

โรคต้อหินชนิดความดันตาปกติ Normal Tension Glaucoma

ฉัตรมงคล พรวนเจริญ^{*}
Chatmongkol Phruancharoen^{*}

^{*}ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พิษณุโลก 65000

^{*}Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Naresuan University, Phitsanulok, 65000

Corresponding author.Email: chatmk@hotmail.com

บทคัดย่อ

โรคต้อหินชนิดความดันตาปกติเป็นโรคของเส้นประสาทตา วินิจฉัยได้จากการตรวจพบข้อประสาทตาผิดปกติที่เข้าได้กับโรคต้อหิน ลานสายตาผิดปกติ มุมตาไม่แคบ และตรวจวัดความดันตาได้ต่ำกว่า 21 มิลลิเมตรปรอท สาเหตุเกิดจากโรคของหลอดเลือดที่ทำให้เลือดไหลเวียนไม่ดี ไม่เกรน ความดันโลหิตต่ำช่วงกลางคืน ความดันโลหิตต่ำเกินไปจากยาลดความดัน การวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจวัดความดันตาตรวจมุมตา ตรวจลักษณะข้อประสาทตา วัดความหนาของชั้นเส้นประสาทตาด้วย optical coherence tomography และตรวจลานสายตา หลักการรักษา คือ ลดความดันตาให้อยู่ในเกณฑ์เหมาะสมเช่นโรคต้อหินเรื้อรังอื่นๆ โดยทั่วไปเป้าหมายของค่าความดันตาที่เหมาะสมคือ ลดลงร้อยละ 30 ของความดันตาเริ่มต้น วิธีการรักษาได้แก่ การใช้ยาหยอดตา เช่น ยา betaxolol ยา brimonidine และยากลุ่ม prostaglandin การใช้เลเซอร์ trabeculoplasty การผ่าตัด trabeculectomy การใช้ยากลุ่ม calcium channel blockers และติดตามความดันโลหิตตลอด 24 ชั่วโมงเพื่อหาช่วงเวลาที่ความดันโลหิตต่ำเกินไป

คำสำคัญ: โรคต้อหินชนิดความดันตาปกติ โรคต้อหิน ความดันตา

พุทธชินราชเวชสาร 2560;34(2):256-68.

Abstract

Normal tension glaucoma (NTG) is a progressive optic neuropathy, diagnosed when typical glaucomatous disc changes, glaucomatous visual field defects and open anterior chamber angles accompany with intraocular pressure (IOP) constantly below 21 mmHg. Chronic low vascular perfusion, migraine, nocturnal systemic hypotension and over-treated systemic hypertension are the main detectable causes of NTG. Tonometry, gonioscopy, slit lamp biomicroscopy, visual field analysis and optical coherence tomography are the main investigations for the diagnosis of NTG. Adequate reduction of IOP remains the key of treatment in this type of glaucoma. Generally, the treatment is aimed to lower IOP by 30% from pre-existing. Eye drops (such as betaxolol, brimonidine, and prostaglandin analogues), laser trabeculoplasty, trabeculectomy, systemic calcium channel blockers and 24-hour monitoring of blood pressure for detecting of systemic hypotension are considered

Keywords: normal tension glaucoma, glaucoma, intraocular pressure

Buddhachinaraj Med J 2017;34(2):256-68.

บทนำ

โรคต้อหินชนิดความดันตาปกติเป็นโรคของเส้นประสาทตาที่มีการเสื่อมลงเรื่อยๆ โดยมีลักษณะคล้ายโรคต้อหินมุมเปิดชนิดปฐมภูมิ (primary open-angle glaucoma, POAG) แต่ความดันตาไม่สูง โรคต้อหินทั้งสองชนิดมีความเหมือนกันคือ มุมตาเปิดปกติ โยประสาทตารอบขั้วประสาทตาบางลง (peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thinning) ขั้วประสาทตาและลานสายตาผิดปกติแบบต้อหินเรื้อรัง ความแตกต่างขององค์ประกอบและการทำงานของอวัยวะในลูกตาอาจทำให้มีกลไกการเกิดโรคที่แตกต่างกันระหว่างโรคต้อหินที่ความดันตาปกติกับโรคต้อหินที่ความดันตาสูง ในทางคลินิกผู้ป่วยที่เป็นโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติถูกแบ่งเบื้องต้นได้ 2 แบบ ได้แก่แบบที่ความดันตาอยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างสูง (high teens) คือ ความดันตามากกว่า 15 มิลลิเมตรปรอท กลุ่มนี้อาจมีการเปลี่ยนแปลงของความดันตา ระหว่างวันมาก หรือผู้ป่วยมีความหนากระจกตาน้อยทำให้วัดความดันตาได้น้อยกว่าที่ควรเป็นจึงทำให้วินิจฉัยผิดว่าเป็นโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติ และแบบกลุ่มที่ความดันตาค่อนข้างต่ำ (low teens) ที่มีความดันตาไม่เกิน 15 มิลลิเมตรปรอท กลุ่มนี้มีกลไกการเกิดโรคและการดำเนินโรคที่ต่างออกไป หาระดับความดันตาที่เป็นเป้าหมายของการรักษาได้ยากกว่าและพบเลือดออกบริเวณขั้วประสาทตาได้บ่อยกว่า

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดความดันตาปกตินั้น แตกต่างไปในแต่ละเชื้อชาติที่ศึกษา ในเอเชียพบว่าโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติมีสัดส่วนถึงร้อยละ 52-92 ของต้อหินมุมเปิดทั้งหมด¹ ในแอฟริกาใต้พบได้ร้อยละ 57.1 ของต้อหินมุมเปิด² ส่วนในคนผิวขาวพบได้ในสัดส่วนที่น้อยกว่า การศึกษาในสหรัฐอเมริกา เนเธอร์แลนด์และอิตาลี พบได้ร้อยละ 31.7, 38.9 และ 30.0 ตามลำดับ³⁻⁵

สาเหตุและกลไกการเกิดโรค

สาเหตุของการเกิดโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติเกิดจากหลายองค์ประกอบร่วมกันและยังคงไม่ทราบแน่ชัด ทั้งจากองค์ประกอบของลูกตาเองและความผิดปกติของร่างกายทั้งระบบร่วมกัน พบว่าความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular system) และความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure) เป็นกลไกหลักของการเกิดโรคนี้

1. ภาวะความดันโลหิตต่ำช่วงกลางคืน (nocturnal systemic hypotension)

ในการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของความดันโลหิต ทั้ง systolic และ diastolic ในช่วงกลางวันและกลางคืนระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติและต้อหินมุมเปิดชนิด POAG ที่มีหรือไม่มีลานสายตาที่แยลง แต่พบว่ากลุ่มที่มีความดันโลหิต

ช่วงกลางคืนลดลงมากกว่าร้อยละ 10 ของความดันโลหิต systolic หรือ diastolic ช่วงกลางวัน เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงที่ลานสายตาแย่ลง⁶

การศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าในกลุ่มผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติจำนวน 85 คน โดยการวัดความดันโลหิตทุกๆ 30 นาที เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ในช่วงเริ่มต้นการศึกษา 6 เดือน และ 12 เดือน พบว่าร้อยละ 29 มีลานสายตาแย่ลง ปัจจัยที่สัมพันธ์คือระยะเวลาและค่าความดันโลหิตที่ต่ำลงช่วงกลางคืน โดยเฉพาะอย่างยิ่งค่าความดันโลหิตที่ลดลงกว่าช่วงกลางวันมากกว่า 10 มิลลิเมตรปรอท โดยความสัมพันธ์ระหว่างความดันโลหิตช่วงกลางคืนกับการแย่ลงของต้อหินอธิบายได้จากการขาดเลือดของเส้นประสาทตาจากการที่เลือดมาเลี้ยงได้น้อยลง⁷

ความดันเลือดที่มาเลี้ยงลูกตา (ocular perfusion pressure, OPP) คำนวณจากค่าความดันโลหิตและค่าความดันตา โดยความดันเลือดที่มาเลี้ยงลูกตา = $2/3$ ของความดันโลหิตเฉลี่ย - ความดันตา ($OPP = 2/3 MAP - IOP$) ในผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติ การลดลงของความดันโลหิตช่วงกลางคืน ความดันเลือดที่มาเลี้ยงลูกตาลดลงเป็นปัจจัยทำให้การดำเนินโรคและลานสายตาแย่ลง การเปลี่ยนแปลงระดับความดันเลือดที่มาเลี้ยงลูกตาสัมพันธ์กับการแย่ลงของลานสายตา⁸ พบว่าเมื่อความดันเปลี่ยนไปทุกๆ 1 มิลลิเมตรปรอท ความเสี่ยงในการแย่ลงของต้อหินเพิ่มขึ้นร้อยละ 27.2 ในช่วงระยะติดตามอาการ 73.1 $\pm$ 11.2 เดือน⁹

2. ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic dysfunction)

ความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลงในช่วงวันถูกควบคุมด้วยระบบประสาทซิมพาเซติก ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นจากการกระตุ้นอัตราการเต้นของหัวใจและการหดตัวของหลอดเลือดในร่างกาย ในภาวะที่เกิดความไม่สมดุลกันของระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเซติกและพาราซิมพาเซติก ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเสื่อม ปริมาณเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลงและความต้องการออกซิเจนเพิ่มขึ้นได้¹⁰

ผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติบางรายมีระบบประสาทอัตโนมัติที่ไ่ม่เอียงไปทางซิมพาเซติกมากเกินไป ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้น

ของหัวใจในช่วงวันน้อย และมีความเสี่ยงที่สูญเสียลานสายตาส่วนกลางมากกว่ากลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจในช่วงวันมาก¹¹

โรค primary vascular dysfunction หรือ Flammer syndrome เป็นโรคที่มีความสัมพันธ์กับโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติ ทั้งๆที่ลักษณะกายวิภาคของหลอดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติแต่ผู้ป่วยโรคนี้มีการปรับตัวของการไหลเวียนเลือดไม่ดีทำให้เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่ออย่างไม่เหมาะสมชั่วคราว ผู้ป่วยมีอาการเริ่มต้นคือ มือเท้าเย็น ความดันโลหิตต่ำทำให้หน้ามืดหมดสติช่วงกลางคืนบ่อย นอนหลับยาก กลไกการปรับตัวตามเวลาของร่างกายเปลี่ยนแปลงความรู้สึกกระหายน้ำน้อยลง โรคนี้มักพบในเพศหญิง รูปร่างผอม และเป็นชาวเอเชีย^{12,13}

3. ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ (obstructive sleep apnea/hypopnea)

ผู้ป่วยที่มีภาวะนี้มีการอุดกั้นของทางเดินหายใจส่วนบนเป็นพักๆ ขณะหลับ การหยุดหายใจอาจนานถึง 2 นาที มีผลให้เกิดการขาดออกซิเจนและการคั่งของคาร์บอนไดออกไซด์อย่างมาก มีรายงานว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับพบโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติมากกว่าประชากรทั่วไป และระดับความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจก็สัมพันธ์กับใยประสาทตาที่บางลง^{14,15}

4. ความผิดปกติของการไหลเวียนเลือด (blood rheology impairment)

การเสื่อมของเส้นประสาทตาจากการขาดออกซิเจนอาจมีสาเหตุจากความผิดปกติของการไหลเวียนเลือด ได้แก่กลุ่มที่มีความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดเช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด อัมพาต และโรคเบาหวาน พบว่าผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติมีความผิดปกติของเลือดหลายอย่างเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป ได้แก่ ความหนืดของเลือด (blood viscosity) การเกาะกลุ่มของเม็ดเลือดแดง (erythrocyte aggregability) ความต้านทานการไหล (flow resistance) ของเม็ดเลือดแดงที่มากกว่าและเม็ดเลือดแดงมีความสามารถในการเปลี่ยนรูปร่างได้ยากกว่า ความผิดปกติเหล่านี้ทำให้ประสิทธิภาพในการขนส่งออกซิเจนทำได้ไม่ดีและเลือดเลี้ยงเส้นประสาทตาไม่เพียงพอได้^{16,17}

5. ความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure)

ส่วนของเยื่อหุ้มลูกตาสีขาว (sclera) บางๆที่เรียกว่า lamina cribrosa เป็นตัวกั้นระหว่างสองส่วนที่มีความดันแตกต่างกันคือ ภายในลูกตาและช่อง subarachnoid รอบเส้นประสาทตาภายในเบ้าตามีสมมติฐานว่าหากมีแรงดันที่ผลัก lamina cribrosa ไปด้านหลังมากจะทำให้เส้นประสาทตาได้รับความเสียหาย แต่ถ้าหากมีแรงดันมาทางด้านหน้ามาก เช่นในกรณีที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูงก็ทำให้ข้อประสาทตาบวมแบบ papilledema¹⁸

