karşılaştırıldığında, PAAG'lu bireylerin trabeküler ağında TIGR proteininin daha yaygın ve yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir.³⁶ Çeşitli gen değişiklikleri ve çevresel faktörler de TIGR promoter bölgesini etkileyerek TIGR proteinlerinin üretimini değiştirebilmektedir. Böylece ortaya çıkan ürünler trabeküler ağda obstrüksiyona yol açarak GİB yükselmesine neden olmaktadır. Yüksek miyop gözlerdeki GİB artışının da benzer bir mekanizmayla ilişkili olarak ortaya çıktığı düşünülebilir.³¹

TIGR/miyosilin (MYOC) geni, PAAG ile ilişkili ortaya konmuş ilk gen olarak bilinmektedir. Özellikle trabeküler ağ ve siliyer cisimde yoğun olarak eksprese olan bu genin etkisi ile aköz dışı akım direncinde değişiklikler ortaya çıkmakta ve glokom tetiklenmektedir.³⁷ Yapılan çalışmalarda bu gene ait mutasyonlar ve dağılımındaki farklılıkların glokom (özellikle PAAG) gelişiminde ve glokomlu bireylerin glukokortikoidlere hipersensitif yanıtında kritik rol oynadığı gösterilmiştir.^{37,38} Dolayısıyla TIGR/MYOC geninin glokom (özellikle PAAG) ve yüksek miyopi ilişkisinin aydınlatılmasında esas belirleyici olduğu düşünülebilir.

Miyopi patogenezinin çeşitliliği ve kompleks yapısı ele

alındığında, miyopi gelişimi ve progresyonunda tek bir gen yerine pek çok genin birlikte rol aldığı savunulmaktadır.³⁹ Yüksek miyopi ve glokom ilişkisinin ortaya konması amacıyla da, çeşitli çalışmalarda TIGR/MYOC geninin bu patogenezdaki yeri araştırılmıştır. MYOC gen polimorfizmlerinin hem miyopi hem de glokomla yüksek ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Dolayısıyla, MYOC geninin yüksek miyopi ve glokom (özellikle PAAG) ilişkisinde temel mekanizma olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca sonuçların MYOC geninin yüksek miyop bireylerdeki glukokortikoidlere hipersensitif yanıtı katkısını da destekler niteliktedir. Diğer yandan, Avrupa popülasyonunda, yüksek miyopiye yatkınlıkta MYOC polimorfizminin etkisinin oldukça düşük, ihmal edilebilir düzeyde olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur.⁴¹ Dolayısıyla, MYOC geninin miyopi ve glokom ilişkisindeki rolünün kesin olarak ortaya konmasında gelecek çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

2. Kollajen ilişkili gen teorisi

Miyopide kollajen ilişkili genler

Yüksek miyopide, globun aksiyel uzaması özellikle arka kupta olmak üzere sklera ve retinada bir dizi değişikliği tetiklemektedir.⁴² Miyopi gelişiminde skleranın rolü özellikle oftalmologlar arasında giderek yaygınlık kazanmıştır. Yüksek miyopik bireylerde posterior skleranın elektron mikroskopisi ile değerlendirmesinde laminer tarzda kollajen fibril dizilimi, fibril çapraz bağlarında kayıp, fibril çapında azalma ve yıldızlı fibrillerde artış gibi değişiklikler gösterilmiştir.⁴³ Bu değişikliklerin, kollajen liflerin plastisitesini arttırdığı ve çapraz bağların stabilitesini azalttığı öne sürülmüştür. Kollajen fibrillerin elastisitesinde artış, miyopi progresyonunu kolaylaştırmaktadır. Bunun yanı sıra, yüksek miyopik bireylerde kollajene karşı otoimmün reaksiyon geliştiği ve serum immün komplekslerinin biriktiği belirtilmektedir. Bu olaylar, skleral hasara ve skleradaki moleküller arası normal ilişkinin bozulmasına neden olarak kollajen ilişkili otoimmün genlerde değişikliğe yol açmakta sonuç olarak miyopinin gelişimi ve progresyonunu kolaylaştırmaktadır.³⁴ Bazı çalışmalarda tip 2 kollajenin (COL2A1) miyopideki rolü gösterilmiş olmakla birlikte literatürdeki sonuçlar şuan için tartışmalıdır.⁴⁴ Bununla birlikte miyopinin tip 1 skleral kollajen, matriks metaloproteinaz (MMP)-2, integrin ve TGF- β vb. moleküller üzerine etkisi ile skleral değişikliklerle birliktelik gösterdiği belirtilmektedir.⁴⁵ Tüm bu bulgular, miyopi (özellikle yüksek miyopi) gelişimi ve progresyonunda skleral kollajen değişikliklerin önemli rol oynadığını desteklemektedir.

Glokom ilişkili kollajen değişiklikleri

Glokomun görsel fonksiyonlar üzerine etkisi başlıca RGH'de başlayan hasardan kaynaklanmaktadır. Primer patolojik değişikliğin, başlıca kollajenden oluşan ekstrasellüler matriks yapısına sahip lamina kribrosada meydana geldiği düşünül-

mektedir. Çalışmalarda oküler hipertansiyonda optik sinir başı ve lamina kribrosada tip 1, 3 ve 4 kollajende artış olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ Bu değişiklikler lamina kribrosanın stabilitesini bozarak belirli bir basınç altında deformasyona yatkınlığını arttırmaktadır. Ortaya çıkan bu durum, normal GİB varlığında retina sinir liflerinin kollajen doku tarafından korunmasını olumsuz yönde etkileyerek hasara neden olmaktadır. Bu patolojik süreç, glokom ilişkili optik sinir değişikliklerinden sorumlu mekanizmalardan biri olarak düşünülebilir. Bununla birlikte kollajen dokudaki bu olumsuz değişiklikler ve lamina kribrosa hasarı, özellikle yüksek aksiyel uzunluklarda daha belirgin olarak görülmektedir.⁴⁷ Yüksek miyopik hastaların Schlemm kanalı ve trabeküler ağını swept-source optik koherens tomografi (SS-OKT) ile incelendiği bir çalışmada, yüksek miyopik gözlerin normal gözlere göre trabeküler ağ kalınlıklarının daha düşük, Schlemm kanalı çaplarının ise daha geniş olduğunu bildirilmiştir.⁴⁸ Yazarlar, Schlemm kanal çapının genişliğindeki artışı, artmış aksiyel uzunluk nedeniyle globun uzaması ve buna eşlik eden bir dizi skleral kollajen lif değişikliği ile açıklamaktadırlar. Ayrıca yüksek miyopide globun deformasyonu, irregüler şekilli intraskleral kollektör kanalların obstrüksiyonuna böylece distal kısımda direncin artışına neden olarak Schlemm kanalının genişlemesine yol açabilir.⁴⁸ Aköz dışı akım yolunun proksimalini oluşturan trabeküler ağın miyoplarda ince olması, aksiyel uzama sırasında oluşan skleral gerilme ile açıklanabileceği gibi, yüksek miyopik hastaların hümmör aközünün içeriğindeki metabolik değişikliklerden de kaynaklanabileceği belirtilmektedir.^{49,50} Resim-1'de yüksek miyop bir hastaya ait ön ve arka segment değişiklikleri gösterilmiştir.

