



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**MİYOP HASTALARDA %0,01'LİK KONSANTRASYONLU
TOPIKAL ATROPİNİN OKÜLER ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MUNİSE ALTINBAŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. SEVİL KARAMAN ERDUR

İSTANBUL -2025



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**MİYOP HASTALARDA %0,01'LİK KONSANTRASYONLU
TOPIKAL ATROPİNİN OKÜLER ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MUNİSE ALTINBAŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. SEVİL KARAMAN ERDUR

İSTANBUL-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. MUNİSE ALTINBAŞ

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve birikimlerini büyük bir içtenlikle benimle paylaşan, mesleki duruşu ve insan odaklı yaklaşımıyla her zaman örnek aldığım Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Cengiz ARAS'a, engin bilgisi, değerli desteği ve yol göstericiliği için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca sabrıyla ve değerli katkılarıyla beni her zaman destekleyen ve yol gösteren, mesleki gelişimimde emeği ve katkısı büyük olan, her zaman ilham veren kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Sevil KARAMAN ERDUR'a gönülden teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimime önemli katkılarda bulunan, cerrahi pratiğimin ve klinik yaklaşımımın şekillenmesinde büyük rol oynayan değerli hocalarım Prof.Dr. Mehmet Selim KOCABORA, Prof.Dr. Mustafa ÖZSÜTÇÜ'ye ve Prof. Dr. Murat TUNÇ'a ve göz hekimi olarak yetişmeme katkıda bulunan değerli hocalarım; Prof. Dr. Fevzi ŞENTÜRK , Prof. Dr. Didem SERİN, Prof.Dr. Ali DEMİRCAN, Prof.Dr. Yusuf YILDIRIM, Prof.Dr. Banu SOLMAZ, Doç.Dr. Funda DİKKAYA, Doç.Dr. Şenay AŞIK NACAROĞLU, Dr. Öğr.Gör. Ayşe ÖZPINAR, Dr. Mahmut HALİLOĞLU, Dr. Serdar MAROL, Dr. Ziya BURKE'ye şükranlarımı sunarım.

Bu süreçte, emeklerini ve zamanlarını birlikte paylaştığım, her anını birlikte geçirdiğim değerli uzmanlık arkadaşlarıma, gösterdikleri samimi dostluk ve dayanışma için içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimleriyle mesleki yolculuğuma katkı sağlayan tüm akademik kadroya, ayrıca klinik yaşamın her alanında desteklerini hissettiğim hemşirelerimize, teknisyenlerimize, idari personelimize ve tüm sağlık çalışanlarımıza da müteşekkirim.

Uzmanlık eğitim sürecimde her zaman yanımda olup, sevgisi ve desteğiyle bana güç veren, bana olan inançlarıyla moral kaynağım olan değerli aileme—biricik annem Şerife AYGÜL, biricik babam Mehmet AYGÜL ve kardeşlerim Naciye ALTINBAŞ ve Seniyye AKSOY'a ve ailesine — gönülden teşekkür ederim.

Emek veren, katkı sunan ve bu süreçte yanımda olan herkese minnet ve saygılarımla...

Dr. Munise ALTINBAŞ

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ	3
1.1. Giriş Amaç	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Miyop Tanımı ve Epidemiyolojisi	4
2.2. Emetropizasyon, Gözün Refraktif Gelişimi ve Miyopinin Patofizyolojisi.....	7
2.3. Miyopinin Epidemiyolojisi	11
2.4. Miyopinin Risk Faktörleri ve Seyiri	11
2.4.1. Risk faktörleri.....	11
2.4.2. Miyopi seyiri	16
2.5. Yüksek Miyopi.....	18
2.6. Erişkin-Başlangıçlı Miyopi Ve İlerlemesi	21
2.7. Miyopi İçin Güncel Yönetim Stratejileri	21
2.7.1. Optik tedaviler.....	21
2.7.2. Kontakt lensler	23
2.7.3. Çevresel etmenler ve davranışsal değişiklikler	24
2.7.4. Cerrahi yaklaşımlar	26
2.7.5. Farmakolojik tedavi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34

3.1. Araştırma Gruplarının Belirlenmesi.....	34
3.1.1. Araştırmaya dâhil edilme kriterleri	35
3.1.2. Araştırmadan dışlanma kriterleri.....	35
3.2.1. Veri toplama yöntemi ve klinik değerlendirmeler	36
3.2.2. Miyopi sınıflandırması	37
4. BULGULAR	39
4.1. Sferik Eşdeğer (SE) Değişiminin Değerlendirilmesi	41
4.2. Aksiyel Uzunluk (AU) Değişiminin Değerlendirilmesi	42
4.3. 36 Aylık Süreçte Oftalmolojik Değişimlerin Değerlendirilmesi	43
4.4. Miyopi Derecelerine Göre Gruplar Arası Karşılaştırma Ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi	44
4.5. Subfoveal Koroid Kalınlığı Değişimleri	46
4.6. Gözyaşı Fonksiyon Testleri Değişimleri.....	47
5. TARTIşMA	50
6. SONUÇ	64
7. KAYNAKÇA.....	67
8. EKLER.....	73
8.1. Etik Kurul Onayı	73
8.2. Özgeçmiş.....	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

AK/A.	Akomodasyon – Konverjans/ Akomodasyon Oranı
AU	Aksiyel Uzunluk
D	Diyoptri
DA	Dopamin
EİDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
ETDRS	Erken tedavi diyabetik retinopati çalışması
FDM	Form Deprivasyon Miyopisi
GİB	Göz İçi Basıncı
GWAS	Genom-Wide Association Study
KA	Korneal Astigmatizma
LG	Lens Gücü
LK	Lens Kalınlığı
mm	milimetre
mm Hg	Milimetre Civa
MMP	Matriks Metallo Proteinaz
MR	Muskarinik Reseptör
µm	Mikrometre
ÖKD	Ön Kamara Derinliği
OR	Otorefraktokeratometre
RPE	Retina Pigment Epiteli
SE	Sferik Ekivalans
SFKK	Sub Foveal Koroid Kalınlığı
SPÇ	Skotopik Pupil Çapı
SS-OKT	Swept Source OKT
TBUT	Göz yaşı kırılma zamanı(tear break up time)
VIP	Vazoaktif Intestinal Peptid

ŞEKİLLER

Şekil 1. Miyopi nicel ve nitel sınıflaması

Şekil 2. Gözün refraktif komponentlerinin değişimi

Şekil 3. Miyopinin patofizyolojisi

Şekil 4. Miyopinin risk faktörlerinin hastalığın seyri üzerindeki etkisi

Şekil 5. Patolojik miyopinin tanımı ve sınıflaması yapılmış ve sebep olduğu ikincil hastalıklar



TABLÖLAR

Tablo 1. Tablo Demografik ve Klinik Verilerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 2. Parenteral Miyopi Dağılımı

Tablo 3. Tablo Gruplar Arası Başlangıçtaki Oftalmolojik Ölçüm Verilerinin Karşılaştırması

Tablo 4. Tablo Takip Süresince Gruplar Arasında Sferik Eşdeğer Değişimleri.

Tablo 5. Tablo Takip Süresince Gruplar Arasında Aksiyel Uzunluk Değişimleri

Tablo 6. Tablo Gruplar Arası 36. Ay Oftalmolojik Ölçüm Verilerinin Karşılaştırması

Tablo 7. Tablo Atropin Grubunda Miyopi Derecelerinde Sferik Eşdeğer ve Aksiyel Uzunluktaki Değişiklikler.

Tablo 8. Tablo Kontrol Grubunda Miyopi Derecelerinde Sferik Eşdeğer ve Aksiyel Uzunluktaki Değişiklikler.