มีการศึกษาพบว่าความดันของน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid pressure) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติ (9.5 ± 2.2 มิลลิเมตรปรอท) ต่ำกว่ากลุ่มต้อหินชนิด POAG (11.7 ± 2.7 มิลลิเมตรปรอท, $P = 0.013$) และกลุ่มควบคุม (12.9 ± 1.9 มิลลิเมตรปรอท, $P < 0.001$) อย่างมีนัยสำคัญ ค่าความแตกต่างของความดัน (translamina cribrosa pressure difference) คำนวณจากความดันตาลบความดันน้ำไขสันหลัง ในกลุ่มโรคต้อหินชนิด POAG (12.5 ± 4.1 mmHg) มีค่าความแตกต่างสูงกว่ากลุ่มต้อหินชนิดความดันตาปกติ (6.6 ± 3.6 mmHg, $P < 0.001$) และกลุ่มควบคุม (1.4 ± 1.7 mmHg, $P < 0.001$) นอกจากนี้ค่าความแตกต่างของความดันที่มากขึ้นยังสัมพันธ์การสูญเสียลานสายตาที่เพิ่มขึ้นและความหนาของใยประสาทตาที่ลดลงอย่างชัดเจน^{19,20}

การวิเคราะห์แบบ meta-analysis มีข้อสรุปว่าความดันในกะโหลกศีรษะของกลุ่มต้อหินชนิด POAG และต้อหินชนิดความดันตาปกตินั้นต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรที่ไม่เป็นต้อหินก็พบว่าค่าความแตกต่างความดัน translamina cribrosa pressure difference ในกลุ่มต้อหินชนิดความดันตาปกติมีค่ามากกว่าเกือบ 2 เท่า และกลุ่มต้อหินชนิด POAG มีค่ามากกว่าถึง 5 เท่า²¹

ปัจจัยเสี่ยงของโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติมีดังนี้

1. อายุ: พบผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติในช่วงอายุที่มากกว่าโรคต้อหินชนิด POAG
2. เพศ: พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย

3. เชื้อชาติ: พบบ่อยในเชื้อชาติญี่ปุ่น²²

4. ความดันตา: หลายการศึกษาพบว่า การลดความดันตาช่วยชะลอโรคนี้ได้²³⁻²⁵

5. ความหนากระจกตาน้อย²⁶

6. โรคหลอดเลือดผิดปกติและการขาดเลือด: หลายการศึกษาพบว่า การขาดเลือดเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้โรคแย่ลง^{27,28}

7. อาการปวดศีรษะ: ผู้ป่วยโรคนี้มีอาการปวดศีรษะได้บ่อย ทั้งที่สัมพันธ์กับไมเกรนและไม่สัมพันธ์²⁹

8. โรคทางหัวใจและหลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตสูง ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นผิดจังหวะ

9. ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ: พบว่าผู้ป่วยโรคต้อหินแบบความดันตาปกติมีอุบัติการณ์ภาวะหยุดหายใจขณะหลับมากกว่ากลุ่มคนปกติ ภาวะนี้ทำให้เกิดการขาดออกซิเจนและมีการเพิ่มของความดันตาในหลอดเลือดที่ขั้วประสาทตาชั่วคราว^{30,31}

10. ความดันโลหิตไดแอสโตลิกต่ำ: จากความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ มีผลทำให้เลือดมาเลี้ยงลูกตาน้อยลง³²

11. การเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่าปกติ: ผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ด้วยจะมีการแย่งของลานสายตาจากกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงของการเต้นหัวใจได้มากกว่า¹¹

12. ความเร็วของการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดดำน้อยลง : พบว่ากลุ่มผู้ป่วยต้อหินมีการเต้นของหลอดเลือดดำให้เห็นที่ขั้วประสาทตา (spontaneous venous pulsation) น้อยกว่ากลุ่มคนปกติ³³

13. ความผิดปกติแบบ duplication ของยีน TANK binding kinase 1 (TBK1): แต่เป็นสาเหตุที่พบไม่บ่อย³⁴

14. การสูบบุหรี่³⁵

15. โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน³⁶

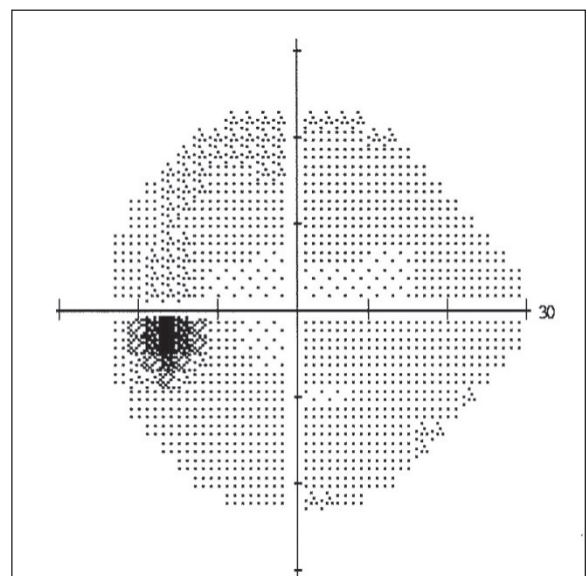
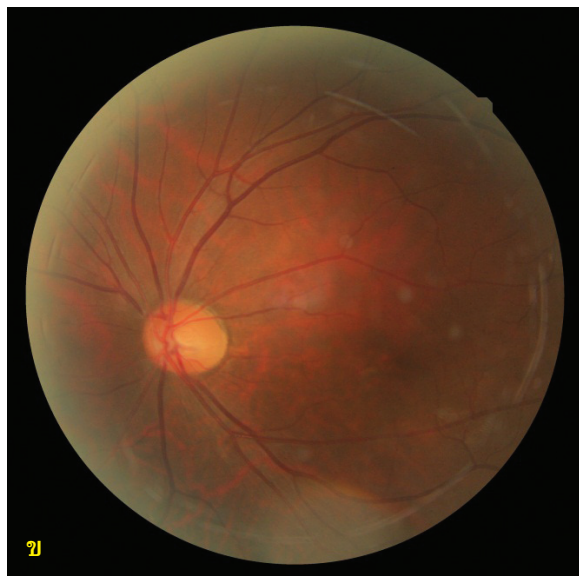
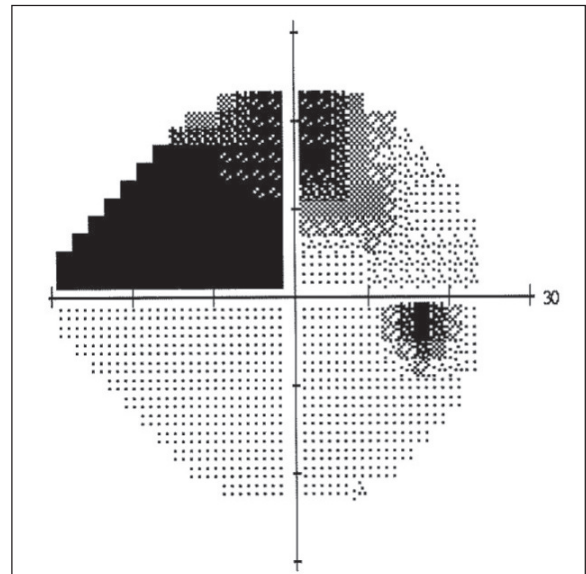
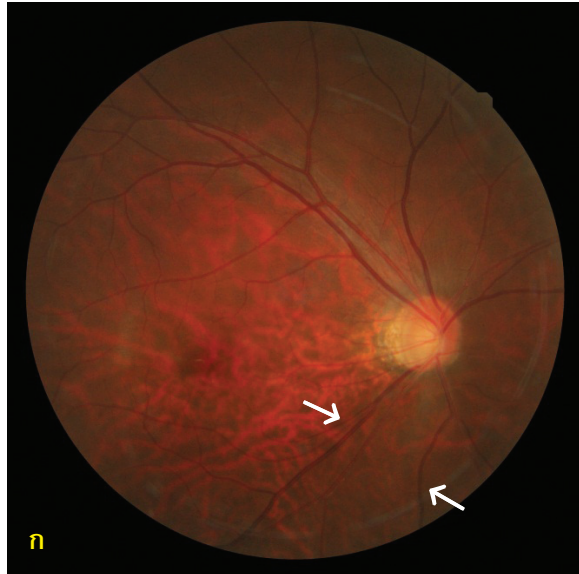
16. ท่านอนตะแคง: มีการศึกษาที่พบว่าร้อยละ 66 ของผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติที่มีลานสายตาผิดปกติในตาสองข้างไม่เท่ากัน ข้างที่แย่กว่าเป็นข้างที่ผู้ป่วยนอนตะแคงลง การกดทับอาจทำให้ความดันตาขึ้นหรือลดเลือดที่มาเลี้ยงลูกตาอาจเป็นคำอธิบายสำหรับผลการวิจัยนี้