Genom araştırmalarında da, PAAG ve yüksek miyopinin başlangıcı ile ilişkili olabilecek genler belirlenmiştir.^{51,52} Çalışma sonuçları farklılık göstermekle ve tek bir geni işaret etmemekle birlikte ekstrasellüler matriks remodelingi ve gözün gelişimi ile ilgili fonksiyon gösteren genlerin detaylı araştırılması ile miyopi ve glokom arasındaki ilişkinin daha iyi aydınlatılabileceği savunulmaktadır.

Genetik belirteçlerin yanısıra bazı klinik özellikler de miyopi ve glokom arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Artmış GİB varlığı, hem aksiyel uzunlukta artış hem de GON için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Beaver Dam Göz çalışmasında¹⁷, miyopinin yüksek GİB ile korele olduğu bulunmuştur. Miyopik hispanik popülasyonda yapılan bir çalışmada, kornea-kompanse GİB'nin yüksek miyopik bireylerde, düşük miyopik veya emetrop bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir.⁵³ Yazgan ve ark.⁵⁴ aksiyel uzunluk ve sferik eşdeğer ile kornea-kompanse GİB arasında güçlü pozitif ilişki belirtirken Goldmann uyumlu GİB ile ilişki saptamamışlardır. Bunun yanısıra, Jeong ve ark.⁵⁵ tarafından glokom progresyonunda önemli rol oynadığı düşünülen noktural GİB artışının aksiyel uzunluk ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Miyopik kayış görülen çocukların incelendiği bir çalışmada, OD başında devamlı ve progresif bir tiltasyon görüldüğü belirtilmiştir.⁵⁶ Skleral gerilmeye bağlı olarak ortaya çıkan tilte disk görünümünün miyopik gözlerde edinilmiş bir bulgu olduğu düşünülmektedir.^{57,58} Son yıllarda gelişmiş yüksek çözünürlüklü görüntüleme sistemleri ile OD başı mikroanatomisinin anlaşılması daha kolay hale gelmiştir. SS-OKT incelemelerinde, hem normal hem de glokomlu miyopik gözlerde Bruch membranının şeklinin belirlenmesinde aksiyel uzunluğun önemli bir faktör olduğunu ortaya konulmuştur.⁵⁹ Miyopik gözlerin tümünde, glokomatöz hasarla ilişkili görülen Bruch membranında posteriora deformasyon gözlenmiştir. Konfokal tarayıcı laser oftalmoskop ile yapılan bir çalışmada ise OD yüksekliğinin artan miyopi ile birlikte azaldığı dolayısıyla RGH aksonlarının daha ince bir diskte sıkıştığı gösterilmiştir.⁶⁰ Ayrıca miyopik glokomlu gözlerde OD tiltasyonu ile korelasyon gösteren özellikle temporal yerleşimli lamina kribrosa defektlerinin sayısı ve genişliğinin glokomatöz GA defektleri ile anlamlı ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁶¹ Bu anatomik ve klinik bulgular da miyopik gözlerdeki glokomatöz hasara yatkınlığı açıklayıcı niteliktedir.

Miyopi ve Glokomda Klinik Özellikler, Ayırıcı Tanı

Miyopi ve glokom birlikteliği söz konusu olabileceği gibi zaman zaman bu durum bir artefakt olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Miyopik gözlerde eşlik eden çeşitli GA defektleri ve özellikle tilte disk varlığında cup/disk oranının belirlenmesindeki güçlükler glokom tanısında yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Doshi ve ark.⁶² 7 yıllık OD ve GA değişikliklerinin incelendiği çalışmalarında, bazı yüksek miyopik bireylerin bulgularının progresyon göstermediği dolayısıyla glokom bulunmadığı halde anti-glokomatöz ilaç kullandıklarını bildirmişlerdir.

Genel olarak bakıldığında, yüksek miyopik bireylerde derin bir ön kamara, temporal kısmı oblik ve deforme görünümde sığ bir çukurluğu bulunan görece soluk bir OD, OD çevresinde yay şeklinde dejeneratif koroidal atrofi alanı, incelmış tigroid görünümde bir retina, depigmente ve atrofik bir arka kutup ve normal dizilim gösteren ancak incelmış bir RNFL tabakası (yalancı RNFL defektleri) görülmektedir (Resim-1). Glokomda da benzer bulgular görülebilmekle birlikte OD çukurluğunda genişleme ve nöretinal rimde değişiklikler ön plana çıkmaktadır. Yüksek miyopi ve glokom birlikteliğinde ise GİB ve cup/disk oranının PAAG'lu hastalara göre daha düşük olduğu ancak GİB dalgalanmalarının daha fazla olduğu belirtilmektedir.^{63,64} Bu hastalarda OD ekskavasyonunun eksantrik, aşağı doğru yerleşim gösterdiği ve benzer şekilde diffüz RNFL atrofisinin de başlıca inferior retinada görüldüğü bildirilmektedir.^{65,66} Ayrıca nazal yarıda skleral ve koroidal dokulardaki aşırı gerilmeye bağlı olarak, temporalde retinal damarlarda düzleşme ortaya çıkmakta olup glokom belirteci olarak düşünülen damarlarda

'süngüleşme' ve 'yer değiştirme' gibi değişiklikler izlenmemektedir.⁴³ OD morfolojisinde zaman içerisinde gelişen (çukurlukta genişleme, yeni çentiklenme, damarlarda süngüleşme gibi) glokom lehine düşünülen değişikliklerin, takiplerde elde edilen stereofotoğrafların karşılaştırmalı olarak incelenmesiyle belirlenebileceği ve bu amaçla çeşitli yazılım programlarının kullanılabilirliği öne sürülmüştür.⁶⁷ Geniş klinik veriler değerlendirildiğinde, miyopi ve glokomun morfolojik değişikliklere dayanarak ayırt edilmesinde henüz görüş birliği bulunmadığı ve klinik özelliklerin ayırıcı tanıda tek başına yeterli olmayacağı dolayısıyla daha detaylı yöntemlere başvurulması gerektiği belirtilmektedir.^{62,68,69}