Tablo 9. Subfoveal koroid kalınlığı değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 10. Shirmer test değerlerinin zaman içindeki değişimi

Tablo 11. TBUT değerlerinin zaman içerisindeki değişimi

ÖZET

Bu çalışmada, okul çağındaki çocuklarda miyopi progresyonunu yavaşlatmak amacıyla uygulanan %0.01'lik atropin sülfat damla tedavisinin uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Retrospektif olarak planlanan çalışmaya, 6–14 yaş aralığında olan ve en az bir yıllık düzenli takip verisine sahip toplam 126 çocuk (84'ü tedavi, 42'si kontrol grubu) dahil edilmiştir. İzlem süresince her iki grupta da sferik eşdeğer (SE), aksiyel uzunluk (AU), subfoveal koroid kalınlığı (SFKK), çeşitli korneal biyometrik ölçümler (örneğin K ort, K max, lens kalınlığı, ön kamara derinliği, santral kornea kalınlığı) ve gözyaşı fonksiyon testleri (Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı) detaylı olarak değerlendirilmiştir. Üç yıllık izlem sonunda atropin grubunda SE progresyonu ortalama $-1,14$ D iken, kontrol grubunda bu değer $-2,45$ D olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Benzer şekilde, AU artışı da tedavi grubunda anlamlı düzeyde daha düşük olup sırasıyla 0.51 mm ve 0.86 mm olarak ölçülmüştür ($p<0,01$). Miyopi derecesi yükseldikçe SE progresyonunun daha belirgin hale geldiği gözlenmiş, ancak aksiyel uzunluk değişimleri bu eğilimi birebir yansıtmamıştır. Tedavi grubunda SFKK'daki anlamlı artış ($248 \mu\text{m}$ 'den $251.5 \mu\text{m}$ 'ye) atropin tedavisinin olası koroidal etkisini desteklemektedir. Ayrıca parental miyopi prevalansının tedavi grubunda daha yüksek olması (%90,5), ailelerin çocuklarındaki miyopi ile ilgili farkındalığının daha fazla olduğunu ve bu farkındalığın tedaviye uyumu pozitif yönde etkilediğini düşündürmektedir. Öte yandan, her iki grupta da gözyaşı fonksiyonları (Schirmer testi ve TBUT), pupil çapları, kornea eğriliği, lens kalınlığı ve lens gücü gibi ölçümlerde zaman içinde klinik ya da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Pupil çaplarında atropin grubunda minimal düzeyde genişleme izlenmiş olsa da bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve hiçbir olguda fotofobi, görsel konfor bozukluğu gibi klinik düzeyde rahatsızlık bildirilmemiştir. Çalışma süresince atropine bağlı ciddi bir sistemik ya da oküler yan etki de gözlenmemiştir. Bu bulgular, %0.01 atropin tedavisinin miyopinin ilerlemesini yavaşlatmada yalnızca etkili değil, aynı zamanda çocuklarda uzun dönemli kullanım açısından iyi tolere edilen ve güvenli bir farmakolojik seçenek olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Aksiyel uzunluk, atropin, miyopi, sferik eşdeğer, subfoveal koroid kalınlığı

ABSTRACT

In this study, the long-term efficacy and safety of 0.01% atropine sulfate eye drops, administered to slow myopia progression in school-aged children, were evaluated. A total of 126 children (84 in the treatment group, 42 in the control group) aged between 6 and 14 years with at least one year of regular follow-up data were included in this retrospectively planned study. During the follow-up, spherical equivalent (SE), axial length (AL), subfoveal choroidal thickness (SFCT), various corneal biometric parameters (e.g., K mean, K max, lens thickness, anterior chamber depth, central corneal thickness), and tear function tests (Schirmer test and tear break-up time) were comprehensively assessed in both groups. At the end of the three-year follow-up, the mean SE progression was -1.14 D in the atropine group and -2.45 D in the control group, and this difference was statistically significant ($p < 0.01$). Similarly, AL increase was significantly lower in the treatment group (0.51 mm vs. 0.86 mm; $p < 0.01$). While SE progression was more pronounced with increasing baseline myopia, changes in AL did not directly reflect this trend. The significant increase in SFCT in the atropine group (from 248 μm to 251.5 μm) supports a possible choroidal effect of atropine treatment. Furthermore, the higher prevalence of parental myopia in the atropine group (90.5%) suggests that families with greater awareness of myopia may have been more compliant with the treatment. Meanwhile, no clinically or statistically significant differences were observed over time between the groups in tear function tests (Schirmer and TBUT), pupil diameters, corneal curvature, lens thickness, or lens power. Although a slight increase in pupil diameter was noted in the atropine group, it was not statistically significant and did not cause any clinical symptoms such as photophobia or visual discomfort in any patient. No serious ocular or systemic side effects related to atropine were observed during the study. These findings indicate that 0.01% atropine therapy is not only effective in slowing myopia progression but also well tolerated and safe for long-term use in children.

Key words: Axial length, atropine, myopia, spherical equivalent, subfoveal choroidal thickness

1. GİRİŞ

1.1. Giriş Amaç

Miyopi, dünya genelinde en yaygın görülen kırma kusurlarından biridir ve görme kaybının başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Son yıllarda, miyopinin prevalansındaki artış, hem bireysel hem de toplumsal sağlık açısından önemli bir endişe kaynağı haline gelmiştir. Miyopi tedavisinde kullanılan geleneksel yöntemler, gözlük, kontakt lens ve cerrahi müdahaleleri içermekte olup, bu yöntemler genellikle miyopinin ilerlemesini engellemeye yönelik sınırlı etkilere sahiptir. Bununla birlikte, son yıllarda, miyopi ilerlemesinin yavaşlatılması veya durdurulması amacıyla farmakolojik tedavi seçenekleri daha fazla ilgi görmeye başlamıştır (1).

Topikal atropin, miyopi tedavisinde kullanılan en umut verici farmakolojik ajanlardan biri olarak öne çıkmaktadır. Atropin, muskarinik reseptörleri bloke ederek gözdeki akomodasyon kapasitesini engeller ve miyopi ilerlemesini yavaşlatabilir. Ancak, yüksek konsantrasyonlardaki atropin tedavisi, yan etkilerinin yüksek olması nedeniyle pratikte sınırlıdır. Bu sebeple, düşük konsantrasyonlu atropin, özellikle %0,01'lik formülasyonu, son yıllarda miyopi tedavisinde daha sık araştırılmakta ve düşük yan etki profili ile dikkat çekmektedir (1-4).

Literatürde, %0,01'lik topikal atropin çözeltisinin miyopinin ilerlemesini engelleme üzerine yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, bu tedavi yönteminin oküler etkileri konusunda fazla veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, %0,01'lik konsantrasyonlu atropinin oküler etkilerini değerlendiren çalışmalar, tedavinin etkinliğini ve güvenliğini anlamada kritik bir rol oynamaktadır (4).

Bu çalışma ile %0.01 konsantrasyonundaki topikal atropin dozunun oküler biyometrik yapılar, gözyaşı fonksiyon testleri ve subfoveal koroid kalınlığı üzerindeki etkilerini sistematik biçimde değerlendirerek tedavinin miyopi ilerlemesi üzerindeki ve oküler parametreler üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık. Özellikle ülkemizde, atropin tedavisi ile subfoveal koroid kalınlığı arasındaki ilişkiyi ele alan ilk çalışma olması yönüyle özgünlük taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Miyop Tanımı ve Epidemiyolojisi

Miyopi, 1604'ten itibaren Johannes Kepler'in çalışmaları ile bilimsel araştırma konusu, Aristoteles döneminden itibaren ise felsefenin tartışma konusudur. Geçtiğimiz yüzyıllar boyu miyopi çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. Şuan geçerli olan tanım Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) mevcut Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD-10)'da yaptığı tanımlamadır.

Miyopinin tanımı: Miyopi, gözün optik eksenine paralel olarak göz içine giren ışınların, akomodasyon rahatladığında, retinanın önünde bir odakta birleşmesi ile oluşan kırma kusurudur. Bu, aşırı eğimli bir korneadan veya göz küresinin ön-arka uzuluğunun fazla olmasından kaynaklanır. Aynı zamanda yakın görüşlülük olarak da adlandırılır.

