

Miyopi ve İnflamasyon

Myopia and Inflammation: Review

Seyhan DİKCI,^a
Elif Betül TÜRKÖĞLU,^b
Turgut YILMAZ,^a
Pamuk Betül ULUCAN^a

^aGöz Hastalıkları AD,
İnönü Üniversitesi
Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya
^bGöz Hastalıkları AD,
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Antalya

Geliş Tarihi/Received: 07.04.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 11.06.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Seyhan DİKCI
İnönü Üniversitesi
Turgut Özal Tıp Merkezi,
Göz Hastalıkları AD, Malatya,
TÜRKİYE/TURKEY
seyhandikci@gmail.com

ÖZET Göz; "immün ayrıcalıklı" bir organ olarak tanımlanmaktadır. Bu özellik açısından arka segmentte retina pigment epiteli (RPE) önemli rol oynamaktadır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, koryoretinal hastalıklar ve otoimmün retinopatiler inflamasyonun etkili olduğu düşünülen arka segment hastalıklarındandır. Beyaz nokta sendromları olarak bilinen ve retina dış segmenti, RPE ve koroidin etkilendiği bir grup hastalıkla miyopinin birlikte olduğu bilinmekte ve bu grupta inflamatuvar koroidal neovaskülarizasyon sık olarak gelişmektedir. Bu gruptan özellikle multifokal koroidit ve multipl geçici beyaz nokta sendromu ile miyopinin sıkı bir birlikteliğinin olduğu bilinmektedir. Miyopik gözlerdeki belirli yapısal değişikliklerden kaynaklanan koryokapillaris frajilite artışının bilinmeyen immünogenetik faktörlerin etkisiyle birlikte miyopik gözleri inflamatuvar hastalıklara yatkın hâle getirdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte inflamasyonun kendisine ve/veya tedavisine bağlı olarak hastalarda genellikle geçici miyopi gelişebilmekte ve yüksek miyopik gözlerde inflamasyonun miyopiyi indükleyen kendine has sonuçlarının olduğu bilinmektedir. Kortikosteroid ile sülfonamid ve türevi olan ilaçlara bağlı lens-iris diyaframında meydana gelen değişikliklerden dolayı geçici miyopi gelişmektedir. Yüksek miyopik gözlerde makulada RPE, koryokapillaris, büyük koroidal damarlar ve fotoreseptör kaybına neden olabilen Bruch membran defektleri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu gözlerde sklera ve koroid kalınlığı azalmakta ve incelenmiş skleranın, inflamasyonun etkisiyle direncinin daha da azalmasıyla miyopide artış meydana gelebilmektedir. Bu çalışmada, miyopi ve inflamasyon arasındaki bu karmaşık ilişki sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Koroidal yeniden damarlanma; koroidit; inflamasyon; miyopi; miyopi, dejeneratif

ABSTRACT The eye is known as an organ with "immune privilege". The retinal pigment epithelium (RPE) in the posterior segment plays an important role in this privilege. Age-related macula degeneration, chorioretinal disorders and autoimmune retinopathies are among the posterior segment disorders where inflammation is thought to be effective. The concurrence of myopia with a group of disorders named white dot syndromes that affect the retinal outer segment, RPE and choroid and where inflammatory choroidal neovascularization frequently develops is well known. Myopia is frequently seen together with multifocal choroiditis and multiple evanescent white dot syndrome from this group. The increased fragility of the choriocapillaris due to specific structural changes in myopic eyes is thought to increase predisposition to inflammatory disorders with the effect of unknown immunogenetic factors in such eyes. It is also possible for transient myopia to develop due to inflammation and/or its treatment while inflammation itself is known to have specific results that induce myopia in highly myopic eyes. Transient myopia can develop following corticosteroid and sulphonamide derivative use with changes in the lens-iris diaphragm. RPE, choriocapillaris, large choroidal vessels and Bruch's membrane defects that can cause photoreceptor loss have been reported in highly myopic eyes. The sclera and choroid thickness decreases in these eyes and the decreased resistance of the thinned sclera due to inflammation can increase myopia. The aim of this study was to review the complicated relationship between myopia and inflammation.