Optik Disk ve Peripapiller Bölge Değişiklikleri

Miyopik bireylerde glokomatöz hasar görünümü veren OD morfolojik değişiklikleri araştırıldığında, yüksek miyopik megalodiskli ($>3.8\text{mm}^2$) bireylerde GON riskinin 3.2 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁷⁰ Miyopik gözlerde glokom tanısının konmasında, OKT ile belirlenen 3 boyutlu nöretinal rim kalınlığının RNFL kalınlık ölçümlerine kıyasla daha düşük yanlış pozitif sonuçlara sahip olduğunu saptanmış ve miyopik glokomlu gözler ile miyopinin ayırt edilmesinde her iki parametrenin birlikte kullanılmasının tanı doğruluğunu arttıracakını vurgulanmıştır.⁷¹

Miyopik gözlerde peripapiller skleradaki gerilmeye bağlı olarak OD başı o yönde tiltasyona uğramakta ve OD tiltasyonu ile ilişkili olarak karşılık gelen bölgede peripapiller atrofi (PPA) geliştiği düşünülmektedir.⁵⁶ PPA, perifer yerleşimli irregüler pigmentasyon ile karakterize α -zon ve santaldeki retina pigment epiteli (RPE) kaybına bağlı olarak geniş koroidal damarların ve skleranın görünür hale geldiği β -zon olarak ikiye ayrılmaktadır.⁷² Özellikle β -zon PPA'nin glokom varlığı ile ilişkili olduğu, glokomlu gözlerde daha sık ve geniş olarak görüldüğü, ayrıca glokom progresyonu açısından da yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir.^{68,73-75} Miyopik gözlerde ve özellikle eksantrik tipte PPA varlığında da glokom progresyon riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir.⁷⁶ Resim-2'de juvenil glokom nedeniyle takip edilen ve orta düzeyde miyopisi bulunan bir hastanın OD çevresinde yer alan α ve β -zon PPA'ları yer almaktadır. OKT'nin daha yaygın kullanılmasıyla birlikte, β -zon PPA de Bruch membranının varlığına göre β_{BM} PPA (β -zon + BM) ve γ -zon PPA olarak ikiye ayrılmıştır. β_{BM} PPA özellikle glokomla ilişkili düşünülürken, γ -zon PPA daha çok miyopi ile ilişkilendirilmektedir.⁷⁷ Delta(δ)-zon sadece yüksek miyopik bireylerde (aksiyel uzunluk $>27\text{mm}$) bulunan, OD ile γ -zon PPA arasındaki kan damarlarından yoksun $>50\mu$ çaplı bölge olarak tanımlanmaktadır.⁷⁸ Yüksek miyopik bireylerdeki GON prevalansının geniş δ -zon varlığında daha yüksek olduğunu bildirilmiştir.⁷⁹

Miyopik gözlerdeki tilte disk görünümü ile ilgili olarak, vertikal disk tiltasyonu ile kıyaslandığında horizontal disk

tiltasyonunun başlangıçta daha ileri derecede GA kaybıyla birliktelik gösterdiği, ayrıca bu gözlerde periferik GA kayıplarının ve asimetrik RNFL kayıplarının daha fazla olduğu saptanmıştır.⁸⁰ Bulgular, özellikle glokomatöz görünümde miyopik tilte diski bulunan bireylerin başlangıç anında saptanması ve takip stratejilerinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. Diğer yandan, OD tiltasyon morfolojisinin, miyopik PAAG'lu hastalarda GA progresyonu açısından da önemli olduğu düşünülmektedir. Tiltte diski bulunan miyopik PAAG'lu hastalarda, OD tiltasyonu olmayanlara göre glokom riskinin daha düşük olduğu dolayısıyla OD tiltasyonunun glokom progresyonu açısından koruyucu olabileceği öne sürülmüştür.⁸¹ Miyopik NTG'li bireylerin incelendiği bir çalışmada, OD'te tiltasyonun fazla, OD rotasyonunun (OD ile foveayı birleştiren horizontal aksın 90° ötesindeki uzun aksın referans çizgiye göre >15° rotasyonu) az olmasının parafoveal skotom gelişimiyle anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır.⁸² GA progresyonunun, inferiora tilte disklerde temporale tilte disklerle ve miyopik olmayanlara göre daha hızlı olduğunu gösterilmiştir.⁸³ OD rotasyonu ile GA defektinin uyumlu olduğu hastalarda da (örneğin, OD inferiora rotasyonu ve inferior RNFL kaybı ile karşılık gelen süperiora GA defekti görülmesi) GA progresyonunun daha fazla olduğu öne sürülmüştür.⁸⁴

Miyopik glokomlu bireylerde, OD hemorajisi varlığının daha yüksek glokom progresyon riskiyle ilişkili olduğu bilinmektedir.⁸⁵ OD hemorajisinin eşlik ettiği glokomatöz gözlerde, parafoveal skotom gelişim riskinin özellikle beyaz ırkta ve artan miyopi ile artış gösterdiğini bildirilmiştir.⁸⁶ Yüksek miyopik PAAG'lularda, GON ile miyopik optik nöropatinin birlikte görüldüğü belirtilirken GON baskın olduğu hastalarda disk hemorajisinin daha sık ve GA kaybının daha progresif olduğu ön görülmektedir.⁸⁷