อาการและอาการแสดงทางตา

อาการของโรคต้อหินชนิดนี้เหมือนโรคต้อหินเรื้อรังชนิดอื่น คือผู้ป่วยไม่มีอาการในระยะแรกของ

โรค จนเมื่อโรคดำเนินไปมากขึ้น ลานสายตาเสียเพิ่มขึ้น สังเกตว่าตามัวลง อาการแสดงทางตาที่ตรวจพบ ได้แก่ ขั้วประสาทตาผิดปกติที่เข้าได้กับโรคต้อหิน ลานสายตา

ผิดปกติ (ภาพที่ 1 ก และ ข) มุมตาไม่แคบ และ ตรวจวัดความดันตาดำกว่า 21 มิลลิเมตรปรอท



ภาพที่ 1 ก. ขั้วประสาทตาของผู้ป่วยต้อหินตาขวา แสดงลักษณะ cupping ใหญ่ C:D = 0.7 inferior neural rim thinning และเส้นใยประสาทเรตินาที่เสียไป (ลูกศร) ซึ่งเข้าได้กับลานสายตาผิดปกติลักษณะ superior arcuate ข. ขั้วประสาทตาและลานสายตาซ้ายของผู้ป่วยรายนี้ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ภาพจากภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร)

การประเมินทางคลินิก

เนื่องจากการเสื่อมของขั้วประสาทตาเกิดจากสาเหตุมากมาย ทำให้การวินิจฉัยโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติทำได้ไม่ง่าย โรคเส้นประสาทตาขาดเลือด เส้นประสาทตาเสื่อมทางพันธุกรรม เส้นประสาทตาอักเสบ เส้นประสาทตาเสื่อมจากอุบัติเหตุ การติดเชื้อในลูกตา เส้นประสาทตาเสื่อมจากการกดทับโดยเนื้องอกในเบ้าตาหรือในกะโหลกศีรษะ เหล่านี้ก็มีรายงานว่าทำให้เกิด cupping ผิดปกติที่ขั้วประสาทตาและสูญเสียลานสายตาในผู้ป่วยบางรายได้เช่นกัน^{37,38} และโรคเหล่านี้ไม่ได้ทำให้ความดันตาเพิ่มขึ้นด้วย

การตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ เพื่อหาสาเหตุของต้อหินและช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ การวัดความดันโลหิต 24 ชั่วโมง เพื่อตรวจภาวะความดันโลหิตต่ำช่วงกลางคืน ตรวจเลือดหาระดับวิตามินบี 12 และโฟเลต ตรวจระดับ ESR/CRP และระดับ ACE ในเลือด การตรวจ nail fold capillaroscopy ร่วมกับ cold provocation ช่วยวินิจฉัยการไหลเวียนเลือดผิดปกติ มีความสัมพันธ์กับการเสียลานสายตาตรงกลางในผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติ การตรวจ polysomnography เพื่อดูภาวะหยุดหายใจขณะหลับเป็นการตรวจที่มีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่แนะนำว่าผู้ป่วยที่สงสัยต้อหินชนิดความดันตาปกติควรส่งตรวจจริงสีวินิจฉัยทุกราย อย่างไรก็ตาม สำหรับผู้ป่วยอายุน้อยที่มีระดับการมองเห็นลดลงอย่างมาก มีการสูญเสียลานสายตาตามแกนตั้ง หรือมีขั้วประสาทตาซีด (neuroretinal rim pallor) ลักษณะเหล่านี้อาจเกิดจากเนื้องอกกดทับ ซึ่งควรได้รับการถ่ายภาพรังสีวินิจฉัย^{39,40}

หลังจากตัดสาเหตุของอื่นๆ ที่ทำให้เกิดต้อหิน (secondary causes) และโรคเส้นประสาทตาเสื่อมอื่นๆ ที่คล้ายต้อหินออกแล้ว ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจความหนากระจกตาเพราะมีผลกับค่าความดันตาที่วัดได้ ในรายที่กระจกตาบาง ค่าความดันตาที่วัดได้จะต่ำกว่าความเป็นจริง ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นต้อหินชนิดความดันตาปกติแต่ความจริงแล้วผู้ป่วยเป็นต้อหินชนิด POAG