Key Words: Choroidal neovascularization; choroiditis; inflammation; myopia; myopia, degenerative

doi: 10.5336/ophthal.2015-45604

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2015;24(4):265-71

“Oküler immün ayrıcalık” ilk kez XIX. yüzyılın sonlarına doğru Hollandalı bir oftalmolog olan van Dooremaals tarafından tanımlanmış, birkaç dekad sonra ise “immün ayrıcalık” terimi ortaya atılmıştır.¹ İmmünolojik ayrıcalığın göz, beyin ve testis gibi organları aşırı inflamatuvar reaksiyonun neden olduğu fonksiyon kaybından korumak amacıyla geliştiği düşünülmektedir.² Ön segmentte “immün ayrıcalık” gelişiminde kornea çok önemli iken, arka segmentte retina ve özellikle retina pigment epiteli (RPE) bu konuda önemli rol oynamaktadır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, koryoretinal hastalıklar ve otoimmün retinopati gibi RPE’nin sıklıkla etkilendiği arka segment hastalıklarının gelişiminde inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir.¹

RPE; retinanın ve özellikle fotoreseptör hücrelerinin normal bir şekilde işlevlerini yapmasında kritik bir role sahiptir. RPE’nin hasarlanmış fotoreseptörlerin fagositozu, besin sağlanması ve transportu, retinolün dönüşümü, dış kan retina bariyeri oluşturması vb. görevleri bulunmaktadır. RPE aktif ve pasif mekanizmalarla arka segmentin immün ayrıcalıklı bir bölge olmasına katkı sağlamaktadır.¹ RPE, yüzey ligandları ve salgıladıkları sitokinler ile T-hücreleri ve makrofajlar gibi immün hücreleri inhibe etmektedir.^{1,3,4} Yaşlanan RPE ve endotel hücrelerinde oldukça artan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), ekstraselüler matriksin yeniden düzenlenmesinde gerekli olan mediyatörler arasındaki bilgi akışını sağlayan kompleks bir inflamatuvar sitokindir ve genetik olarak miyopi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.⁵ Pasif mekanizma yoluyla ise RPE, dış kan retina bariyeri ile retinal dokudaki antijenlerin göz içinde saklı kalmasını sağlamakta ve sistemik immün sistem elemanlarının retinal alana ulaşmasına engel olmaktadır.¹

Beyaz nokta sendromları ya da primer inflamatuvar koryokapillaropatiler; retina dış segmenti, RPE ve koroidin etkilendiği, multifokal koroidit (MFK), akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopati, punktat iç koroidopati, multipl geçici beyaz nokta sendromu [multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS)], akut idiyopatik kör nokta genişlemesi, presumed oküler histoplazmoz

sendromu (POHS) vb. bir grup hastalığı tanımlamada kullanılmaktadır.⁶ Bu hastaların bir kısmında miyopi ile birliktelik bilinmektedir. Miyopinin, yapısal glob değişikliklerine neden olarak koryokapillarisin frajilite artışına ve bilinmeyen immünogenetik faktörlerin etkisiyle birlikte inflamatuvar hastalıklara yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir.⁷ Ancak bu konu tamamen aydınlatılabilmemiş değildir. Ayrıca, miyopi ile ilişkili göz içi inflamatuvar hastalıklarda koroidal neovaskülarizasyon (KNV) sık olarak görülmektedir.^{6,7}

Miyopi ve inflamasyon arasındaki ilişki temel olarak iki başlık altında toplanabilir. İlki miyopik olgularda inflamasyona yatkınlık oluşması, ikincisi ise inflamasyon veya tedavisine bağlı ortaya çıkan geçici veya kalıcı miyopinin görülmesidir. Miyopinin bazı spesifik inflamatuvar hastalıklarla birliktelik göstermesi ilk gruba örnek olarak verilebilir. İnflamatuvar göz içi hastalıklarda lens-iris diyaframındaki değişimler dolayısıyla inflamasyonun kendisine ya da kullanılan ilaçların yan etkisine bağlı genellikle geçici miyopinin geliştiği bilinmektedir.⁷ Juvenil kronik artrit (JKA)’in ise uzun dönemde kalıcı miyopiye neden olduğu bildirilmektedir.⁸ Yine yüksek miyop hastalarda inflamasyonun miyopinin artışına neden olan kendine has özellikleri bulunmaktadır.

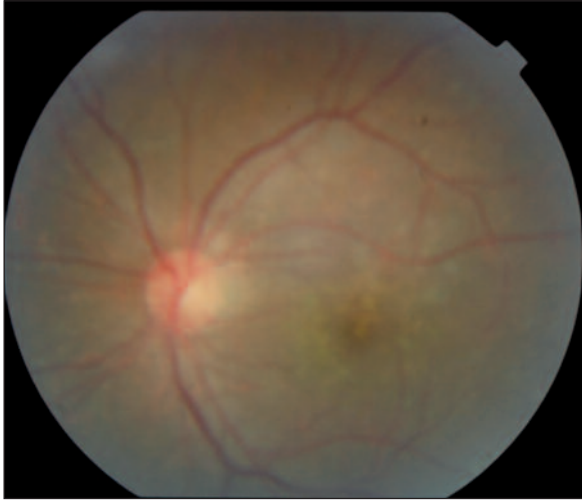
Bu çalışmada, miyopi ve inflamasyon birlikteliğinin nedenleri başlıklar hâlinde daha detaylı olarak açıklanmıştır.