Miyopi tanımlamasında mevcut olduğu gibi sınıflandırmada da kavram karışıklığı görülmektedir. Yapılan sınıflandırmaları etyolojiye göre, başlangıç yaşına göre, ilerleme özelliklerine göre, şiddetine göre ve eşlik eden göz yapısındaki değişiklere göre olarak özetleyebiliriz. Bu kadar farklı çeşitteki sınıflama kavram karışıklığına yol açtığı için 2018 yılında Uluslararası Miyopi Enstitüsü (IMI) miyopiyi nitel ve nicel olarak tanımlamış ve aksiyel miyopi, refraktif miyopi ve sekonder miyopi olarak nitel tanımlar adı altında ve düşük, yüksek ve pre-miyop olarak nicel tanımlar adı altında ikiye ayırarak sınıflandırılmasını önermiştir (1,2).

Terim	Tanım
Nitel Tanımlar	
Miyopi	Göze optik eksene paralel giren ışık ışınlarının, oküler akomodasyon gevşediğinde retinanın önünde odaklandığı bir refraktif hatadır. Bu genellikle göz küresinin önden arkaya çok uzun olmasından kaynaklanır, ancak aşırı kavisli bir kornea ve/veya optik gücü

	artmış bir lensten kaynaklanabilir. Ayrıca yakıngörüşlülük olarak da adlandırılır.
Aksiyel Miyopi	Esas olarak normalden daha fazla aksiyel uzunluktan kaynaklanan miyopik refraktif durum.
Refraktif Miyopi	Gözün görüntü oluşturan yapıların (kornea ve lensin) yapısında veya konumunda meydana gelen değişikliklerin sebep olduğu miyopik refraktif durum.
Sekonder Miyopi	Miyopik refraktif duruma sebep olan ve miyopi gelişimi için bilinen bir nüfus risk faktörü olmayan, tek, spesifik bir nedenin (örneğin ilaç, korneal hastalık veya sistemik klinik sendrom) tanımlanabildiği durumdur.
Nicel Tanımlar	
Miyopi	Göz akomodasyonu gevşediğinde, bir gözün sferik eşdeğer refraktif hatasının $\leq -0,50$ D olduğu durum.
Düşük Miyopi	Bir gözün sferik eşdeğer refraktif hatasının ,oküler akomodasyon gevşediğinde, $\leq -0,50$ ve $> -6,00$ D olduğu durum.
Yüksek Miyopi	Göz akomodasyonu gevşediğinde, bir gözün sferik eşdeğer refraktif hatasının ≤ -6.00 D olduğu bir durum.
Pre-miyopi	Çocuklarda sferik eşdeğer $\leq +0,75$ D ve $> -0,50$ D ise bazal refraksiyon, yaş ve diğer ölçülebilir risk faktörleri ile beraber değerlendirildiğinde miyopinin gelecekte

	gelişmesi riski yüksek ise , önleyici müdahaleler değerlendirilmelidir.
--	---

Şekil 1. Miyopi nicel ve nitel sınıflaması yapılmıştır. (*Flitcroft DI, Et Al. IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019 Feb 28;60(3):M20-M30*)

Miyopide genellikle tek ve kesin bir etyoloji tanımlanamaz. Ancak nitel olarak aksiyel ve refraktif şeklinde sınıflandırılabilir. Aksiyel miyopide temel sebep göz ön-arka uzunluğunun fazla olmasıdır. Refraktif miyopide ise gözün kırıcı unsurlarındaki yapısal değişiklikler sebebi ile gözün kırıcılığının artması ön plandadır. Mevcut klinik ve hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda temel olarak takip edilen ve birbiri ile ilişki içerisinde olan aksiyel uzunluk ve refraksiyondur. Bu sebeple bu sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Bu durumların dışında bazı nadir durumlarda miyopiye kesin ve tek etyoloji sebep olabilir. Kesin etyolojinin bulunduğu miyopik refraktif durumlar sekonder miyopi olarak sınıflandırılmıştır. Buna örnek olarak glokom, mendelian kalıtımla aktarılan sendromik miyopiler, korneanın veya lensin yapısal anomalileri (keratokonus, mikrosferofaki) ve ilaçların sebep olduğu miyopiler örnek gösterilebilir. Sekonder miyopi aksiyel veya refraktif olabilir (1).

Miyopide nicel olarak sınıflandırmaya; yapılan çalışmalar ve miyopinin eşlik edebileceği gözdeki yapısal değişiklikleri ve hastalığın şiddetini anlamak için ihtiyaç duyulmuştur. Buna rağmen WHO'un raporunda "şu anda miyopi veya yüksek miyopi için uluslararası olarak kabul edilmiş bir eşik olmadığı" belirtildi. WHO raporunda, ≤ -5.00 D'nin yüksek miyopi eşiği olarak seçildiğini, çünkü -5.00 D'de düzeltilmemiş miyopinin 6/172'lik tahmini uzak görme keskinliği verdiğini, bunun da körlük eşiğini (daha iyi gözde $<3/60$) karşıladığını belirtmektedir. WHO yüksek miyopi eşiğini düzeltilmemiş görme keskinliğini temel alarak belirlemiştir. Fakat IMI 2018 yılında yapılan yayında önlenebilir körlüğün hızlı değerlendirilmesi ihtiyacı sebebi ile yukarıdaki nicel sınıflamayı önerdi. Bu sınıflamada refraktif kusurun $\leq -0,50$ D olması durumu miyop olarak tanımlanırken; $\leq -0,50$ ve $> -6,00$ D arası refraktif kırma kusuru düşük miyopi; ≤ -6.00 D kırma kusuru yüksek miyopi olarak belirlenmiştir. Bu sınıflama düzeltilemeyen görme kaybı riski göz temel alınarak yapılmıştır. Fakat

miyopinin eşlik ettiği oküler yapısal patolojilerin insidansının düşük miyopili hastalarda da arttığı unutulmamalıdır. Ayrıca bu sınıflamada pre-miyopi kavramına yer verilmiştir. Miyopi başlangıcından itibaren ilerleyen değişken bir refraktif kusurdur. Şuan yapılan myopi çalışmalarının temel amacı ilerlemeyi yavaşlatmakken, miyopiyi önlemek gündeme gelmiştir. Bu sebeple bu sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Etnik Köken Ve Refraktif Hatasının Ortak Longitudinal Değerlendirilmesi (CLEERE) çalışması gibi uzun gözlemsel çalışmalar, miyop olan gözlerin başlangıçtan birkaç yıl önce aksiyel uzama hızındaki artışı göstermiştir. Tam eşik değer yaşla birlikte değişmektedir. IMI eşik değerleri 6 yaşında $< +0,75$ D, 7 ila 8 yaşlarında $\leq +0,50$ D, 9 ila 10 yaşlarında $\leq +0,25$ D ve 11 yaşında ≤ 0 D olarak belirlemiştir. Buna ek olarak miyopik ebeveyn, paranteral eğitim seviyesi, çevresel risk faktörleri, aksiyel uzunluktaki değişim hızı, refraksiyon değişim hızı, genomik risk skorunda miyopi riskini arttıran durumlardır. Literatürde cinsiyet, görme keskinliği, yükseklik, ön kamara derinliği, lens kalınlığı, vitreus kamara derinliği, kornea eğriligi gibi etkenlerin de miyopi başlangıcını tahmin etmek için kullanılabileceği bildirilmiştir. Gelecekte bu sınıfın önleyici tedavilere rehberlik etmek için geliştirilmesi bekleniyor (1).

2.2. Emetropizasyon, Gözün Refraktif Gelişimi ve Miyopinin Patofizyolojisi

Her canlıda doğumdan sonra göz gelişir ve refraktif durumda bu gelişimle değişir. Doğum sonrası gözün gelişmesi ve miyopinin gelişim mekanizmaları hayvan modelleri kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarla açıklanmıştır.