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับความดันตาอยู่ในเกณฑ์ปกติค่อนข้าง ขั้วประสาทตามีสัดส่วน cup to disc มากกว่าปกติ หรือ ขนาด cupping ของตาสองข้างต่างกันมากกว่า 0.2 อาจตรวจพบตำแหน่ง retinal pigment epithelium ผื่นที่ขอบขั้วประสาทตาในตำแหน่งเดียวกับ cupping และลานสายตาที่เสียไป บางครั้งตรวจพบลักษณะรอยหว้าของ neuroretinal rim ที่ติดกับ cup ซึ่งสัมพันธ์กับลานสายตาผิดปกติแบบ arcuate field defect หรือ hemifield defect ในรายที่เป็นมากตรวจพบ cupping เต็มขั้วประสาทตา

การวัดความดันตาวัดโดย Goldmann applanation tonometry การตรวจมุมตา ลักษณะขั้วประสาทตา การถ่ายภาพ optical coherence tomography และการตรวจลานสายตาด้วย Humphrey field analyzer เหล่านี้เป็นการตรวจเพิ่มเติมที่ช่วยในการวินิจฉัย

การวินิจฉัยแยกโรค

1. โรคต้อหินชนิด POAG

นอกจากระดับความดันตาที่ใช้แยกโรคระหว่างต้อหินชนิดความดันตาปกติกับชนิด POAG แล้ว ลักษณะทางกายภาพของขั้วประสาทตาและการดำเนินโรคก็มีความแตกต่างกัน

ขั้วประสาทตา : ต้อหินกลุ่มนี้มีขั้วประสาทตาใหญ่กว่า cup ของขั้วประสาทตากว้างและลึกกว่ากลุ่มต้อหิน POAG^{41,42}

Macular ganglion cell complex: ชั้น macular ganglion cell complex ในกลุ่มต้อหินชนิดความดันตาปกติมีแนวโน้มแยกลงในครึ่งล่าง ในขณะที่ต้อหินชนิด POAG มักแยกลงทั่วๆ⁴³

Prelaminar tissue: ความหนา prelaminar tissue ในผู้ป่วยต้อหินชนิด POAG บางกว่าต้อหินชนิดความดันตาปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงแรกของโรค ความหนาของ prelaminar tissue ที่น้อยลงสัมพันธ์กับความดันตาที่สูงทั้งสองกลุ่ม⁴⁴

Lamina cribrosa: ผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติมีความหนาของ lamina cribrosa น้อยกว่ากลุ่มต้อหิน POAG และผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติ

ที่มีเลือดออกที่ขั้วประสาทตาจะมี lamina cribrosa บางกว่ากลุ่มไม่มีเลือดออก⁴⁵ ผู้ป่วยที่เป็นต้อหินชนิดความดันตาปกติเพียงข้างเดียวมี lamina cribrosa ข้างที่เป็นโรคบางกว่าอีกข้างหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญ และตาข้างปกติเมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรปกติพบว่ามี lamina cribrosa บางกว่ากลุ่มปกติอย่างมีนัยสำคัญ⁴⁶

ความหนาของ sclera รอบขั้วประสาทตา (peripapillary scleral thickness): มีการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยสายตาสั้นกลุ่มที่เป็นและไม่ใช่ต้อหิน พบว่า posterior sclera ของขั้วประสาทตาฝั่ง inferior ในกลุ่มต้อหินบางกว่ากลุ่มไม่ใช่ต้อหินอย่างมีนัยสำคัญ ความแตกต่างนี้อาจสัมพันธ์การเสื่อมของขั้วประสาทตาที่ง่ายขึ้นถึงแม้ผู้ป่วยมีความดันตาปกติก็ตาม⁴⁷

ความหนาชั้น choroid (choroidal thickness): เนื่องจากขั้วประสาทตาได้รับเลือดเลี้ยงจากแขนงของหลอดเลือด choroid ความผิดปกติในการไหลเวียนเลือดอาจเป็นปัจจัยหนึ่งของการเกิดต้อหิน อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างความหนาของ choroid กับต้อหินคงสรุปได้ไม่ชัดเจน บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มต้อหินชนิดความดันตาปกติมีความหนาของ choroid รอบขั้วประสาทตาน้อยกว่ากลุ่มต้อหินชนิด POAG และกลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ^{48,49} แต่บางการศึกษาไม่พบความแตกต่าง^{50,51}

เลือดออกที่ขั้วประสาทตา (disc hemorrhage): การมีเลือดออกบริเวณขั้วประสาทตาเป็นปัจจัยสำคัญทั้งในการช่วยวินิจฉัยและบ่งบอกว่าต้อหินแย่งโดยเฉพาอย่างยิ่งในผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติ ตรวจพบลักษณะเลือดออกที่ขั้วประสาทตา (splinter hemorrhages) ได้บ่อยกว่าต้อหินมุมเปิดที่ความดันตาสูง POAG^{52,53}

การแย่งของลานสายตา (visual field defects and progression): ต้อหินชนิดความดันตาปกติ ลานสายตาเสียลึกและใกล้จุดกลางมากกว่าต้อหินอื่นๆที่มีความดันตาสูง⁵⁴ บางการศึกษาพบว่าต้อหินชนิดความดันตาปกติมีการแย่งของลานสายตาเร็วกว่าตำแหน่งที่ลานสายตาเสียขยายมากและแย่งลึกมากขึ้นในสัดส่วนคงที่ ในขณะที่ต้อหิน POAG การแย่งของลานสายตาเริ่มตำแหน่งที่ลานสายตาเสียขยายขึ้นและตามมาด้วยแย่งลึกมากขึ้น⁵⁵

2. ความผิดปกติของขั้วประสาทตาแต่กำเนิด เช่น coloboma, pits, oblique insertion, autosomal dominant optic atrophy

3. ภาวะความดันตาสูงที่เคยเป็นก่อนหน้านี้สาเหตุที่พบบ่อยได้แก่ เคยได้รับสารสเตียรอยด์ อุบัติเหตุ การผ่าตัด

4. เส้นประสาทตาเสื่อมจากสาเหตุอื่น เช่น ภายหลังข้อศอก พิษจากเมทานอล เส้นประสาทตาอักเสบ เส้นประสาทตาขาดเลือด เส้นประสาทตาเสื่อมจากการถูกกดทับโดยเนื้องอกต่างๆ

5. ภาวะความดันตาเปลี่ยนแปลงมากในระหว่างวัน

การรักษา

การรักษาด้วยยา

การรักษาหลักของโรคต้อหินชนิดความดันตาปกติ ได้แก่ การลดระดับความดันตา การศึกษา The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study แสดงให้เห็นว่าการลดความดันตาลงร้อยละ 30 ช่วยชะลอไม่ให้โรคแย่งเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา^{56,57}