MİYOPİ İLE İLİŞKİLİ SPESİFİK GÖZ İÇİ İNFLAMATUAR HASTALIKLAR

Bu gruptaki hastalıklar başlıca beyaz nokta sendromları olarak anılan hastalıkların içerisinde yer almaktadır. Burada miyopi ile belirgin birlikteliği olan multifokal koroidit ve MEWDS üzerinde durulacaktır.

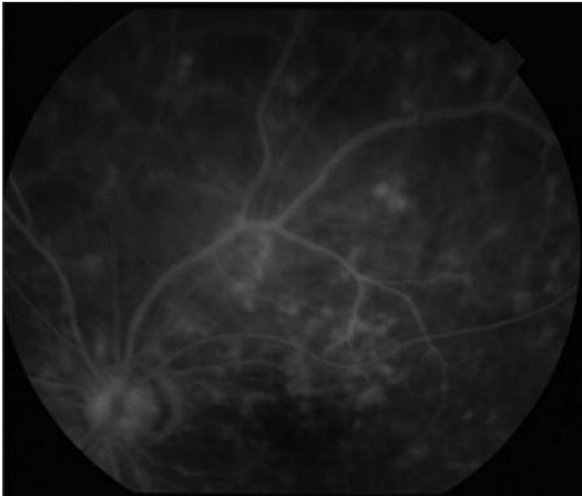
A. MULTİFOKAL KOROIDİT

Multifokal koroidit tekrarlayıcı, bilateral, vitritis ve ön üveitin eşlik ettiği koryoretinal inflamatuvar bir hastalıktır.⁹ Resim 1’de MFK’li bir hastanın renkli, Resim 2’de ise fundus floresein anjiyografi (FFA) gö-



RESİM 1: Multifokal koroiditte, retina pigment epitelinde ve koroid seviyesinde multipl inflamatuvar lezyonlar izlenmektedir.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



RESİM 2: Multifokal koroiditte, fundus floresein anjiyografide aktif lezyonlar erken geç hiperfloresan odaklar olarak izlenmektedir.

rüntüsü görülmektedir. MFK miyopik kadınları etkileme eğilimindedir ve MFK'li hastalarda ortalama refraktif kusurun -2,19 diyoptri (D) kadar olduğu bildirilmiştir.^{6,7,10} Hastalığın ortaya çıkış şekli genellikle vitritisin neden olduğu görme kaybıdır. Makula merkezinde aktif koroidal lezyon varlığı ve skar gelişimi, kistoid maküla ödemi (KMÖ) ile KNV görme kaybının diğer nedenleri arasındadır.¹¹ MFK'lerin %30-40 kadarında özellikle makula ve jukstapapiller olarak yerleşen inflamatuvar KNV gelişmekte ve

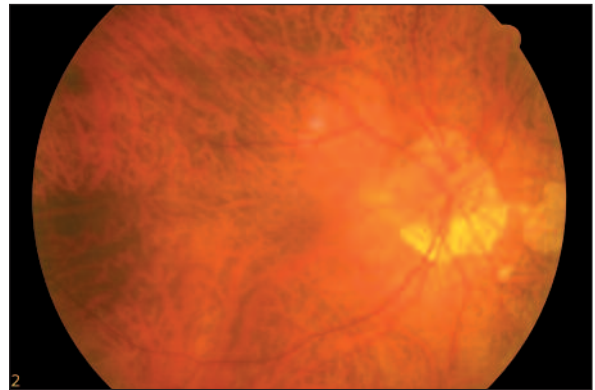
ciddi görme kaybına yol açmaktadır.^{7,11} Aktif dönem lezyonları sistemik ya da subtenon steroid ile geri dönüşümlüdür. Tedavide bazı durumlarda immünsüpresif ajanlar gerekebilmektedir.⁷