Görme Alanı Defektleri

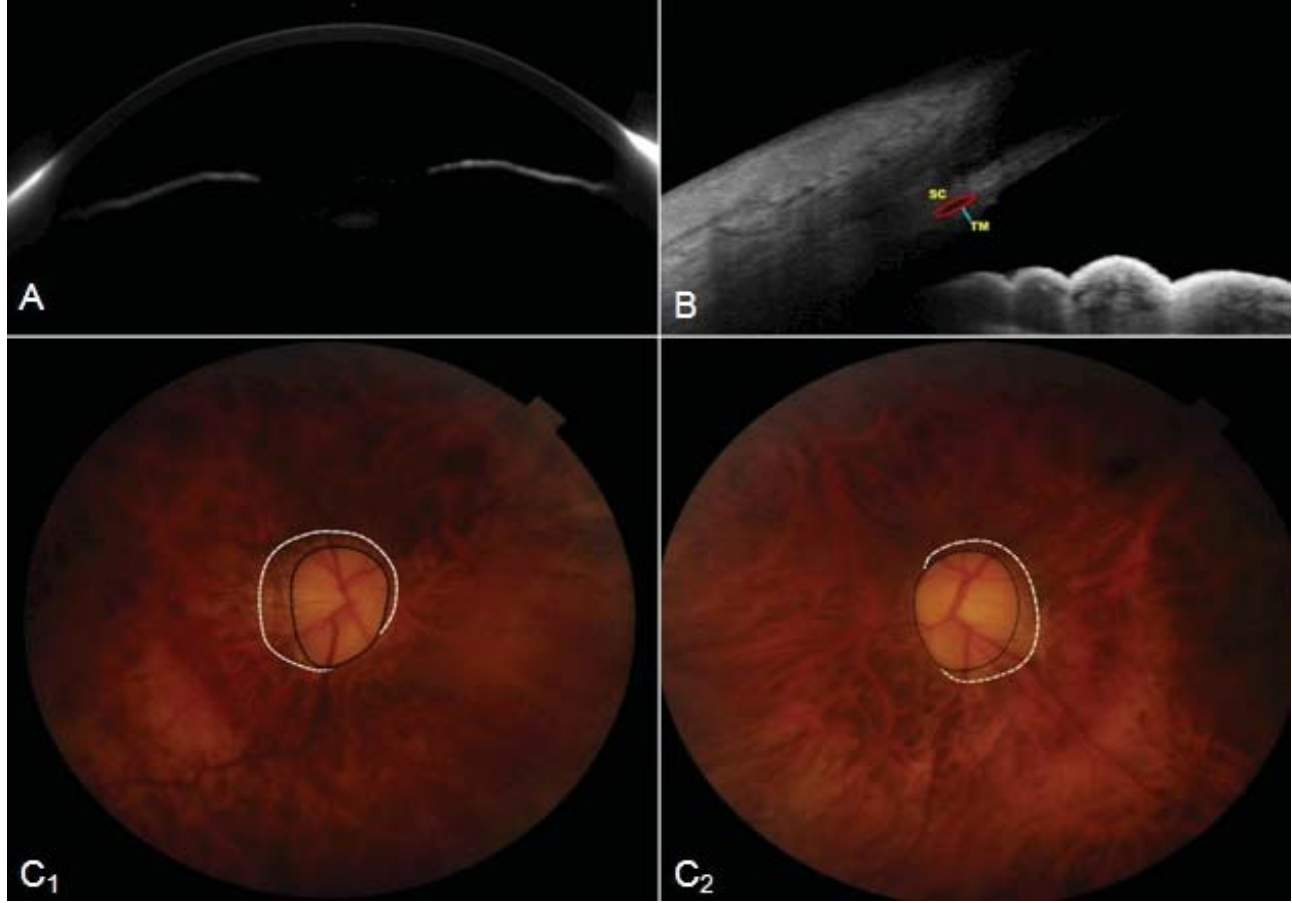
Miyopik bireylerde tilte disk ve PPA varlığına bağlı olarak glokomatöz görünümde GA defektleri ile karşılaşılabilir.⁸⁸ Yüksek miyopik bireylerde, genellikle non spesifik arkuat şekilli parasantral GA defektleri görülürken periferik GA sıklıkla normaldir ve GA defektleri oldukça fazla değişiklik göstermektedir.⁶² Yüksek miyopik bireylerde glokom tanısının ancak GA defektlerinin progresyon açısından takibiyle konabileceği belirtilmektedir.^{62,89} Ayrıca literatürde, OD tiltasyon miktarı ve aksiyel uzunluk arttıkça ortalama sapma (MD) değeri daha yüksek GA defektlerinin görüldüğü bildirilmektedir.⁹⁰ Başlangıçta glokomu bulunmayan yüksek miyop 492 gözün değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ise, 5 yıllık takipte %13.2 gözde yeni GA defektinin geliştiği, %73.8'inde ise 10 yıllık takip süresi sonunda GA'da progresyon olduğu gözlenmiştir. Yeni GA defekti gelişen gözlerde oval OD'in daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu bulgular ışığında, miyopik gözlerde glokom tanısı koymada optik disk fotoğrafları gibi GA bulgularının da yanıl-

tıcı olabileceği ve yetersiz kalabileceği düşünülebilir. OD ve GA defektleri PAAG tanısını kuvvetle destekler nitelikte olsa da bulguların uzun dönemde progresyon açısından takibi tanı için daha değerli ve gerekli görülmektedir.^{62,91}

Retina Sinir Lifi ve Ganglion Hücre Kompleksi Değişiklikleri

Spektral-domain OKT'nin (SD-OKT) kullanıma girmesi ile peripapiller bölgede RNFL kalınlık ölçümlerindeki incelenmenin saptanması ve takibi, glokomatöz hasarın belirlenmesi ve progresyonunda vazgeçilmez bir parametre haline gelmiştir.⁹²⁻⁹⁴ Literatürde glokomlu olmayan gözlerde aksiyel uzunluktaki artışla birlikte RNFL kalınlık ölçümlerinin azaldığı belirtilmektedir.⁹⁵ Artan GON riski miyopik bireylerdeki incelenmiş RNFL kalınlık ölçümleri ile ilişkili görülebileceği gibi miyoplardaki düşük RNFL kalınlık ölçümlerinin kendisinin de glokom gelişimi açısından risk oluşturabileceği düşünülmektedir.⁹⁶ Artan miyopi derecesi ile birlikte, yüksek miyopik bireylerde özellikle süperior ve inferior kadranlarda peripapiller RNFL kalınlığında incelenmesini gösterilmiştir.⁹⁷ Miyopik bireylerdeki bu incelenmenin de miyopi ilişkili PPA'den kaynaklandığı belirtilmiştir. Yüksek miyopide RNFL kalınlık profilinde laterale kayış görülmesine bağlı olarak gerçekte normal olan bir RNFL kalınlık ölçümünün "normal sınırlar" dışında raporlanması söz konusu olabilmektedir.^{98,99} Tiltte diskli yüksek miyopik bireylerde RNFL kalınlığında incelenme ile birlikte RNFL kalınlık profilindeki süperior ve inferior kadranlara ait tepelerin temporale yer değiştirdiği saptanmıştır.¹⁰⁰ Dolayısıyla miyopik gözlerde miyopiye ait olan dejeneratif değişiklikler ile glokomun ayırt edilmesi zor olmaktadır. Seol ve ark.¹⁰¹ miyopik glokomlu gözlerle yönelik oluşturdukları miyopik normatif veritabanının tanıda daha kullanışlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Patel ve ark.¹⁰² yüksek aksiyel uzunluklarda nomogramlara göre 16-22µ incelenme görüldüğünü, nazaldeki incelenmenin aksiyel uzunluk artışından kaynaklanırken temporaldeki incelenmenin ise daha yüksek olasılıkla glokom lehine düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Son yıllarda görüntü elde edilmesiyle ilişkili artefaktlar büyük ölçüde aşılmış olsa da, yüksek miyopik bireylerde normatif veritabanlarının halen yeterli olmaması, miyopik bireylerdeki OD morfolojik değişiklikleri, RNFL ve makula kalınlıklarının daha ince ölçülmesi gibi nedenlerle bu bireylerde anlık elde edilen RNFL kalınlık ölçümlerine dayanarak glokom tanısı konulması zor olmaktadır.