Emetropizasyon, doğumdan sonra görüntüyü retina odaklayamayan gözün optik gücünü aksiyel uzunluğa göre değiştirerek gözün uzağa odaklanmasını ve görüntünün retina üzerinde oluşmasını sağlayan gelişimsel süreçtir (2,3).

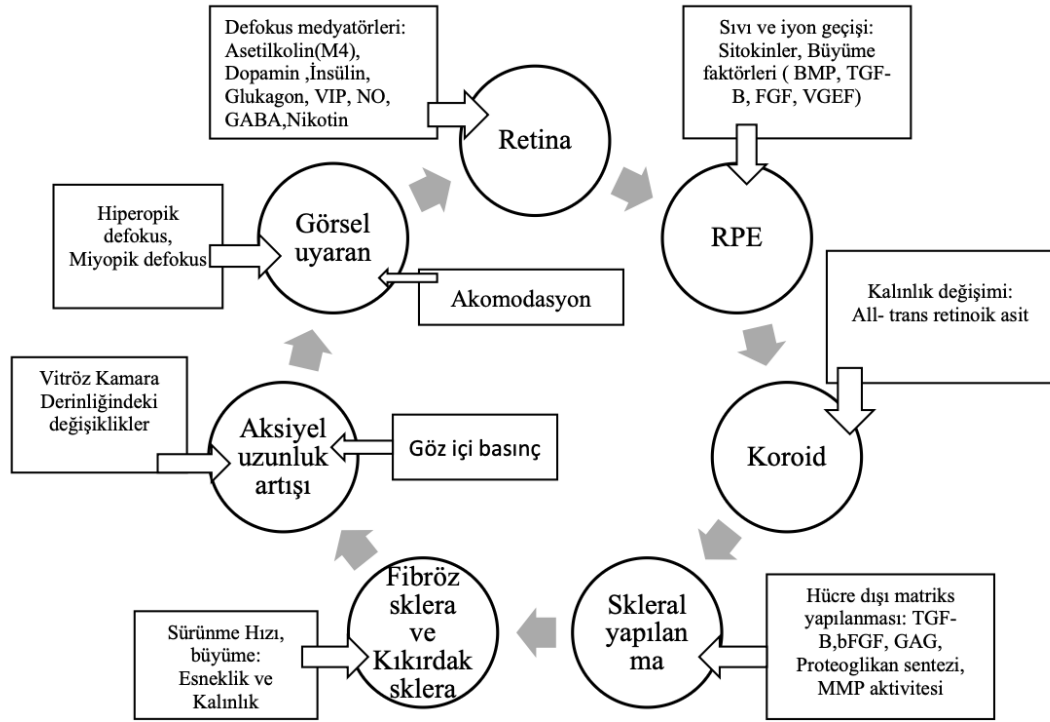
İnsanda da doğumdan itibaren göz gelişimi başlar ve emetropizasyon gerçekleşir. Yaşamın ilk 6 ayında, yenidoğanlar ortalama 2,00 diyoptri (D) ($\pm$ SD 2,75 D) düşük hipermetropik kırma kusuruna sahiptir, gözün aksiyel uzunluğu ise ortalama 17,3 mm'dir. 0-18 ay arası hızlı postnatal büyüme dönemi olarak adlandırılır, hipermetropide azalma görülür ve aksiyel uzunluk ortalama 4,3 mm artar. 2-5 yaş arası

hipermetropide azalma devam eder ve aksiyel uzunluk 1,1 mm artar. 4 yaşına gelindiğinde, göz küresi yetişkin boyutlarının %85'ine ulaşır (3,4).

5- 7 yaşta genellikle düşük hipermetropik aralıkta (0.00- 2,00 D arası) sferik eşdeğer görülür ve emetropizasyon tamamlanır. Daha sonra ergenlik ve yetişkinlik yılları boyunca bu seviyede devam etmesi beklenir. Fakat bazı kişilerde, tam olarak anlaşılmayan mekanizmalarla, gözde kırma kusurları oluşur. (2,3)5-13 yaş arası aksiyel uzunluk ortalama 1,3 mm artar ve erişkin aksiyel uzunluk olan 24 mm'ye ulaşılır (2,4).

GÖZÜN REFRAKTİF KOMPONENTLERİNİN DEĞİŞİMİ			
Yaş grupları	Keratometri (D)	Lens gücü (D)	Aksiyel uzunluk(mm)
30-35 hf.	53.6	43.5	15.1
39-41 hf.	51.2	34.4	16.8
0-1	45.2	27.7	19.2
2-3	44.1	23.0	21.4
6-7	43.4	18.7	22.9
20-36	43.5	18.8	23.6

Şekil 2. Gözün refraktif komponentlerinin değişimi gösterilmiştir. (Gordon RA, Donzis PB. *Refractive development of human eye. Arc Ophthalmol.* 1985 Jun;103(6):785-9.)



Şekil 3. Miyopinin patofizyolojisi açıklanmıştır. (Troilo D, Et Al. IMI - Report on Experimental Models of Emmetropization and Myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019 Feb 28;60(3):M31-M88.)

Hayvan modelleri üzerinde yapılan araştırmalar ile, doğum sonrası göz gelişiminde görmenin etkisi, emmetropizasyon mekanizmaları ve kırılma hatalarının gelişimi aydınlatılmıştır. Bu çalışmalarda, makak ve marmoset maymunları, kobaylar, fareler, tavuklar ve balıklar gibi modeller kullanılmıştır. Bu türler filo genetik olarak geniş bir çeşitliliğe sahip olsa da kamara tipi gözlere sahip oldukları için görme işlevi ile yönlendirilen göz gelişimi mevcuttur.

Hayvan modellerinde görsel uyarı ve görme işlevinin göz gelişimi üzerindeki etkisi görülmüş ve retinanın lokal olarak göz gelişimine etki ettiği keşfedilmiştir. Németh ve arkadaşları miyopi mekanizmaları ve ilişkilerini yukardaki Şekil 3.'te özetlemiştir.

Retina; modellerde odak dışına düşen görüntülerin moleküler sinyal yollarını etkilediği ve retina pigment epiteli ve koroid tabakalarındaki değişiklikler aracılığıyla

skleradaki yapısal değişikliklere sebep olduğu gözlemlenmiştir. Görsel deprivasyonun ve odak dışı uyarıların retinadaki gen ekspresyonunu değiştirdiği ve buna bağlı olarak retinal progenitörlerin artışına neden olarak nörogeneze ve retinanın büyümesine yol açtığı gösterilmiştir.

Retina Pigment Epiteli (RPE) de miyopinin gelişimi sırasında belirgin morfolojik değişiklikler ve yüzey alanında bir artış görülür. Bu duruma ek olarak koroid ve retina arasında bariyer görevi gören RPE’de sıvı dinamiklerinde ve bazal laminasında değişiklik görüldüğü bildirilmiştir. Fakat mekanizması tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu durumun koroidal kalınlık değişikliklerine sebep olabileceği düşünülmüştür. Miyopik modellerde subretinal boşluk ve vitreusdaki iyonik seviyelerdeki değişikliklerin de RPE değişikliklerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (3, 4).

Miyopik modellerde miyopik defokusun koroidal kalınlıkta artışa neden olduğu ve hipermetropik defokusun ise koroidal incelmeye neden olduğu gözlemlendi. Daha sonra ultrasonun kullanılması ile koroidal miyopik defokusun sebep olduğu erken dönemdeki kalınlık artışı gösterildi. Geç dönemde ise, koroid kalınlığının, globun değişen boyutuyla uyumlu olarak normale döndüğü görüldü. Yapılan çalışmalarda koroid kalınlığı cevabının görsel sinyallere göre değişken olduğu görülmüş ve sklera üzerinde de aynı şekilde etki ettiği düşünülmüştür (3).

Civcivlerde, miyopik defokus bağlı koroidal kalınlıktaki artışın sebebi koroidal stromadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Stromadaki, insanlarda da mevcut olan, a-aktin pozitif düz kas hücreleri aktivasyonu ve koroidal geçirgenlik değişikliklerinin bu artışa sebep olduğu düşünülmektedir (3).