B. MULTİPL GEÇİCİ BEYAZ NOKTA SENDROMU

MEWDS genellikle 20-45 yaş arası erişkinleri etkilemektedir ve hastaların çoğu kadındır.^{10,12-14} Çoğunlukla tek taraflı görme bozukluğu şikâyeti ile ortaya çıkan hastalıkta muayenede zor seçilen sarımsı beyaz fundus lezyonları, hafif disk ödemi veya hiperemisi ve hafif vitritis görülebilmektedir.^{12,15,16} MEWDS'nin hafif miyopi ile sıkı bir bağlantısının olduğu bilinmektedir.^{10,13} Hastaların neredeyse tamamında tedavisiz 6-10 haftada spontan iyileşme görülmekte ve görme keskinliği normale dönmektedir.¹⁷

YÜKSEK MİYOPLARDA GÖZ İÇİ İNFLAMASYON

Yüksek miyopik gözlerde özellikle ekvator gerisindeki skleranın incelendiği bilinmektedir (Resim 3). Yapılan çalışmalarda, bu hastalarda koroid kalınlığının azaldığı ve makula bölgesinde Bruch membranında defektler olduğu gösterilmiştir. Bruch membranındaki defektler RPE, koryokapillaris, büyük koroidal damarlar ve fotoreseptör kaybına neden olabilmektedir.¹⁸ Ayrıca, bu hastalarda incelmış skleranın, inflamasyonun etkisiyle direncinin daha da azalmasıyla miyopide artış meydana gelebilmektedir. Herbot ve ark., miyopi nedenli göz küresindeki yapısal değişikliklerin koryokapil-



RESİM 3: Miyopik bir gözde peripapiller atrofi, koryoretinal inceltme izlenmektedir.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

laris ve RPE kompleksinde bozulmaya neden olabileceği ve bunun inflamatuvar hastalıklara yatkınlık oluşturabileceği varsayımında bulunmuşlardır.⁷

■ GÖZ İÇİ İNFLAMASYONA BAĞLI MİYOPİNİN GELİŞMESİ

Oküler inflamasyon, çeşitli yollarla akut, geçici veya kalıcı miyopiye neden olabilmektedir.

A. SKLERO-KOROİDAL İNFLAMASYONUN NEDEN OLDUĞU GEÇİCİ MİYOPİ

Posterior sklerit ve Vogt-Koyanagi-Harada sendromunun hiperakut dönemindeki gibi ciddi arka segment inflamasyonlarında suprasiliyer eksüdasyon gelişebilmektedir. Bunun sonucunda zonüler fibriller gevşemekte ve lens konveksitesi artmaktadır. Ayrıca, lens-iris diyaframının da öne yer değiştirmesiyle miyopi meydana gelebilmektedir.¹⁹⁻²¹

B. JUVENİL KRONİK ARTRİT İLE İLİŞKİLİ MİYOPİ

Yapılan bir çalışmada, erken çocukluk yaşlarında JKA'ya bağlı üveiti olan çocukların uzun dönem takipleri sonucunda %43'ünde benzer yaş grubuna göre anlamlı şekilde miyopik kırma kusuru olduğu saptanmıştır. Buna neden olan muhtemel mekanizma ise kronik inflamasyon nedeni ile gelişen skleral konnektif dokunun zayıflaması olarak düşünülmüştür.⁸

■ GÖZ İÇİ İNFLAMASYONUN TEDAVİSİNE BAĞLI MİYOPİNİN GELİŞMESİ

Oküler inflamasyon nedeni ile uzun süreli steroid kullanımı sonucu, lensle ilişkili ya da sülfonamid veya türevi ilaçlar ve pilokapin kullanımına bağlı miyopi gelişimi görülebilmektedir.

A. STEROİD TEDAVİSİNE BAĞLI MİYOPİ

Steroid kullanımına bağlı genellikle arka subkapsüler katarakt gelişmektedir. Arka subkapsüler kataraktın optik etkisiyle 7 D'den fazla miyopiye neden olabileceği bilinmektedir.²²

B. SÜLFONAMİD VE ASETAZOLAMİD TEDAVİSİNE BAĞLI GEÇİCİ MİYOPİ

Sülfonamidler ve türevi olan asetazolamid, diğer kullanım alanlarının yanında oküler hastalıkların

tedavisinde de kullanılan farmakolojik ajanlardır. Sülfonamidler toksoplazma koryoretinitinde, asetazolamid ise glokom ve inflamatuvar KMÖ tedavisinde tercih edilmektedir. Bu ilaçların kullanımına bağlı nadiren suprasiliyer efüzyon gelişmekte, bu da miyopiye neden olan siliyer zonüllerde gevşeme ile siliyer cisim-lens-iris diyaframının öne yer değiştirmesine sebep olmaktadır. Ayrıca, bu olgularda ön kamarada daralma ve açı kapanması glokomu gelişebilmekte ve tedavinin sonlanmasıyla tam bir düzelme görülmektedir.²³⁻²⁵