Miyopik bireylerde glokom tanısının konulmasına yönelik RNFL, OD morfolojisi ve ganglion hücre kompleksi (GHK) parametrelerinin araştırıldığı çalışmada, GHK analizlerinin refraktif hatadan etkilenmediğini, normal ve glokomlu gözlerin ayırt edilmesinde en değerli ölçüm olduğunu öne sürülmüştür.¹⁰³ GHK analizinin yüksek miyopik bireylerde glokom tanısının konulmasında ideal test olduğu savunulmuştur.^{104,105} Ancak çalışmaların kesitsel olması ve uzun dö-



Resim 1. *Dejeneratif Miyop Bir Hastanın Pentacam, Ön Segment Optik Koherens Tomografi ve Renkli Fundus Fotoğrafı.*

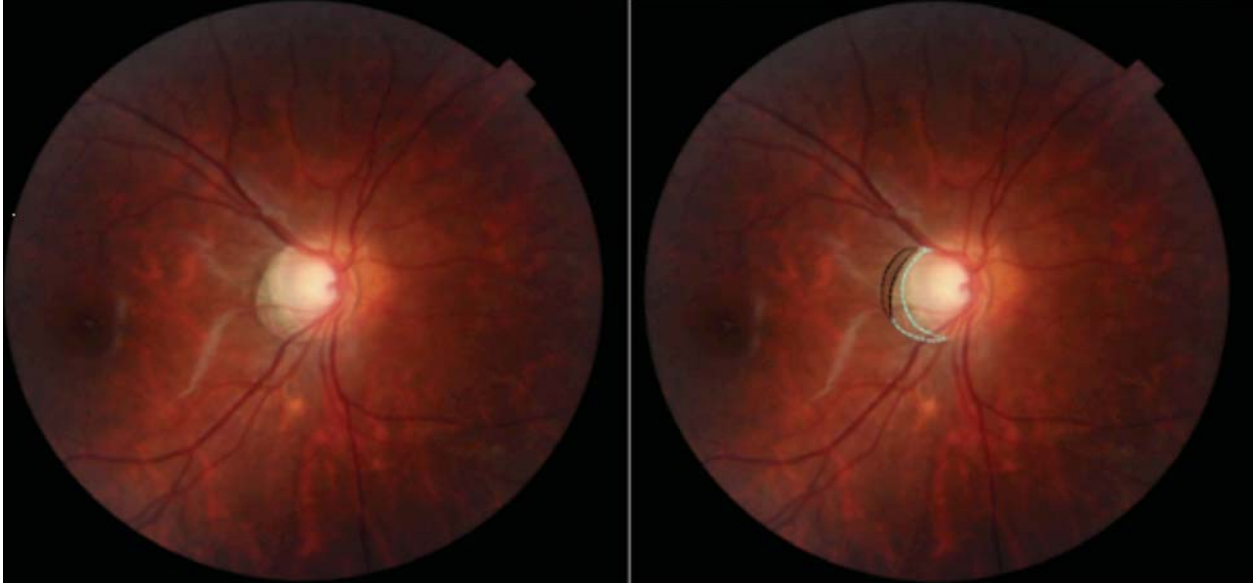
28 y, E olgu (YS); sağ görme keskinliği -24.00,-4.25x55 ile 1/10, sol görme keskinliği -21.00, -4.25x130 ile 1/10 düzeyindedir. **A:** Pentacam (*Scheimpflug, Oculus Optikgeräte*) ölçümlerinde (sağ göz) ön kamara derin (3.09 mm), açı açık (33.3°), merkezi kornea kalınlığı 505µm olarak saptanmıştır. **B:** Ön segment OKT’de (*Topcon 3D OCT-2000*) (sağ göz), Schlemm kanal (SC) çapı artmış, trabekülüm (TM) ise incelmış olarak görülmektedir. **C₁**(sağ göz) **ve C₂**(sol göz): Renkli fundus fotoğraflarında her iki optik diskin büyük olduğu görülmektedir (OD alanı sağ: 3.12 mm, sol:3.07 mm). OD çevresinde (siyah çizgi) peripapiller atrofi alanları (beyaz çizgi) gösterilmiştir.

nem takiplerin bulunmaması nedeniyle, miyopiye bağlı ortaya çıkan minimal progresif GA defektlerinin yanlış olarak glokom lehine yorumlanmasının analizleri etkileyebileceği bildirilmiştir.¹⁰⁶ Ayrıca, yüksek miyopik bireylerde makulada görülen patolojik değişikliklerin de GHK ölçümlerini etkileyebileceği akılda tutulmalıdır. Dolayısıyla yüksek miyopik bireylerde glokom tanısının konulmasında takip süresince elde edilen SD-OKT görüntülerinin hem RNFL kalınlık hem de GHK ölçümleri açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi tanıda daha büyük önem taşımaktadır.^{91,106} Ganglion hücre-iç pleksiform tabaka (GC-IPL) ölçümlerinin uzun dönem tekrarlanabilirliğinin yüksek olması dolayısıyla yüksek miyopik glokomlu gözlerin takibinde kullanışlı olabileceğini bildirilmiştir.¹⁰⁷ Baek ve ark.¹⁰⁸ ise RNFL ve GC-IPL analizlerindeki parametrelerin (defektin boyutu, şekli, lokalizasyonu ve kalınlık haritasıyla uyumu) birlikte kullanımına dayanan topografik bir skorlama sistemi geliştirmişler ve bu skorlama sisteminin miyopik gözlerdeki

gerçek glokomatöz hasarın saptanmasında her bir ölçümün tek başına kullanımına göre üstün olduğunu göstermişlerdir.

Optik Kohorens Tomografi Anjiyografi Bulguları

Günümüzde OKT-anjiyografi (OKT-A), peripapiller bölgedeki retinal ve koroidal mikrovasküler değişikliklerin hızlı ve non-invaziv bir şekilde değerlendirmesine imkan tanımaktadır. Literatürde, glokomlu gözlerde OKT-A’da saptanan damar dansitesindeki değişikliklerin RNFL kalınlık ölçümlerine kıyasla GA defektleriyle daha güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{109,110} Yüksek miyopik bireylerde geleneksel yöntemlerle glokom tanısı koymanın güçlükleri nedeniyle OKT-A’nın miyopik glokom tanısındaki yerinin araştırılması gündeme gelmiştir. Miyopik bireylerde arka kutupta vasküler yapılar kayıp, peripapiller retinal mikrovasküler yapılar değişiklikler ve perfüzyonda azalma olduğu bilinmektedir.^{111,112} Miyopik glokomlu gözleri



Resim 2. Miyop ve Juvenil Glokomlu Bir Olguda Peripapiller Atrofi Zonları.