Skleranın yapısı, göz gelişip büyürken değişikliklere uğrar. Sıkı bir bağ dokusundan oluşan skleranın myopik gözlerde biyomekanik özelliklerini zayıfladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda ECM’de azalma, skleral incelme miyop hastalarda görülen değişikliklerdendir (3).

Litratürde bahsedilen mevcut miyopi mekanizmalarını özetlemek gerekirse periferik retinal defokus, akomodasyon, yüksek-sıralı aberasyon, sirkadyan ritim, maruz kalınan ışık şiddeti ve spektrumu, retinal off yolakları gösterilen sebepler arasındadır. Ayrıca dopamin, retinoik asit, nitrik oksit gibi birçok biyokimyasal maddenin de etkisinin olduğu düşünülmektedir (5).

2.3. Miyopinin Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Ekim 2019'da yayınlanan Dünya Görme Raporu'nda alıntılanan Holden ve ark. yaptığı çalışmada 2030'da prevalansın 3361 milyon olması bekleniyor. Yüksek miyop kişi sayısının da 2030'da 516 milyon olması bekleniyor. Liang ve ark. 2024'te yaptığı çalışmada ise 2050 yılında miyopi prevalansının 740 milyonu aşması bekleniyor. Yapılan tahminler ve miyopi prevalansındaki artış göz önüne alındığında mevcut miyopi engelleyici ve yavaşlatıcı tedavilerin etkinliği sorgulanmaktadır. Bu hızlı artış aynı zamanda başlangıcı engelleyen önlemlerin tartışılmasına da yol açmıştır. Artan prevalansa bağlı olarak, patolojik miyopinin dünya çapında geri döndürülemez görme bozukluğunun ve körlüğün en yaygın nedeni haline gelmesi öngörülmüştür. 2050 yılında miyopinin tahmini prevalansları Asya'da nüfusun %65'i, Batı Avrupa'da %56'sı, Orta Avrupa'da %54'ü ve Doğu Avrupa'da %50'sidir (5,6).

Dünya üzerinde prevalansın en yüksek olduğu yerler Doğu Asya ve Asya-Pasifik bölgesidir. Afrika ve Güney Amerika'daki çocuklarda ise oldukça düşüktür, %10 olarak bildirilmiştir (5).

2.4. Miyopinin Risk Faktörleri ve Seyiri

2.4.1. Risk faktörleri

Miyopi başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Fakat yapılan çalışmalarla miyopi ile ilişkili birçok risk faktörü gösterilmiş olsa da bu konuda prognozu tahmin etmeye yardımcı ve ilerlemeyi durdurmaya yönelik tedavi kararı aldırان klinik model yoktur. McMonnies et al literatürü taramış ve bildirilen risk faktörlerini sistematize etmeye çalışmıştır (7,8).

	İyi Seyir (prognoz)	Kötü Seyir
Okul Öncesi Refraksiyon	Hipermetropi	Emetropi veya Miyopi

Yakında Forya (Gizli Şaşılık)	Ekzoforya	Ezoforya
Pozitif Relatif Akomodasyon (PRA)	Düşük değil	Negatif relatif akomodasyona göre düşük
Miyopi Başlangıç Yaşı	11 yaş üstü	9 yaş altı
Dışarıda Geçirilen Süre	Yüksek düzeyde	Düşük düzeyde
Kitap Okuma Süresi	Aşırı değil	Aşırı (çok okuyan)
Bilgisayar/Oyun Süresi	Düşük	Yüksek
Elektronik El Cihazları Kullanımı	Düşük	Yüksek
Alışılmış Okuma Pozisyonu	En az Harmon mesafesi kadar	Harmon mesafesinden daha yakın
Ev ödevi süresi	Düşük	Yüksek
Özel Ders	Yok	Var
Ebeveyn miyopisi	Yok	En az biri
Parantral aksiyel uzunluk	25mm den küçük	30 mm den büyük
Miyopik dejenerasyon	Yok	Var
Miyop kardeş	Yok	En az biri
Ebeveyn Üniversite Eğitimi	Yok	En az biri
“Profesyonel” Meslek Sahibi Ebeveyn	Yok	En az biri
Oküler alerji	Kaşımaya yok	Sık kaşıma
Göz Ovalama	Aşırı değil	Sık ve kuvvetli
Uyuma pozisyonu	Yüzüstü asla	Sık yüzüstü

Şekil 4. Miyopinin risk faktörlerinin hastalığın seyri üzerindeki etkisi açıklanmıştır. (McMonnies CW. *Clinical prediction of the need for interventions for the control of myopia. Clin Exp Optom.* 2015 Nov;98(6):518-26.)

2.4.1.1. Miyopi başlangıcı için risk faktörleri

Genetik ve kişisel özellikler: Miyopinin kalıtsal özelliği literatürde 0.11- 0.98 arasında değişkenlik gösterdiği hesaplanmıştır. Bazı etnik gruplarda bu rakam daha yüksek görülebilmektedir. (Finlandiyalı kadın ikizler vb.) Yapılan Genom Çapında İlişki Çalışması (GWAS) miyopi ile ilişkili 150 gen lokusu bildirmiş. Ve bu lokusların çalışmalar arası tutarlılığı yüksek bulunmuştur. Bu lokusların çok çeşitli etki mekanizmaları ve ekspresyon lokasyonları olduğu gözlemlenmiştir. Genlerin mekanizmaları incelendiğinde ışığın uyardığı retina-sklera iletim yollarının varlığı gözlemlenmiştir. Bulunan lokuslar ise bu yolda sinaptik iletim, hücre adezyonu kalsiyum kanal ve katyon kanal aktiviteleri ve plazma membran fonksiyonu gibi fonksiyonlarda görev aldıkları belirtilmiştir. Fakat belirlenen lokuslar prevalansın düşük bir yüzdesini açıklamıştır. GWAS ve İkiz Çalışmaları ile miyopi prevalansındaki bu tutarsızlık ‘kayıp kalıtım’ veya ‘kalıtsal boşluk’ olarak adlandırılmıştır (5,7,8).

Genetik ve fenotip arasındaki bu farklılık Fan et al. tarafından çevresel etmenlerin gen ekspresyonu üzerindeki etkisi ile açıklanmıştır. Bu çalışmada 39 tanımlanmış gen lokusu incelenmiş ve 5 inin yakın çalışma ile ekspresyonunun etkilendiği gözlenmiş fakat dışarda geçirilen zaman artışı ile gen lokuslarının etkileşimi olmamıştır (7).

Miyopinin kalıtsal geçişi değişkenlik gösterse de genellikle yüksek risk ile ilişkilidir. Monogenik ve poligenik risk skorlarına göre yüksek genetik risk düşük genetik riske göre 40 kata kadar daha fazla miyopi riskini arttırabilir.

Sekonder miyopi de ise daha çok Mendelian kalıtım söz konusudur. Daha nadir görülmekle beraber genç miyop hastada ya da klinik olarak akılda tutulmalı ve gerekli görülen hastalar değerlendirilmelidir. Marfan sendromu, Stickler sendromu ve Donnai-Barrow sendromu örnek olarak gösterilebilir.

Etnik açıdan incelenecek olursa genetik miyopik yatkınlık açısından farklı etnik kökenler arasında büyük bir farklılık gösteren kaynak mevcut değildir (5).

Klinikte genetik açıdan en çok kullanılan faktör ise miyop ebeveyndir. Literatürde miyopik anne-babanın miyopi riskini arttırdığını gösteren birçok çalışma vardır. Aynı zamanda miyop ebeveyn sayısı ve ebeveyndeki miyopi şiddetinin de risk oranını arttırdığı görülmüştür. Çin’de yapılan bir çalışmada yakın maruziyeti ve miyop

anne ve babası olan çocuklarda yakın maruziyeti olmayan ve ebeveyn miyopisi olmayan çocuklara göre 26 kat daha fazla miyopi riski olduğu gösterilmiştir. Fakat ebeveyn miyopisi ile çevresel etmenler ve gen ekspresyonu da ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda hızla artan miyopi insidansına bakılacak olursa yeni miyop olan çocuklarda anne babasında miyopi olmayanların sayısı olanlardan fazla olmalıdır.