C. TOPİRAMAT KULLANIMINA BAĞLI GEÇİCİ MİYOPİ

Topiramate, sülfonamid türevidir ve son zamanlarda baş ağrısı, epilepsi, alkol ve diğer ilaç bağımlılıklarında kullanılmaktadır. Topiramata bağlı benzer mekanizma ile geçici miyopi geliştiği bildirilmiştir.²⁶

D. PİLOKARPİN KULLANIMINA BAĞLI GEÇİCİ MİYOPİ

Muskarinik reseptör agonisti olan pilokarpin kullanımına bağlı esas olarak lens ön eğrilik yarıçapının azalmasıyla geçici miyopi meydana gelmektedir.^{27,28}

■ MİYOPİK KOROİDAL NEOVASKÜLARİZASYON

KNV gelişiminde iskemik ve inflamatuvar faktörlerin rolü bulunmaktadır. KNV aşikâr ya da uzun süreli düşük aktiviteli inflamasyonun sonucu olarak gelişebilmektedir.²⁹ Primer inflamatuvar koryokapillaropatilerde genelde var olan iskemi, inflamatuvar stimülusa eklenmekte ve bu durum KNV gelişimi için kayda değer risk oluşturmaktadır. İndosiyanın yeşili anjiyografisi (ICGA) ile MFK gibi beyaz nokta sendromlarında koryokapillaris non-perfüzyonunun çok sık ve yaygın olduğu gösterilmiştir. Koryokapillaris tıkanıklığında iskemi RPE ve retina dış segmenti seviyesindedir. MFK'de yüksek KNV gelişme oranı varken iskeminin daha az olduğu MEWDS gibi diğer antitelere KNV riski devam etmekle birlikte azalmaktadır.^{6,7} İNFLAMATUAR KNV'lerin yapılan histopatolojik incelemesinde, diğer nedenlere bağlı oluşan KNV'lere kıyasla yüksek oranda makrofaj ve lenfosit içerdiği gösterilmiştir.³⁰ Koroide makrofaj göçünün inflamatuvar KNV'lerde patolojinin temelini oluşturduğu düşü-

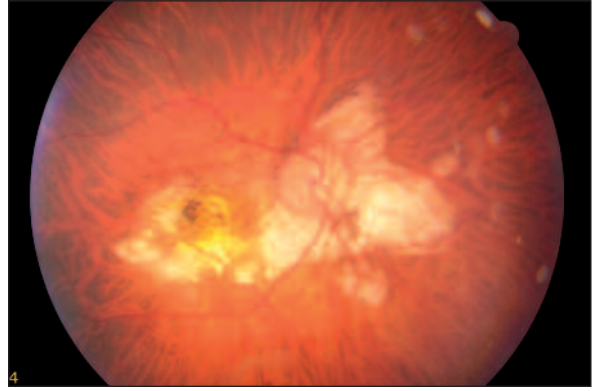
nülmektedir. Ayrıca, yapılan bir çalışmada neovaskülerizasyonda plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve serin proteazlar PAI-1 arasındaki dengeğin önemli olduğu gösterilmiştir.^{31,32}

KNV, miyopik, özellikle patolojik miyopili gözlerde önemli bir görme azlığı sebebidir (Resim 4). Miyopik KNV'nin patogenezinde çeşitli teorilerden bahsedilmektedir. Hemodinamik teoride KNV'nin nedeni olarak miyopik gözlerdeki koroidal sirkülasyonun bozulması düşünülmektedir, ancak bu, aksi yöndeki veriler nedeni ile zayıf bir teoridir.³³⁻³⁵ Mekanik teoride, gözün ön ve arka ekseninde uzaması proanjyogenik ve anti-anjyogenik faktörler arasında dengesizliğe yol açan retinal mekanik strese bağlı KNV geliştirmektedir.³⁶ Heredodejeneratif teoride ise genetik olarak miyopik KNV gelişimi ve ilerleyişinin olduğu düşünülmektedir.³⁷⁻³⁹ Yamamoto ve ark. tarafından yapılan bir çalışma ise patolojik miyopili KNV gelişmiş gözlerde anlamlı derecede yükselmiş vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), inflamatuvar sitokinler ve maküler lezyonların varlığını göstererek miyopik KNV etiolojisinde inflamasyonun etkili olduğunu desteklemektedir.⁵ Gözün karmaşık immünolojik yapısı ile birlikte KNV patogenezindeki çeşitlilik bu patolojileri anlamayı zorlaştırmaktadır.