ยาหยอดตาที่มีการศึกษารองรับควรพิจารณาใช้ ได้แก่ betaxolol ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม beta blockers ที่ช่วยให้การไหลเวียนเลือดที่ขั้วประสาทตาดีขึ้นและลดความดันตา ส่วนยาในกลุ่ม beta blockers และ adrenergic อื่น เช่น dipivefrin ไม่ควรใช้เนื่องจากมีโอกาสมากเกินไปที่จะเกิดความดันโลหิตต่ำช่วงกลางคืนและขาดเลือดเลี้ยงขั้วประสาทตาได้ ยาในกลุ่ม prostaglandin derivatives สามารถลดความดันตาได้มากกว่ายาเดี่ยวกลุ่มอื่น ยา brimonidine ช่วยให้ retinal vascular autoregulation ของผู้ป่วยดีขึ้น

การรักษาโรคนี้โดยการใช้ยาลดความดันตาเพียงตัวเดียวมักไม่ได้รับระดับความดันตาที่ต้องการ มีคำแนะนำจากการศึกษา The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study ว่ายาในกลุ่ม prostaglandin analogues (เช่น latanoprost และ bimatoprost), beta-blockers, และ alpha-adrenergic agonists ที่ให้เพียงตัวเดียวสามารถลดระดับความดันตาได้ ประมาณร้อยละ 16 ถึง 20^{58,59} ในขณะที่ยา fixed combinations เช่น dorzolamide-timolol ลดความดันตาได้ร้อยละ 23.7

จากค่าความดันตาเดิม⁶⁰ ยา brimonidine-timolol drops ลดความดันตาได้ 3.8 มิลลิเมตรปรอท (ร้อยละ 23) หลังจากใช้ยาต่อเนื่อง 12 สัปดาห์⁶¹

การศึกษาของ The Low-pressure Glaucoma Treatment Study เปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยยา brimonidine กับ timolol แบบยาชนิดเดียวในผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติ พบว่ากลุ่มที่รักษาด้วยยา brimonidine มีลานสายตาที่แย่ลงน้อยกว่าเมื่อเทียบกับในระดับความดันตาที่ใกล้เคียงกัน⁶² ทำให้มีความเป็นไปได้ว่ายา brimonidine นอกจากสามารถลดความดันตาแล้ว ตัวยาอาจมีฤทธิ์ป้องกันการสูญเสียใยประสาทตาได้ (neuroprotective effects) แต่จากการศึกษา Hayreh และคณะได้เสนอว่า ยาหยอดกลุ่ม beta-blocker ทำให้ความดันโลหิต mean diastolic ต่ำในช่วงกลางคืนจึงทำให้ต้อหินเป็นมากขึ้นกว่าการใช้ยากลุ่มอื่น⁶³

ยากลุ่มสุดท้าย ได้แก่ ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์เป็น neuroprotection เพื่อป้องกันและช่วยฟื้นฟูการทำงานของเซลล์ retinal ganglion และช่วยประสาทตา ยาที่มีการศึกษาได้แก่ ยาในกลุ่ม calcium channel blockers เช่น nimodipine, nilvadipine ยาในกลุ่มนี้ช่วยเพิ่มการไหลเวียนเลือดบริเวณประสาทตาและจุดรับภาพช่วยลดอัตราการแย่งของประสาทตาและลานสายตาของผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติได้^{64,65} อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีการวิจัยแบบสุ่มมารองรับผลการรักษาของยาชนิดนี้ในต้อหิน ยา magnesium ชนิดกินช่วยให้ MD index ของลานสายตาในผู้ป่วยต้อหินชนิดนี้ดีขึ้นได้ แต่ก็ยังไม่มีความสำคัญว่าตัวยาช่วยให้เลือดเลี้ยงลูกตาดีขึ้นหรือไม่⁶⁶

การรักษาด้วยเลเซอร์และการผ่าตัด

มีการศึกษาเกี่ยวกับเลเซอร์ selective laser trabeculoplasty (SLT) ในผู้ป่วยต้อหินชนิดนี้ พบว่าเลเซอร์ลดความดันตาได้ประมาณร้อยละ 14.7 ซึ่งสัมพันธ์กับการลดจำนวนหยอดของยาหยอดตาได้ร้อยละ 26.7⁶⁷ อีกการศึกษาพบว่า การทำเลเซอร์ SLT สามารถลดความดันตาได้ร้อยละ 20 ของความดันตาก่อนการศึกษา และร้อยละ 30 ของความดันตาเบื้องต้นที่ 6 เดือน⁶⁸

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับความดันตาที่เหมาะสมโดยการใช้ยาหยอดต้อหินและเลเซอร์ trabeculoplasty แต่ในรายที่ยังคงมีลานสายตาแย่ลงถึงแม้ว่ารักษาความดันตาน้อยอยู่ในระดับต่ำแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด trabeculectomy

การผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นสิ่งท้าทายเนื่องจากต้องทำให้ระดับความดันตาลดลงหลังผ่าตัดต่ำจนเป็นเลขหลักเดียวโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากความดันตาดำเกินไป การศึกษาของ Iversen และคณะ และ Schultz และคณะ พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด trabeculectomy มีระดับความดันตาน้อยกว่า 10 มิลลิเมตรปรอท เมื่อติดตามที่ 1 ปี และร้อยละ 68 ที่หลังจาก 4 ปี อย่างไรก็ตามร้อยละ 53 ของผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด โดยภาวะแทรกซ้อนจากความดันตาดำพบได้บ่อยที่สุด^{69,70} เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดความดันตาดำ Jayaram และคณะ ได้ผ่าตัด trabeculectomy with tight releasable sutures⁷¹