24 Y, K olgu (HNO); sağ göze ait renkli fundus fotoğrafında OD’te çukurlaşma (c/d:0.5) ile beraber peripapiller α (siyah çizgi) ve β (açık mavi çizgi) zonları izlenmektedir.

OKT-A ile incelendiği bir çalışmada, koroidal damar dansite haritalarında “koroidal mikrovasküler drop-out”un sadece glokomlu gözlerde görüldüğünü ve glokomatöz hasarın şiddetiyle korelasyon gösterdiğini bildirilmiştir.¹¹³ Peripapiller bölgedeki kapiller dansitenin ise miyopik bireylerde azalma gösterdiği ancak glokomlu gözlerdeki dansite azalmasının daha da fazla olduğu belirlenmiştir.¹¹⁴

Sonuç

Artan miyopi prevalansı, gelecekte miyopinin bir epidemiy haline geleceğini, dolayısıyla glokom gibi eşlik eden hastalıklarla daha sık karşılaşılacağını ön görmektedir. Bu nedenle, miyopik bireylerin ilişkili komplikasyonlar açısından ele alınması, hastaların tanı ve tedavisinin yönetimi artan bir öneme sahiptir. Miyopi ve glokom arasındaki ilişki halen karmaşık olarak görülmekle birlikte, miyopik bireylerde eşlik eden glokomun tanısı OD morfolojik özellikleri, glokom lehine değerlendirilebilecek GA defektlerinin varlığı, RNFL kalınlığında incelmeye gibi nedenlerle oldukça zor olabilmektedir. Bu nedenle, miyopik bireylerin uzun dönemli takiplerde, glokoma bağlı ortaya çıkan nöroretinal rimde incelmeye, glokomatöz GA defektleri, RNFL kalınlık ölçümlerinde azalma, GHK analizlerinde ve peripapiller bölge mikrovasküler yapılarında kayıp gibi değişikliklerle ilgili olarak progresyon açısından incelenmesi daha değerli görülmektedir. Miyopik bireylerde glokom tanısının mümkün olduğunca uzun dönem takiplere gerek kalmadan konulabilmesi ve miyopik glokomlu hastaların tedavilerinin iyileştirilmesine yönelik yapılacak ileri çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Gao TY, Zhang P, Li L, et al. Rationale, design, and demographic characteristics of the Handan Offspring Myopia Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2014;21:124-132.
2. Dandona R, Dandona L, Srinivas M, et al. Refractive error in children in a rural population in India. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:615-622.
3. Murthy GV, Gupta SK, Ellwein LB, et al. Refractive error in children in an urban population in New Delhi. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:623-631.
4. Wu PC, Huang HM, Yu HJ, Fang PC, Chen CT. Epidemiology of Myopia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016;5:386-393.
5. Pan CW, Ramamurthy D, Saw SM. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32:3-16.
6. Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. Sclera-related gene polymorphisms in high myopia. *MolVis* 2009;15:1655-1663.
7. Bialasiewicz AA. Genetics of myopia. *Oman J Ophthalmol* 2011;4:49.
8. Friedman NJ, Kaiser PK. *Essentials of ophthalmology*. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007:xii, 294 p.
9. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 2010;117:1595-1611.
10. Ikuno Y. Overview of the Complications of High Myopia. *Retina* 2017;37:2347-2351.
11. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40:341-349.
12. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-267.
13. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002;86:238-242.

14. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014;311:1901-1911.
15. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:2010-2015.
16. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Refractive error and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:560-566.
17. Wong TY, Klein BE, Klein R, Knudtson M, Lee KE. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology* 2003;110:211-217.
18. Perera SA, Wong TY, Tay WT, Foster PJ, Saw SM, Aung T. Refractive error, axial dimensions, and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2010;128:900-905.
19. Chen SJ, Lu P, Zhang WF, Lu JH. High myopia as a risk factor in primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2012;5:750-753.
20. Qiu M, Wang SY, Singh K, Lin SC. Association between myopia and glaucoma in the United States population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:830-835.
21. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2011;118:1989-1994 e1982.
22. Shen L, Melles RB, Metlapally R, et al. The Association of Refractive Error with Glaucoma in a Multiethnic Population. *Ophthalmology* 2016;123:92-101.
23. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-497.
24. Dandona L, Dandona R, Srinivas M, et al. Open-angle glaucoma in an urban population in southern India: the Andhra Pradesh eye disease study. *Ophthalmology* 2000;107:1702-1709.
25. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004;111:1641-1648.
26. He M, Foster PJ, Ge J, et al. Prevalence and clinical characteristics of glaucoma in adult Chinese: a population-based study in Liwan District, Guangzhou. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2782-2788.
27. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-1504.
28. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 1998;105:209-215.
29. Kim MJ, Kim MJ, Kim HS, Jeoung JW, Park KH. Risk factors for open-angle glaucoma with normal baseline intraocular pressure in a young population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *ClinExpOphthalmol* 2014;42:825-832.
30. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-720; discussion 829-730.
31. Ma F, Dai J, Sun X. Progress in understanding the association between high myopia and primary open-angle glaucoma. *ClinExpOphthalmol* 2014;42:190-197.
32. Armaly MF, Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Fed Proc* 1965;24:1274-1278.
33. Becker B, Hahn KA. Topical Corticosteroids and Heredity in Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1964;57:543-551.
34. Gentle A, Liu Y, Martin JE, Conti GL, McBrien NA. Collagen gene expression and the altered accumulation of scleral collagen during the development of high myopia. *J Biol Chem* 2003;278:16587-16594.
35. Steely HT, Browder SL, Julian MB, Miggans ST, Wilson KL, Clark AF. The effects of dexamethasone on fibronectin expression in cultured human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2242-2250.
36. Liu Y, Allingham RR, Qin X, et al. Gene expression profile in human trabecular meshwork from patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6382-6389.
37. Polansky JR, Fauss DJ, Chen P, et al. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 1997;211:126-139.
38. Gould DB, Miceli-Libby L, Savinova OV, et al. Genetically increasing Myoc expression supports a necessary pathologic role of abnormal proteins in glaucoma. *Mol Cell Biol* 2004;24:9019-9025.
39. Stambolian D, Ciner EB, Reider LC, et al. Genome-wide scan for myopia in the Old Order Amish. *Am J Ophthalmol* 2005;140:469-476.
40. Tang WC, Yip SP, Lo KK, et al. Linkage and association of myocilin (MYOC) polymorphisms with high myopia in a Chinese population. *MolVis* 2007;13:534-544.
41. Zayats T, Yanovitch T, Creer RC, et al. Myocilin polymorphisms and high myopia in subjects of European origin. *MolVis* 2009;15:213-222.
42. Yazar Z KŞ. Dejeneratifmiyopideskleranın durumu ve skleroplasti. *J Glaucoma-Cataract* 2003;11:184-194.
43. Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. I. The posterior fundus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1970;68:312-334.
44. Wang J, Wang P, Gao Y, Li S, Xiao X, Zhang Q. High myopia is not associated with single nucleotide polymorphisms in the COL2A1 gene in the Chinese population. *Mol Med Rep* 2012;5:133-137.
45. Chen KC, Hsi E, Hu CY, Chou WW, Liang CL, Juo SH. MicroRNA-328 may influence myopia development by mediating the PAX6 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2732-2739.
46. Morrison JC, L'Hernault NL, Jerdan JA, Quigley HA. Ultrastructural location of extracellular matrix components in the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1989;107:123-129.
47. Miki A, Ikuno Y, Asai T, Usui S, Nishida K. Defects of the Lamina Cribrosa in High Myopia and Glaucoma. *PLoSOne* 2015;10:e0137909.
48. Chen Z, Song Y, Li M, et al. Schlemm's canal and trabecular meshwork morphology in high myopia. *Ophthalmic Physiol Opt* 2018;38:266-272.
49. Barbas-Bernardos C, Armitage EG, Garcia A, et al. Looking into aqueous humor through metabolomics spectacles - exploring its metabolic characteristics in relation to myopia. *J PharmBiomed Anal* 2016;127:18-25.
50. Ji Y, Rao J, Rong X, Lou S, Zheng Z, Lu Y. Metabolic characterization of human aqueous humor in relation to high myopia. *ExpEyeRes* 2017;159:147-155.
51. Gibson J, Griffiths H, De Salvo G, et al. Genome-wide association study of primary open angle glaucoma risk and quantitative traits. *MolVis* 2012;18:1083-1092.