Literatürde 9 yaşından sonra kız cinsiyette birçok etnik grupta (beyazlarda, doğu asyada vb.) prevalansın fazla olduğu gösterilmiş olsa da mekanizması çevresel veya genetik olarak tam açıklanamamıştır (7,8).

Literatürde yüksek IQ (zeka katsayısı), yüksek verbal ve non-verbal kognitif fonksiyonları miyopi için risk faktörü olarak gösterilmiştir.

Çevresel faktörler: Literatürde gösterilen birçok çevresel faktörden miyopi ile ilişkili en önemli ikisi yakın maruziyet ve dışarda geçirilen zamandır. Bunlardan dışarda geçirilen zamanın miyopi başlangıcını önleyici ve ilerlemesini durdurucu olduğu gösterilmiş olsa da etki mekanizması açıklanamamıştır. Artan kromatisite ve yüksek ışık miktarı muhtemel sebepler arasında gösterilmiştir. Dışarda geçirilen zaman; miyopi başlangıcını engelleyici ve ilerlemesini yavaşlatıcı etkisinin gösterilmesinin ardından miyopinin durdurucu ve önleyici tedavisindeki yerini almıştır (7).

İkinci en çok bahsedilen etken ise yakın maruziyettir. Yakın maruziyeti nicel olarak tanımlamak çok mümkün olmasa da literatürde; eğitim seviyesi, aralıksız çalışma zamanı, istekli kitap okuma süresi, haftada okunan kitap miktarı, okuma ve yakın işlere ayrılan zaman, kapalı ortamda geçirilen çalışma zamanı, kısa okuma mesafesi, yakında yapılan iş mesafesi, ekran maruziyeti vb. olarak tanımlanmıştır. Huang et al. yaptıkları çalışmada haftalık artan her diyoptri-saat yakın mesafe işin miyopi oranını %2 arttırdığı göstermişlerdir. Bu sonucu destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Çin’de yapılan bir çalışma da ise 20 cm’den daha kısa mesafe çalışma risk faktörü olarak bildirilmiştir (5,7,8).

Németh ve ark. 2050 yılında beklenen yüksek prevalans tahmininin tüm yaş gruplarında artış olarak bekleneceğini ve buna bağlı olarak geç başlangıçlı miyopik bireylerin prevalansının artacağını belirtip bunu son 10-20 yılda değişen yaşam şartları ve artan yakın maruziyetin sonucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Covid-19 pandemisi, çalışma şartlarının değişimi ile kapalı alanda geçirilen zamandaki artış,

teknolojinin gelişmesi ve dijitalizasyon ile ekran başında geçirilen zamanın artması bu değişikliklere örnek olarak gösterilebilir (7).

Etnik kökenler arası görülen yüksek prevalans farkı ise daha çok çevresel etmenlerle açıklanmıştır. Farklı bölgelerde yaşayan aynı etnik kökenden gelen çocuklardaki prevalansın farklı olarak gözlemlenmesi de bu hipotezi destekler niteliktedir (5).

Kırsal bölgelerde ve şehirlerde yaşamının da miyopi insidansını etkilediği görülmüştür. Şehirlerde yaşayan çocuklarda %2.6 oranında fazla oranda miyopi olduğu gösterilmiştir. Ülkeler arasında da miyopi insidan ve prevalansında çeşitlilik mevcuttur. (İngiltere, Singapur ve Avusturalya’da yüksek Hindistan ve Nepal’de düşük) Ayrıca popülasyon yoğunluğu, ev büyüklüğü, yaşantı stili aksiyel uzunlukla anlamlı olarak ilişkili gözlenmiştir. Bu faktörlere yakın maruziyet, dışarda geçirilen zaman ve eğitim seviyesinin etki ettiği savunulabilir (7).

Almanya ve İngiltere’de yapılan çalışmalarda ise yüksek akademik eğitim miyopi için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Refraktif Hata ve Miyopi Konsorsiyumu (CREAM) çalışmaları ise eğitim alınan sene sayısının ve yakın maruziyetin sebep olduğu risk oranının genetik faktörlerden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan bir çalışmada Kafkas etnik kökeninden hastalarda boydaki artış emetropi ile ilişkili bulunurken, Japonya’da yapılan başka bir çalışmada miyopik hastalarda vücut kitle indeksi miyopik olmayanlara göre daha az bulunmuştur.

Prematurite ve düşük doğum ağırlığı öyküsü olan çocuklarda da miyopi riski fazla olarak bildirilmiştir. Yaz ve bahar aylarında doğan çocuklarda da miyopi kış ayında doğanlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Ailelerin ilk çocuklarında da ilk olarak doğmayan çocuklara göre daha yüksek oranda miyopi gözlemlenmiştir (5).

Boy, kilo, vücut kitle indeksi, prenatal öykü, doğduğu mevsim, zeka seviyesi, sosyoekonomik statü gibi birçok faktör de miyopi ile ilişkili olarak bildirilmiştir.

Binoküler görme: Miyop hastalarda miyopinin başlangıcından önce akomodasyon-konvejans/akomodasyon oranının arttığı gözlemlenmiştir. Mutti et al. miyopi başlangıcından yaklaşık 4 sene önce bu oranın arttığını ve tanı anına kadar atışın devam ettiğini gözlemlemiştir. Akomodasyon gecikmesi de miyoplarda olmayanlara göre miyoplarda daha sık görülür. Akomodasyon gecikmesinin hiperopik defokusa sebep olarak miyopi başlangıcına sebep olabileceği düşünülmüştür. Fakat bu

gecikme sadece miyopi başlangıcından sonra görülmüştür ve progresyonu etkilemediği gözlemlenmiştir. Mevcut literatür çalışmaları ile risk analizine belirgin katkısı yoktur (7).

2.4.1.2. Miyopi ilerlemesi için risk faktörleri

Genetik ve kişisel özellikler: Başlangıç yaşının küçük olması ve sferik eşdeğerin yüksek olması miyopi ilerleme riskini attırdığı bildirilmiştir. Etnik gruplarla yapılan çalışmalarda ise çalışmalar arası farklılıklar mevcuttur. Fakat farklı coğrafyalarda yaşayan aynı etnik kökene ait çocuklarda miyopi ilerleme hızı farklı olarak gözlenmiştir. Bu duruma çevresel etkenlerin sebep olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda miyopik ebeveyn sayısı yüksek miyopi ile ilişkili olarak bildirilmiştir (8).

Çevresel faktörler: Dışarıda geçirilen zamanın miyopi ilerlemesini yavaşlatmaya etkisi olmadığını gösteren çalışmalar mevcut olsa da etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Mevsimsel olarak miyopi ilerleme hızının değişmesini dışarıda geçirilen zamanın koruyucu etkisi ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur. Yakın maruziyetin de miyopi ilerleme hızını arttırdığı bildirilmiştir. Şehirde oturma, artan eğitim seviyesi gibi başlangıca etki eden birçok faktörün ilerleme hızını da arttırdığı gözlemlenmiştir (7,8).

Binoküler görme: Miyopi öncesinde ve başlangıcında akomodasyon-konverjans/akomodasyon oranının arttığı ve akomodatif gecikme görüldüğü bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda akomodasyon-konverjans/akomodasyon oranı fazla olan ve akomodatif gecikmesi uzun olan hastalarda miyopi ilerleme hızının da olmayanlara göre fazla olduğu gözlemlenmiştir (7).

2.4.2. Miyopi seyiri

2.4.2.1. Miyopi başlangıcı

Miyopi prevalansının görece yüksek olduğu ülkelerde dahi 6 yaşından küçük çocuklarda miyop prevalansı %5'den azdır. Gene de %10'u geçen istisnai

popölasyonlar bildirilmiştir. Fakat son yıllarda miyopi insidansında görölün hızlı artışla beraber bu grupta da prevalansta artışlar gözlemlenmiştir.