MİYOPİK KOROIDAL NEOVASKÜLARİZASYON TEDAVİSİ

İntravitreal anti-VEGF'lerin kullanıma girmesinden önce miyopik KNV'lerin tedavisinde, lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi (PDT) ve cerrahi eksizyon ya da makula translokasyonu tedavi seçenekleri arasında idi.^{34,40-45} Ancak günümüzde anti-VEGF'ler başlangıç tedavisi olarak kullanılmakta ve görme keskinliğinin geri kazanılmasında umut vaat etmektedir.

İnflamatuvar KNV'lerin tedavisi oldukça zordur. Lazer fotokoagülasyon, perioküler ve sistemik steroidler, PDT, immün baskılama, cerrahi ve son zamanlarda intravitreal anti-VEGF uygulamaları tedavi seçenekleri arasındadır.^{7,46-50} Çok-merkezli Üveit Steroid Çalışma (MUST) grubu, sistemik tedavi (gerektiğinde immünsüpresiflerle birlikte) ile



RESİM 4: Dejeneratif miyopik bir gözde peripapiller atrofi, koryoretinal incelme, maküler atrofi ve intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisi sonrası koroidal neovaskülerizasyon skarı izlenmektedir.

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

fluosinolon asetonid implantı enfeksiyöz olmayan intermediyer, arka ve panüveitlerde karşılaştırmış ve iki yıllık izlemde ortalama görme keskinliği kazanımında gruplar arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Ancak araştırmacılar, bu çalışmada fluosinolon implant ile tedavi edilen hastaların az bir kısmında aktif üveit bulunduğunu belirtmişlerdir.⁵¹ Literatürde randomize, kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, anti-VEGF'lerin yararlı olabileceğini gösteren olgu sunumları ve olgu serileri bulunmaktadır.⁵²⁻⁵⁵ Bu hastalarda anti-VEGF'lere iyi yanıt alınmasına rağmen inflamatuvar KNV'ye neden olan sürecin lokal olmaktan ziyade tüm immün sistemin etkilenmesiyle oluştuğuna dair veriler olması dolayısıyla, altta yatan inflamatuvar süreci baskılamak için sistemik veya topikal steroidlerin gerekebileceği bildirilmektedir.^{7,56,57}

SONUÇ

Miyopi ve göz içi inflamasyon arasında karşılıklı bir ilişki bulunduğu, miyopinin göz içi inflamasyona, inflamasyonun da çeşitli yollarla miyopiye neden olduğu düşünülmektedir. Bu konu hakkında literatürde oldukça az sayıda yayın vardır ve bu konu tamamen aydınlatılmış değildir. Miyopi ile inflamasyon arasındaki bu karmaşık ilişki daha net ortaya konulduğunda miyopiyle ilişkili göz içi inflamatuvar hastalıkların ve miyopik KNV'nin yönetiminde ilerleme kaydedilecektir.