52. Kiefer AK, Tung JY, Do CB, et al. Genome-wide analysis points to roles for extracellular matrix remodeling, the visual cycle, and neuronal development in myopia. *PLoSGenet* 2013;9:e1003299.
53. Del Buey MA, Lavilla L, Ascaso FJ, Lanchares E, Huerva V, Cristobal JA. Assessment of corneal biomechanical properties and intraocular pressure in myopic spanish healthy population. *J Ophthalmol* 2014;2014:905129.
54. Yazgan S AO, Akdemir MO, Taş M, Alpaya A. Yüksek Miyopi Olularında Korneal Biyomekanik Özelliklerin Araştırılması. *J Glaucoma-Cataract* 2015;10:267 - 272.
55. Jeong DW, Kook MS, Lee KS, Lee JR, Han S. Circadian pattern of intraocular pressure fluctuations in young myopic eyes with open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2148-2156.
56. Kim TW, Kim M, Weinreb RN, Woo SJ, Park KH, Hwang JM. Optic disc change with incipient myopia of childhood. *Ophthalmology* 2012;119:21-26.
57. Kim M, Choung HK, Lee KM, Oh S, Kim SH. Longitudinal Changes of Optic Nerve Head and Peripapillary Structure during Childhood Myopia Progression on OCT: Boramae Myopia Cohort Study Report 1. *Ophthalmology* 2018;125:1215-1223.
58. Lee KM, Choung HK, Kim M, Oh S, Kim SH. Positional Change of Optic Nerve Head Vasculature during Axial Elongation as Evidence of Lamina Cribrosa Shifting: Boramae Myopia Cohort Study Report 2. *Ophthalmology* 2018;125:1224-1233.
59. Lee KM, Choung HK, Kim M, Oh S, Kim SH. Change of beta-Zone Parapapillary Atrophy During Axial Elongation: Boramae Myopia Cohort Study Report 3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:4020-4030.
60. Oh SH, Chung SK, Lee NY. Topographical Analysis of Non-Glaucomatous Myopic Optic Discs Using a Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope (TopSS). *Semin Ophthalmol* 2015;30:397-409.
61. Sawada Y, Araie M, Ishikawa M, Yoshitomi T. Multiple Temporal Lamina Cribrosa Defects in Myopic Eyes with Glaucoma and Their Association with Visual Field Defects. *Ophthalmology* 2017;124:1600-1611.
62. Doshi A, Kreidl KO, Lombardi L, Sakamoto DK, Singh K. Nonprogressive glaucomatous cupping and visual field abnormalities in young Chinese males. *Ophthalmology* 2007;114:472-479.
63. Sohn SW, Song JS, Kee C. Influence of the extent of myopia on the progression of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149:831-838.
64. Yang Y, Li Z, Wang N, et al. Intraocular pressure fluctuation in patients with primary open-angle glaucoma combined with high myopia. *J Glaucoma* 2014;23:19-22.
65. Chihara E, Sawada A. Atypical nerve fiber layer defects in high myopes with high-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:228-232.
66. Jonas JB, Dichtl A. Optic disc morphology in myopic primary open-angle glaucoma. *Graefes ArchClinExpOphthalmol* 1997;235:627-633.
67. Syed ZA, Radcliffe NM, De Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Detection of progressive glaucomatous optic neuropathy using automated alternation flicker with stereophotography. *Arch Ophthalmol* 2011;129:521-522.
68. Hoh ST, Lim MC, Seah SK, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness variations with myopia. *Ophthalmology* 2006;113:773-777.
69. Teng CC, De Moraes CG, Prata TS, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Beta-Zone parapapillary atrophy and the velocity of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2010;117:909-915.
70. Nagaoka N, Jonas JB, Morohoshi K, et al. Glaucomatous-Type Optic Discs in High Myopia. *PLoSOne* 2015;10:e0138825.
71. Kim YW, Park KH. Diagnostic Accuracy of Three-Dimensional Neuroretinal Rim Thickness for Differentiation of Myopic Glaucoma From Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:3655-3666.
72. Jonas JB, NaumannGO. Parapapillarychorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:919-926.
73. Tezel G, Kolker AE, Kass MA, Wax MB, Gordon M, Siegmund KD. Parapapillarychorioretinal atrophy in patients with ocular hypertension. I. An evaluation as a predictive factor for the development of glaucomatous damage. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1503-1508.
74. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Park KH, Kim SH, Kim DM. beta-Zone parapapillary atrophy and the rate of retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4422-4427.
75. Hayashi K, Tomidokoro A, Lee KY, et al. Spectral-domain optical coherence tomography of beta-zone peripapillary atrophy: influence of myopia and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1499-1505.
76. Song MK, Sung KR, Shin JW, Kwon J, Lee JY, Park JM. Progressive change in peripapillary atrophy in myopic glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol* 2018;102:1527-1532.
77. Dai Y, Jonas JB, Huang H, Wang M, Sun X. Microstructure of parapapillary atrophy: beta zone and gamma zone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2013-2018.
78. Jonas JB, Jonas SB, Jonas RA, et al. Parapapillary atrophy: histological gamma zone and delta zone. *PLoSOne* 2012;7:e47237.
79. Jonas JB, Weber P, Nagaoka N, Ohno-Matsui K. Glaucoma in high myopia and parapapillary delta zone. *PLoSOne* 2017;12:e0175120.
80. Lee JE, Lee J, Lee JY, Kook MS. Patterns of Damage in Young Myopic Glaucomatous-appearing Patients With Different Optic Disc Tilt Direction. *J Glaucoma* 2017;26:144-152.
81. Lee JE, Sung KR, Lee JY, Park JM. Implications of Optic Disc Tilt in the Progression of Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:6925-6931.
82. Sung MS, Heo H, Ji YS, Park SW. Predicting the risk of parafovealscotoma in myopic normal tension glaucoma: role of optic disc tilt and rotation. *Eye (Lond)* 2017;31:1051-1059.
83. Han JC, Lee EJ, Kim SH, Kee C. Visual Field Progression Pattern Associated With Optic Disc Tilt Morphology in Myopic Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2016;169:33-45.
84. Sung MS, Kang YS, Heo H, Park SW. Optic Disc Rotation as a Clue for Predicting Visual Field Progression in Myopic Normal-Tension Glaucoma. *Ophthalmology* 2016;123:1484-1493.
85. Ha A, Kim YK, Jeoung JW, Park KH. Impact of optic disc hemorrhage on subsequent glaucoma progression in mild-to-moderate myopia. *PLoSOne* 2017;12:e0189706.
86. Dias DT, Almeida I, Sasaki AM, et al. Factors associated with the presence of parafovealscotoma in glaucomatous eyes with optic disc hemorrhages. *Eye (Lond)* 2018;32:1669-1674.
87. Nitta K, Sugiyama K, Wajima R, Tachibana G. Is high myopia a risk factor for visual field progression or disk hemorrhage in primary open-angle glaucoma? *ClinOphthalmol* 2017;11:599-604.
88. Shimada N, Ohno-Matsui K, Nishimuta A, Tokoro T, Mochizuki M. Peripapillary changes detected by optical coherence tomography in eyes with high myopia. *Ophthalmology* 2007;114:2070-2076.