6 yaşından sonra miyopi insidansı dramatik olarak artar. 2000 yılında Holden at al. miyopi prevalansının büyük oranının 10-39 yaş arasını kapsadığını bildirmiştir. Avrupada yapılmış başka bir çalışmada ise 20-29 yaş arası prevalansın 55-59 yaş arası hastaların prevalansının yaklaşık iki katı olduğu gösterilmiştir. Literatürde bu durum ilkokul ve eğitim hayatının başlaması ile ilişkilendirilmiştir. Etnik olarak farklı gruplarda 6 yaş sonrası insidansta artış olduğu bildirilmiştir. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda ise miyopi prevalansında 20li yaş ve 80li yaşlar olmak üzere bimodal patern görölmüştür. 80li yaşlardaki artış ise nükleer skleroza bağıli miyopi gelişimi olarak açıklanmıştır (5).

Literatürde yapılan takiplerde miyopi ilerlemesinin çocukların yaklaşık yarısının (%48) 15 yaşında durduğu, 18 yaşında %88'inde, 21 yaşında %90'ında, 24 yaşında ise yüksek miyopisi olanlar hariç tamamına yakın ilerlemenin durduğu gözlemlenmiştir (5,7).

Etnik köken açısından değeriendirilicek olursa miyopi insidans ve prevalansı güney asya, afrika ve hispaniklerde düşük olarak bildirilmişken, Güney-Doğu Asyalılar'da, Afrika dışında yaşayan siyahilerde, Ortadoğu Ve Kuzey Afrika'da görece yüksek bulunmuş fakat Doğu Asya'ya göre çok daha düşük olarak görülür.

Miyopi başlangıcı üzerine yapılan hayvan modelleri ve klinik çalışmalarda miyopi başlangıcını aksiyel uzunluk ve refraktif durum gibi faktörlerle önceden tahmin edilebileceğı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda aksiyel uzunluk değışiminin başlangıçtan 4 sene kadar önce başlayabileceğı gösterilmiş ve miyopi öncesi görölün değışikliklerin etnik kökenden etkilenmediğı gözlemlenmiştir. Zadnik et al. ve Zhang et al. yaptığı modellerle miyopi başlangıcını önceden refraktif hata ve biyometrik verilerle tahmin edilebileceğı gösterilmiştir (7).

2.4.2.2. Miyopi ilerlemesi

Literatürde miyopinin ilerlemesi ile ilgili insidansı, prevalansı ve başlangıcına göre daha az çalışma mevcuttur. Halbuki miyopi ilerlemesi ile artan oranda gözde

görülen yapısal değişikliklerin takibi ve ilerleme hızını yavaşlatıcı tedaviler için karar aşamasında ilerleme hızı ve özelliklerinin değerlendirilmesi önemlidir.

Literatürdeki mevcut çalışmalar yaşı artması ile progresyon hızının yavaşladığını göstermişlerdir etnik gruplar arasında belirleyici fark görünmemektedir. IMI'in 2018 yılında yayınladığı makalede literatüre göre hızlı ilerleme genç yaşlarda görülmektedir. -0.50 ile -1.00 D/yıl arası ilerleme 6-9 yaşlarında;-0.35 ile -0.75D/yıl arası ilerleme 10 yaşından büyük çocuklarda olarak bildirilmiştir (7,8)

2.5. Yüksek Miyopi

Tanım ve sınıflamada da bahsedildiği gibi yüksek miyopi için WHO'ya göre uluslararası kabul edilmiş eşikdeğer bulunmamakla beraber gene WHO'nun raporunda ≤ -5.00 D'nin yüksek miyopi eşiği olarak kabul edilmiş. Ve bu seçim, -5.00 D'de düzeltilmemiş görme keskinliğinin körlük eşiğini karşıladığını belirtmektedir. Bu seçimde yüksek miyopinin eşlik ettiği gözün yapısal değişiklikleri göz önüne alınmadığı için 2018 yılında IMI yüksek miyopi eşik değerini ≤ -6.00 D olarak önermiştir. Aynı raporda IMI yüksek miyopinin eşlik ettiği yapısal değişiklikleri sınıflandırmıştır. Miyopi insidans, prevelansının ve buna bağlı olarak yüksek miyopi prevelansının son yıllardaki anlamlı yükselişi ile halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu durum miyopiye bağlı yapısal komplikasyonların yönetilmesi ve taranması açısından yüksek miyopinin eşlik ettiği yapısal değişiklikleri sınıflandırma ihtiyacına sebep olmuştur (1,7).

Yüksek miyopinin eşlik ettiği yapısal komplikasyonlar ve sınıflandırılması:

Yüksek miyopi retina, RPE, Bruch's membranı, koroid, optik sinir başı, peripapiller bölge,optik sinir ve skleranın yapısında değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Yukarda belirtilen sebeplerle IMI 2018 yılında aşağıdaki sınıflandırmayı önermiştir (1).

Terim	Tanım
Açıklayıcı Tanım	

Patolojik Miyopi	Miyopiyle ilişkili aşırı aksiyel uzama, gözün arka segmentinde yapısal değişikliklere (posterior stafilom, miyopik makulopati ve yüksek miyopiyle ilişkili optik nöropati gibi) yol açar ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin kaybına yol açabilir.
Miyopik Makular Dejenerasyon (MMD)	Genellikle yüksek miyop kişilerde görülen, görmeyi tehdit eden bir durumdur ve diffüz veya yamalı makula atrofisi görülür, lacquer çatlakları, makula Bruch membran defektleri, CNV ve Fuchs lekesi eşlik edebilir.
MMD'nin Tanı Sınıflaması	Kategori 0: miyop retina dejeneratif lezyonu yok. Kategori 1: tessellated-mozaiik fundus. Kategori 2: yaygın korioretinal atrofi. Kategori 3: yamalı korioretinal atrofi. Kategori 4: maküler atrofi. “Artı” özellikler (herhangi bir kategoriye uygulanabilir): lacquer çatlakları, miyop koroidal neovaskülarizasyon ve Fuchs lekesi.
Varsayılan MMD	Pinhole ile düzeltilemeyen görme bozukluğu olan, diğer nedenlere bağlanamayan kişi ve: • Doğrudan oftalmoskopide ek lens <-5.00 D olarak kaydedilir ve retinada “yama benzeri atrofi” gibi değişiklikler görülür veya, • Doğrudan oftalmoskopide ek lens <-10.00 D olarak kaydedilir.

Patolojik Miyopiye Özgü Spesifik Klinik Durumlar	
Miyopik Traksiyon Makülopatisi (MTM)	Yüksek miyop gözlerde makula retinoskizisi, lameller makula deliği ve/veya foveal retina dekolmanı (FRD) kombinasyonu; yapışık vitreus korteksi, epiretinal membran, internal limitan membran, retina damarları ve posterior stafilomdan kaynaklanan çekme kuvvetleri sebep olarak gösterilebilir.
Miyopiye bağlı glokom benzeri optik nöropati	Nöroretinal kenarın kaybı ve optik kap genişlemesi ile karakterize optik nöropati, normal göz içi basıncında sekonder makrodisk veya peripapiller delta zonu olan yüksek miyop gözlerde görülür.

Şekil 5. Patolojik miyopinin tanımı ve sınıflaması yapılmış ve sebep olduğu ikincil hastalıklar belirtilmiştir. (*Flitcroft DI, Et Al. IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019 Feb 28;60(3):M20-M30.*)

Patoloji miyopi tanımı tanımın yalnızca arka segmentteki yapısal değişikliklere ve bunların görsel sonuçlarına atıfta bulunduğunu belirtmek önemlidir. Patolojik miyopi bazen yüksek miyopi ile eş anlamlı kullanılır fakat farklı bir kavram olarak değerlendirilmelidir. Mevcut olan refraktif (örn. çocuklarda -6,00, -5,00 veya hatta -4,00 D) veya aksiyel uzunluk uzunluk eşiği (örn. > 25,5 veya 26,5 mm) karşılanmasa da hastada yapısal komplikasyonlar görülebilir.. Birçok çalışma, miyopik makulopatinin -5,00 veya -6,00 D'den düşük gözlere kadar uzandığını, ancak çok daha düşük bir yaygınlıkta olduğunu göstermiştir. Yüksek miyopiye sahip hastalar refraktif prosedürler (örneğin, korneal işlemler, fakik intraoküler lensler veya katarakt

cerrahisi) geçirse de patolojik miyopi riski devam eder. Bu hastaların takiplerinde dikkate alınması önerilmiştir.