KAYNAKLAR

1. Perez VL, Saeed AM, Tan Y, Urbietta M, Cruz-Guilloty F. The eye: a window to the soul of the immune system. *J Autoimmun* 2013;45(6): 7-14.
2. Streilein JW. Anterior chamber associated immune deviation: the privilege of immunity in the eye. *Surv Ophthalmol* 1990;35(1):67-73.
3. Zamiri P, Masli S, Kitaichi N, Taylor AW, Streilein JW. Thrombospondin plays a vital role in the immune privilege of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(3):908-19.
4. Kaestel CG, Lovato P, Ødum N, Nissen MH, Röpke C. The immune privilege of the eye: human retinal pigment epithelial cells selectively modulate T-cell activation in vitro. *Curr Eye Res* 2005;30(5):375-83.
5. Yamamoto Y, Miyazaki D, Sasaki S, Miyake K, Kaneda S, Ikeda Y, et al. Associations of inflammatory cytokines with choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Retina* 2015;35(2):344-50.
6. Quillen DA, Davis JB, Gottlieb JL, Blodi BA, Callanan DG, Chang TS, et al. The white dot syndromes. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3): 538-50.
7. Herbort CP, Papadia M, Neri P. Myopia and inflammation. *J Ophthalmic Vis Res* 2011; 6(4):270-83.
8. Fledelius H, Zak M, Pedersen FK. Refraction in juvenile chronic arthritis: a long-term follow-up study, with emphasis on myopia. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(3):237-9.
9. Akbatur HH, Akata F, Or M. [Multifocal choroiditis and panuveitis]. *Ret-Vit* 1993; 1(1):71-4.
10. Reddy CV, Brown J Jr, Folk JC, Kimura AE, Gupta S, Walker J. Enlarged blind spots in chorioretinal inflammatory disorders. *Ophthalmology* 1996;103(4):606-17.
11. Brown J Jr, Folk JC, Reddy CV, Kimura AE. Visual prognosis of multifocal choroiditis, punctate inner choroidopathy, and the diffuse subretinal fibrosis syndrome. *Ophthalmology* 1996;103(7):1100-5.
12. Herbort CP. Multiple Evanescent White Dot Syndrome (MEWDS) and Acute Idiopathic Blind Spot Enlargement (AIBSE). In: Gupta A, Gupta V, Herbort CP, Khairallah M, eds. *Uveitis: Text and Imaging*. 1sted. New Delhi: Jaypee Bros. Medical Publishers; 2009. p.441-6.
13. Asano T, Kondo M, Kondo N, Ueno S, Terasaki H, Miyake Y. High prevalence of myopia in Japanese patients with multiple evanescent white dot syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48(5):486-9.
14. Yılmaz T, Çelebi S, Kükner AŞ. [Multiple evanescent white dot syndrome]. *Ret-Vit* 2002;10(3):288-92.
15. Aaberg TM, Campo RV, Joffe L. Recurrences and bilaterality in the multiple evanescent white-dot syndrome. *Am J Ophthalmol* 1985;100(1):29-37.
16. Jampol LM, Sieving PA, Pugh D, Fishman GA, Gilbert H. Multiple evanescent white dot syndrome. I. Clinical findings. *Arch Ophthalmol* 1984;102(5):671-4.
17. Önder F, Gültaş E, Koçak P, Kural G. [Multiple evanescent white dot syndrome]. *Ret-Vit* 1994;2(3):303-8.
18. Jonas JB, Xu L. Histological changes of high axial myopia. *Eye (Lond)* 2014;28(2):113-7.
19. Mantovani A, Resta A, Herbort CP, Abu El Asrar A, Kawaguchi T, Mochizuki M, et al. Work-up, diagnosis and management of acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease: a case of acute myopization with granulomatous uveitis. *Int Ophthalmol* 2007;27(2-3):105-15.
20. Gross SA, von Noorden GK, Jones DB. Necrotizing scleritis and transient myopia following strabismus surgery. *Ophthalmic Surg* 1993;24(12):839-41.
21. Maruyama Y, Kimura Y, Kishi S, Shimizu K. Serous detachment of the ciliary body in the Harada disease. *Am J Ophthalmol* 1988; 125(5):666-72.
22. Koch HR, Siedek M. [Lens induced myopia in steroid cataracts (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1977;171(4):620-2.
23. Krieg PH, Schipper I. Drug-induced ciliary body oedema: a new theory. *Eye (Lond)* 1996;10(Pt 1):121-6.
24. Panday VA, Rhee DJ. Review of sulfonamide-induced acute myopia acute bilateral angle-closure glaucoma. *Compr Ophthalmol Update* 2007;8(5):271-6.
25. Fan JT, Johnson DH, Burk RR. Transient myopia, angle-closure glaucoma, and choroidal detachment after oral acetazolamide. *Am J Ophthalmol* 1993;115(6):813-4.
26. Bhattacharyya KB, Basu S. Acute myopia induced by topiramate: report of a case and review of the literature. *Neurol India* 2005;53(1):108-9.
27. Fang F, Huang F, Xie R, Li C, Liu Y, Zhu Y, et al. Effects of muscarinic receptor modulators on ocular biometry of guinea pigs. *Ophthalmic Physiol Opt* 2015;35(1):60-9.
28. Pop I, Ban C, Hanciu D, Petroi C. [A miyopia study of glaucoma patients following pilocarpine instillation]. *Ophthalmologia* 2000; 52(3):44-8.
29. Neri P. Inflammatory choroidal neovascularization. In: Gupta A, Gupta V, Herbort CP, Khairallah M, eds. *Uveitis: Text and Imaging*. 1sted. New Delhi: Jaypee Bros. Medical Publishers; 2009. p.789-808.
30. Saxe SJ, Grossniklaus HE, Lopez PF, Lambert HM, Sternberg P Jr, L'Hernault N. Ultrastructural features of surgically excised subretinal neovascular membranes in the ocular histoplasmosis syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993;111(1):88-95.
31. Jost M, Maillard C, Lecomte J, Lambert V, Tjwa M, Blaise P, et al. Tumoral and choroidal vascularization: differential cellular mechanisms involving plasminogen activator inhibitor type I. *Am J Pathol* 2007;171(4):1369-80.
32. Espinosa-Heidmann DG, Suner IJ, Hernandez EP, Monroy D, Csaky KG, Cousins SW. Macrophage depletion diminishes lesion size and severity in experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(8):3586-92.
33. Wakabayashi T, Ikuno Y. Choroidal filling delay in choroidal neovascularisation due to pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2010; 94(5):611-5.
34. Neelam K, Cheung CM, Ohno-Matsui K, Lai TY, Wong TY. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res* 2012;31(5):495-525.
35. Steidl SM, Pruett RC. Macular complications associated with posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 1997;123(2):181-7.
36. Seko Y, Seko Y, Fujikura H, Pang J, Tokoro T, Shimokawa H. Induction of vascular endothelial growth factor after application of mechanical stress to retinal pigment epithelium of the rat in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(13):3287-91.
37. Leveziel N, Yu Y, Reynolds R, Tai A, Meng W, Caillaux V, et al. Genetic factors for choroidal neovascularization associated with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):5004-9.
38. Fredrick DR. Myopia. *BMJ* 2002;324(7347): 1195-9.
39. Miyake M, Yamashiro K, Nkanishi H, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, et al. Evaluation of pigment epithelium-derived factor and complement factor I polymorphisms as a cause of choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):4208-12.
40. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, et al. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol* 2015;99(3):289-96.