การฉีด subconjunctival steroid, 5-fluorouracil injections หรือ slit-lamp needling ในรายที่มีความจำเป็น การผ่าตัด deep sclerectomy เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยต้อหินที่แย่งเรื่อยๆ การผ่าตัดชนิดนี้เป็น non-perforating technique ที่ inner trabecular meshwork ไม่ถูกตัดและมีแรงดันการไหลออกของน้ำในลูกตาเพียงพอที่ไม่ทำให้ความดันตาดำมากเกินไป Suominen และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ทำผ่าตัด deep sclerectomy ที่ใช้ mitomycin-C (MMC) กับกลุ่มที่ไม่ใช้ ทั้งสองกลุ่มได้รับการใส่ collagen implant ได้ scleral flap พบว่าที่ 12 เดือนหลังผ่าตัดมีผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการผ่าตัด (ลดความดันตาได้มากกว่าร้อยละ 25) ร้อยละ 67 ในกลุ่ม MMC และร้อยละ 41 ในกลุ่มไม่ใช้ MMC และกลุ่ม MMC พบผู้ป่วยที่ความดันตาเหลือเป็นเลขตัวเดียว (ทั้งที่ใช้และไม่ใช้ยา) มากกว่ากลุ่มไม่ใช้ MMC (ร้อยละ 47 เทียบกับร้อยละ 9, $p = 0.009$) ภาวะความดันตาดำพบได้ร้อยละ 27 ในกลุ่ม MMC ในช่วงแรกหลังผ่าตัด ไม่มีผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มที่มีความดันตาดำที่ 12 เดือนหลังผ่าตัด⁷²

การรักษาที่สำคัญในผู้ป่วยต้อหินชนิดนี้คือการรักษาโรคประจำตัวที่เป็นสาเหตุ เช่น โรคซึมเศร้า ความดันโลหิตต่ำ หัวใจวายหัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะ

สมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attacks, TIA) เพื่อเพิ่มเลือดไปเลี้ยงขั้วประสาทตาถ้าตรวจพบการลดต่ำของความดันโลหิตช่วงกลางคืน ควรลดยาลดความดันโลหิตโดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงก่อนนอน

การดำเนินโรคและผลการรักษา

การลดความดันตาลงร้อยละ 30 ช่วยชะลอไม่ให้โรคแย่ลง อย่างไรก็ตามถึงแม้ผู้ป่วยมีความดันตาลดลงในระดับที่ต้องการแล้ว แต่โรคก็ยังคงแย่ลงได้ร้อยละ 12 ของผู้ป่วย ผู้ป่วยร้อยละ 57 ลดความดันตาลงได้ถึงร้อยละ 30 ด้วยยาหยอดตา เลเซอร์ หรือทั้งสองอย่าง ในขณะที่ที่เหลืออีกร้อยละ 43 ต้องได้รับการผ่าตัด filtering surgery เพื่อป้องกันการแย่ลง^{56,57}

ผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติและมีลานสายตาเสียในส่วบน มีความเสี่ยงที่ลานสายตาแย่ลงมากกว่า ส่วนล่าง⁷³ Lee และคณะพบว่าปัจจัยของการแย่ลงในกลุ่มผู้ป่วยความดันตามากกว่า 15 มิลลิเมตรปรอทคือ ค่าความดันตา ส่วนในกลุ่มความดันตาน้อยกว่า 15 มิลลิเมตรปรอท ปัจจัยเสี่ยงคือการมีเลือดออกที่ขั้วประสาทตา⁷⁴ การศึกษา NTG Collaborative Study Group พบว่าปัจจัยเสี่ยงได้แก่ ผู้ป่วยเพศหญิง โรคไมเกรน และการมีเลือดออกที่ขั้วประสาทตา^{56,57} Sakata และคณะได้ศึกษาผู้ป่วยต้อหินชนิดความดันตาปกติ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันตาพบว่าระดับสายตาสั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ลานสายตาแย่ลงและลานสายตาที่แย่ลงมักเป็นบริเวณ paracentral ด้านบน⁷⁵ อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ของสายตาสั้นกับการแย่ลงของต้อหินชนิดความดันตาปกติกลับไม่พบในการศึกษาของ Sohn และคณะ⁷⁶

โดยสรุปแล้ว โรคต้อหินชนิดความดันตาปกติเป็นโรคที่มีสาเหตุที่ซับซ้อน การวินิจฉัยต้องแยกโรคกับโรคของเส้นประสาทตาอื่นๆ ด้วยเสมอ การลดความดันตายังคงเป็นการรักษาหลักของโรคนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Cho HK, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol* 2014;59(4):434-47.
2. Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zulul: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol* 2002;120(4):471-8.
3. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 1998;105(2):209-15.
4. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(10):1499-504.
5. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109(8):1090-5.
6. Bowe A, Grunig M, Schubert J, Demir M, Hoffmann V, Kutting F, et al. Circadian Variation in Arterial Blood Pressure and Glaucomatous Optic Neuropathy-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015;28(9):1077-82.
7. Charlson ME, de Moraes CG, Link A, Wells MT, Harmon G, Peterson JC, et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2014;121(10):2004-12.
8. Lee J, Choi J, Jeong D, Kim S, Kook MS. Relationship between daytime variability of blood pressure or ocular perfusion pressure and glaucomatous visual field progression. *Am J Ophthalmol* 2015;160(3):522-37.

9. Sung KR, Lee S, Park SB, Choi J, Kim ST, Yun SC, et al. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 ;50(11): 5266-74.
10. Park HY, Park SH, Park CK. Central visual field progression in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4): 2557-63.
11. Fang L, Baertschi M, Mozaffarieh M. The effect of flammer-syndrom on retinal venous pressure. *BMC Ophthalmol* 2014;14:121.
12. Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Wilson M, Lin MC. Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *J Glaucoma* 2011; 20(9):553-8.
13. Cheng HC, Chan CM, Yeh SI, Yu JH, Liu DZ. The hemorheological mechanisms in normal tension glaucoma. *Curr Eye Res* 2011;36(7):647-53.
14. Ren R, Wang N, Zhang X, Cui T, Jonas JB. Trans-lamina cribrosa pressure difference correlated with neuroretinal rim area in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 ;249(7):1057-63.
15. Siaudvytyte L, Januleviciene I, Daveckaite A, Ragauskas A, Bartusis L, Kucinoviene J, et al. Literature review and meta-analysis of translaminal pressure difference in open-angle glaucoma. *Eye (Lond)* 2015; 29(10):1242-50.
16. Kato T, Meguro A, Nomura E, Uemoto R, Nomura N, Ota M, et al. Association study of genetic variants on chromosome 7q31 with susceptibility to normal tension glaucoma in a Japanese population. *Eye (Lond)* 2013;27(8):979-83.
17. Seol BR, Kim S, Kim DM, Park KH, Jeoung JW, Kim SH. Influence of intraocular pressure reduction on progression of normal-tension glaucoma with myopic tilted disc and associated risk factors. *Jpn J Ophthalmol* 2017.
18. Danias J, Podos SM. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1999;127(5): 623-5.
19. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1268-79.
20. Shetgar AC, Mulimani MB. The central corneal thickness in normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J Clin Diagn Res* 2013;7(6):1063-7.
21. Ederer F. Migraine and low-tension glaucoma. A case control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(4):632-3.
22. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999;106(5):1009-12.
23. Bilgin G. Normal-tension glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a prospective study. *BMC Ophthalmol* 2014;14:27.
24. Abegão Pinto L, Vandewalle E, De Clerck E, Marques-Neves C, Stalmans I. Lack of