89. Kumar RS, Baskaran M, Singh K, Aung T. Clinical characterization of young Chinese myopes with optic nerve and visual field changes resembling glaucoma. *J Glaucoma* 2012;21:281-286.
90. Perdicchi A, Iester M, Scuderi G, Amodeo S, Medori EM, Recupero SM. Visual field damage and progression in glaucomatous myopic eyes. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:534-537.
91. Chang RT, Singh K. Myopia and glaucoma: diagnostic and therapeutic challenges. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:96-101.
92. Leung CK, Chan WM, Yung WH, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005;112:391-400.
93. Hoffmann EM, Medeiros FA, Sample PA, et al. Relationship between patterns of visual field loss and retinal nerve fiber layer thickness measurements. *Am J Ophthalmol* 2006;141:463-471.
94. Townsend KA, Wollstein G, Schuman JS. Imaging of the retinal nerve fiber layer for glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009;93:139-143.
95. Leung CK, Mohamed S, Leung KS, et al. Retinal nerve fiber layer measurements in myopia: An optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5171-5176.
96. Chang RT. Myopia and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51:53-63.
97. Rauscher FM, Sekhon N, Feuer WJ, Budenz DL. Myopia affects retinal nerve fiber layer measurements as determined by optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2009;18:501-505.
98. Yamashita T, Kii Y, Tanaka M, et al. Relationship between superior sectors of retinal nerve fiber layer and axial length in normal eyes. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e481-487.
99. Kim NR, Lim H, Kim JH, Rho SS, Seong GJ, Kim CY. Factors associated with false positives in retinal nerve fiber layer color codes from spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011;118:1774-1781.
100. Hwang YH, Yoo C, Kim YY. Characteristics of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in eyes with myopic optic disc tilt and rotation. *J Glaucoma* 2012;21:394-400.
101. Seol BR, Kim DM, Park KH, Jeung JW. Assessment of Optical Coherence Tomography Color Probability Codes in Myopic Glaucoma Eyes After Applying a Myopic Normative Database. *Am J Ophthalmol* 2017;183:147-155.
102. Patel SB, Reddy N, Lin X, Whitson JT. Optical coherence tomography retinal nerve fiber layer analysis in eyes with long axial lengths. *Clin Ophthalmol* 2018;12:827-832.
103. Shoji T, Sato H, Ishida M, Takeuchi M, Chihara E. Assessment of glaucomatous changes in subjects with high myopia using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1098-1102.
104. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Comparing the ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer measurements by Fourier domain OCT to detect glaucoma in high myopia. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1115-1121.
105. Wang WW, Wang HZ, Liu JR, et al. Diagnostic ability of ganglion cell complex thickness to detect glaucoma in high myopia eyes by Fourier domain optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol* 2018;11:791-796.
106. Aref AA. The diagnosis of glaucoma in highly myopic individuals requires longitudinal data. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;51:1453-1454.
107. Lee MW, Park KS, Lim HB, Jo YJ, Kim JY. Long-term reproducibility of GC-IPL thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography in eyes with high myopia. *Sci Rep* 2018;8:11037.
108. Baek SU, Kim KE, Kim YK, Park KH, Jeung JW. Development of Topographic Scoring System for Identifying Glaucoma in Myopic Eyes: A Spectral-Domain OCT Study. *Ophthalmology* 2018;125:1710-1719.
109. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology* 2016;123:2498-2508.
110. Shin JW, Lee J, Kwon J, Choi J, Kook MS. Regional vascular density-visual field sensitivity relationship in glaucoma according to disease severity. *Br J Ophthalmol* 2017;101:1666-1672.
111. Wang X, Kong X, Jiang C, Li M, Yu J, Sun X. Is the peripapillary retinal perfusion related to myopia in healthy eyes? A prospective comparative study. *BMJ Open* 2016;6:e010791.
112. Yang Y, Wang J, Jiang H, et al. Retinal Microvasculature Alteration in High Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:6020-6030.
113. Shin JW, Kwon J, Lee J, Kook MS. Choroidal Microvasculature Dropout is Not Associated With Myopia, But is Associated With Glaucoma. *J Glaucoma* 2018;27:189-196.
114. Suwan Y, Fard MA, Geyman LS, et al. Association of Myopia With Peripapillary Perfused Capillary Density in Patients With Glaucoma: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *JAMA Ophthalmol* 2018;136:507-513.