41. Tano Y. Pathologic myopia: where are we now? *Am J Ophthalmol* 2002;134(5):645-60.
42. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 1. *Ophthalmology* 2001;108(5):841-52.
43. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donato G, Lewis H, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-years results of a randomized clinical trial-VIP report no. 3. *Ophthalmology* 2003;110(4):667-73.
44. Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Rosa P, Carneiro A, Nascimento J, Rito RF, et al. Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: 12-months results. *Retina* 2010;30(3):407-12.
45. Yoon JU, Byun YJ, Koh HJ. Intravitreal anti-VEGF versus photodynamic therapy with verteporfin for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina* 2010;30(3):418-24.
46. Olk RJ, Burgess DB. Treatment of recurrent juxtafoveal subretinal neovascular membranes with krypton red laser photocoagulation. *Ophthalmology* 1985;92(8):1035-46.
47. Flaxel CJ, Owens SL, Mulholland B, Schwartz SD, Gregor ZJ. The use of corticosteroids for choroidal neovascularization in young patients. *Eye (Lond)* 1998;12(Pt 2):266-72.
48. Leslie T, Lois N, Christopoulou D, Olson JA, Forrester JV. Photodynamic therapy for inflammatory choroidal neovascularization unresponsive to immunosuppression. *Br J Ophthalmol* 2005;89(2):147-50.
49. Dees C, Arnold JJ, Forrester JV, Dick AD. Immunosuppressive treatment of choroidal neovascularization associated with endogenous posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 1998;116(11):1456-61.
50. Lit ES, Kim RY, Damico DJ. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization without removal of posterior hyaloid: a consecutive series in younger patients. *Retina* 2001;21(4):317-23.
51. Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group, Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Louis TA, Sugar EA, et al. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology* 2011;118(10):1916-26.
52. Rouvas A, Petrou P, Douvali M, Ntouraki A, Vergados I, Georgalas I, et al. Intravitreal ranibizumab for the treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina* 2011;31(5):871-9.
53. Troutbeck R, Bunting R, van Heerdon A, Cain M, Guymen R. Ranibizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to non-age-related macular degeneration causes. *Clin Exper Ophthalmol* 2012;40(1):67-72.
54. Leung AK, Weisbrod DJ, Schwartz C. Intravitreal ranibizumab in the treatment of choroidal neovascular membrane secondary to punctate inner choroidopathy. *Can J Ophthalmol* 2010;45(3):300-1.
55. Shah SP, Hubschman JP, Bourges JL, Hu AY, Schwartz SD. Limited long-term efficacy of intravitreal anti-VEGF pharmacotherapy in sarcoidosis complicated by peripapillary choroidal neovascular membrane. *Acta Ophthalmol* 2010;88(6):e243-4.
56. Caicedo A, Espinosa-Heidmann DG, Piña Y, Hernandez EP, Cousins SW. Blood-derived macrophages infiltrate the retina and activate Muller glial cells under experimental choroidal neovascularization. *Exp Eye Res* 2005;81(1):38-47.
57. Comyn O, Lightman SL, Hykin PG. Corticosteroid intravitreal implants vs. ranibizumab for the treatment of vitreoretinal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(3):248-54.