- spontaneous venous pulsation: possible risk indicator in normal tension glaucoma?. *Acta Ophthalmol* 2013 Sep;91(6):514-20.
25. Ritch R, Darbro B, Menon G, Khanna CL, Solivan-Timpe F, Roos BR, et al. TBK1 gene duplication and normal-tension glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(5):544-8.
 26. Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ, Healey PR, Mitchell P. Does smoking affect intraocular pressure? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma* 2003;12(3):209-12.
 27. Bianchi-Marzoli S, Rizzo JF, 3rd, Brancato R, Lessell S. Quantitative analysis of optic disc cupping in compressive optic neuropathy. *Ophthalmology* 1995;102(3):436-40.
 28. O'Neill EC, Danesh-Meyer HV, Connell PP, Trounce IA, Coote MA, Mackey DA, et al. The optic nerve head in acquired optic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2010;6(4):221-36.
 29. Emanuel ME, Gedde SJ. Indications for a systemic work-up in glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2014;49(6):506-11.
 30. Greenfield DS, Siatkowski RM, Glaser JS, Schatz NJ, Parrish RK, 2nd. The cupped disc. Who needs neuroimaging?. *Ophthalmology* 1998;105(10):1866-74.
 31. Adlina AR, Alisa-Victoria K, Shatriah I, Liza-Sharmini AT, Ahmad MS. Optic disc topography in Malay patients with normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2533-9.
 32. Kim NR, Hong S, Kim JH, Rho SS, Seong GJ, Kim CY. Comparison of macular ganglion cell complex thickness by Fourier-domain OCT in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22(2):133-9.
 33. Jung YH, Park HY, Jung KI, Park CK. Comparison of prelaminar thickness between primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma patients. *PloS one* 2015;10(3):e0120634.
 34. Park HY, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119(1):10-20.
 35. Omodaka K, Horii T, Takahashi S, Kikawa T, Matsumoto A, Shiga Y, et al. 3D evaluation of the lamina cribrosa with swept-source optical coherence tomography in normal tension glaucoma. *PloS one* 2015;10(4):e0122347.
 36. Park HY, Choi SI, Choi JA, Park CK. Disc Torsion and Vertical Disc Tilt Are Related to Subfoveal Scleral Thickness in Open-Angle Glaucoma Patients With Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(8):4927-35.
 37. Park HY, Lee NY, Shin HY, Park CK. Analysis of macular and peripapillary choroidal thickness in glaucoma patients by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2014;23(4):225-31.
 38. Jiang R, Wang YX, Wei WB, Xu L, Jonas JB. Peripapillary Choroidal Thickness in Adult Chinese: The Beijing Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(6):4045-52.
 39. De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM, Teng CC, Tello C, Susanna R, Jr., et al. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2011;129(5):562-8.
 40. Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of visual field defects in the low-tension glaucomas with those in the high-tension glaucomas. *Am J Ophthalmol* 1984;97(6):730-7.

41. Gramer E, Althaus G. [Quantification and progression of the visual field defect in glaucoma without hypertension, glaucoma simplex and pigmentary glaucoma. A clinical study with the Delta Program of the 201 Octopus perimeter]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1987;191(3):184-98.
42. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998;126(4):487-97.
43. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998;126(4):498-505.
44. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116(7):1243-9.
45. Fung AT, Reid SE, Jones MP, Healey PR, McCluskey PJ, Craig JC. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with brimonidine in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2007;91(1):62-8.
46. Kim TW, Kim M, Lee EJ, Jeoung JW, Park KH. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23(5):329-32.
47. Kim JM, Kim TW, Kim CY, Kim HK, Park KH. Comparison of the intraocular pressure-lowering effect and safety of brimonidine/timolol fixed combination and 0.5% timolol in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol* 2016;60(1):20-6.
48. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S, Low-Pressure Glaucoma Study G. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2011; 151(4):671-81.
49. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Beta-blocker eyedrops and nocturnal arterial hypotension. *Am J Ophthalmol* 1999;128(3):301-9.
50. Luksch A, Rainer G, Koyuncu D, Ehrlich P, Maca T, Gschwandtner ME, et al. Effect of nimodipine on ocular blood flow and colour contrast sensitivity in patients with normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89(1):21-5.
51. Aydin B, Onol M, Hondur A, Kaya MG, Ozdemir H, Cengel A, et al. The effect of oral magnesium therapy on visual field and ocular blood flow in normotensive glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(1): 131-5.
52. Lee JW, Ho WL, Chan JC, Lai JS. Efficacy of selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma: 1 year results. *BMC Ophthalmol* 2015;15:1.
53. Lee JW, Gangwani RA, Chan JC, Lai JS. Prospective study on the efficacy of treating normal tension glaucoma with a single session of selective laser trabeculoplasty. *J Glaucoma* 2015;24(1): 77-80.
54. Iverson SM, Schultz SK, Shi W, Feuer WJ, Greenfield DS. Effectiveness of Single-Digit IOP Targets on Decreasing Global and Localized Visual Field Progression After Filtration Surgery in Eyes With Progressive Normal-Tension Glaucoma. *J Glaucoma* 2016;25(5):408-14.

55. Jayaram H, Strouthidis NG, Kamal DS. Trabeculectomy for normal tension glaucoma: outcomes using the Moorfields Safer Surgery technique. *Br J Ophthalmol* 2016;100(3):332-8.
56. Suominen S, Harju M, Kurvinen L, Vesti E. Deep sclerectomy in normal-tension glaucoma with and without mitomycin-c. *Acta ophthalmologica* 2014;92(7):701-6.
57. Cho HK, Kee C. Comparison of the progression rates of the superior, inferior, and both hemifield defects in normal-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2012;154(6):958-68 e1.
58. Lee J, Kong M, Kim J, Kee C. Comparison of visual field progression between relatively low and high intraocular pressure groups in normal tension glaucoma patients. *J Glaucoma* 2014;23(8):553-60.
59. Sakata R, Aihara M, Murata H, Mayama C, Tomidokoro A, Iwase A, et al. Contributing factors for progression of visual field loss in normal-tension glaucoma patients with medical treatment. *J Glaucoma* 2013; 22(3):250-4.
60. Sohn SW, Song JS, Kee C. Influence of the extent of myopia on the progression of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149(5):831-8.