Yüksek miyopi riski açısından literatüre bakıldığında miyopinin başlangıç yaşının yüksek miyopinin en güçlü göstergesi olduğu bildirilmiştir. Erken başlangıcın neden olduğu miyopi ilerleme süresi de yüksek miyopi ile ilişkili bulunmuştur (1,7).

2.6. Erişkin-Başlangıçlı Miyopi Ve İlerlemesi

Ergenlik sonrası miyopi ilerlemesinin durduğu ve refraktif durumun 20 yaşında stabilize olduğu bilinse de İngiltere’de yapılan bir çalışmada miyopi başlangıcının çoğunun geç başlangıçlı olduğu öne sürülmüştür. (16 yaş ve sonrası) Erişkin başlangıçlı miyopi ve erişkin hayatta (20 yaş sonrası) miyopi ilerlemesinin devam etmesi patolojik miyopi ile ilişkilendirilmiştir. Bu grup hastalarda çoğunluğun aşırı yakın maruziyeti olan hastalar, öğrenciler ve yüksek miyoplar çoğunluğu oluşturmaktadır. Bu sebeple miyopi ilerlemesi devam eden ve erişkin başlangıçlı miyop hastaların kontrollerinin devam etmesi önerilir (1).

2.7. Miyopi İçin Güncel Yönetim Stratejileri

Miyopi prevalansındaki ani artış ve buna bağlı olarak görülen miyopinin görme keskinliğini tehdit eden yapısal komplikasyonlarındaki artış başlamasını önleme ve başladıktan sonra ise ilerlemesini yavaşlatmaya yönelik tedavi ihtiyacı oluşturmuştur. Böylelikle miyopinin mekanizmasını anlamayı, miyopiyi önleyici ve ilerleme hızını yavaşlatmayı amaçlayan çalışmalar önem kazanmıştır. Mevcut tedavileri: optik, çevresel, cerrahi ve farmakolojik tedaviler başlıkları altında özetleyebiliriz.

2.7.1. Optik tedaviler

2.7.1.1. Gözlükler

Genellikle iyi tolere edilir. Hasta uyumu yüksektir. Birçok çeşidi ucuzdur.

2.7.1.2. Eksik düzeltme

Miyopi ilerlemesini yavaşlatmak için uzun yıllar kullanılmıştır. Bu uygulama ile yakındaki akomodasyon ihtiyacı azaltılmaya çalışılmıştır. Uygulamanın miyopi progresyonunu engelleyici mekanizması deneysel miyopik defokus modellerindeki aksiyel uzamanın yavaşlamasına dayandırılmıştır.

1960'da yapılan non-randomize klinik çalışmada eksik düzeltmenin miyopi ilerlemesini yavaşlattığı gösterilse de 2000 yılında yapılan iyi tasarlanmış randomize kontrollü klinik çalışma, tam düzeltmeye göre, miyopi ilerlemesini hızlandırdığını veya etkisiz olduğunu göstermiştir. Fakat eksik düzeltmede görülen aksiyel uzunluk artışının fazla olması açıklanamamıştır. 2018'de IMI'nin yayınladığı raporda eksik düzeltmenin sebep olduğu keskin uzak görüş eksikliğinin, bazı çocuklarda açık hava aktivitelerinin azalması gibi davranış değişikliklerine yol açması ve böylece miyopi ilerlemesini desteklemesi olasılığı öne sürülmüştür (9).

2.7.1.3. Bifokal camlar

Miyop hastalarda yakın bakışta görülen akomodatif gecikmenin yol açabileceği muhtemel hiperopik defokus engellemek amaçlanmıştır. Aynı zamanda akomodasyon ihtiyacını azaltarak siliyer kaslardan skleraya uygulanabilecek stres azaltılmaya çalışılmıştır.

Bifokal lens tasarımları da dahil olmak üzere tüm multifokal (MF) lens tasarımları, en azından üst retinal alanda, periferik refraktif hatalarda göreceli miyopik kaymalara neden olur (9).

2.7.1.4. Periferik defokus düzelten camlar

Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda periferik retinanın gözün refraktif ve yapısal gelişiminin düzenlemesine etkili olduğu güçlü kanıtlar sunulmuştur. Literatürde klinik çalışmalarda tek odaklı gözlüklerle tam olarak düzeltme yapıldığında miyop gözlerde göreceli periferik hiperopik defokus bildirmiştir ve retinal periferinde oluşan hipermetropik defokusun aksiyel uzunluk artışına yol açabileceği

varsayılmıştır. Yapılan çalışmalarda son zamanlarda geliştirilen Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) gözlük camlarının %52 miyopi ilerleme hızını ve %62 aksiyel uzamayı yavaşlattığı gösterilmiştir. Bu gözlükler merkezde tam düzeltme sağlayan santral bölge çevresini miyopik defokusa (+3.50 D) sebep olan birçok odak çevreleyecek şekilde dizayn edilmiştir (5,9).

2.7.1.5. Progresif adisyon camları (PALs)

Bifokal gözlüklerde olduğu gibi, bunların kullanımının gerekçesi yakın bakış sırasında akomodasyon ihtiyacını azaltmaktır. Leung ve Brown, tüm mesafelerde defokusu yeterince kontrol etmediği düşünülen bifokal lenslere bir alternatif olarak PAL'lerin kullanımını önermiştir (9).

2.7.2. Kontakt lensler

2.7.2.1. Yumuşak kontakt lensler

Sferik yüzeyli yumuşak lenslerin çoğu negatif güçlerde negatif sferik aberasyonlara sahiptir. Bunun periferik retinada hipermetropik defokusa neden olarak aksiyel uzunluk artışına sebep olacağı düşünülebilir. Ancak Atchison et al. optik modellemeyle sferik kontakt lenslerin sferik gözlük camlarına göre daha fazla periferik miyopik defokusa sebep olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, miyop bir periferik miyopik defokus aksiyel uzunluk artış hızını geciktiriyorsa, yumuşak kontakt lenslerin sferik gözlük camlarına göre miyopi ilerlemesine karşı koruyucu olabileceği varsayılabilir. Fakat literatürdeki klinik çalışmalara bakıldığında yumuşak kontakt lens kullanımının gözlük kullanımına göre miyopi ilerlemesine etki ettiğine dair önemli bir kanıt yoktur (9).

2.7.2.2. Gaz geçirgen kontakt lensler

Literatürde eski tarihli çalışmalarda çocuklarda miyopi ilerlemesini yavaşlatabileceğine dair öneriler olmuştur. Fakat yakın tarihli çalışmalarda aksiyel

uzamayı etkilemediği ve eski çalışmalarda gözlemlenen etkinin kornea düzleşmesiyle sağlandığını göstermiştir (9).

2.7.2.3. Yumuşak multifokal kontakt lensler

Yumuşak multifokal kontakt lensler çocuklarda miyopi ilerlemesini kontrol etmek amacı ile kullanılıyor. Miyopi kontrolü için tasarlanan lenslerde genellikle, lensin merkezinden çevresine artan kırıcılıkta progresif bir tasarımı veya eşmerkezli halka tasarımı mevcuttur. Böylelikle perifer retinada miyopik defokus oluşturulur. Bifokal, progresif ve pozitif sferik aberasyonu arttıran vb. çeşitleri de mevcuttur. Yapılan klinik çalışmalarda aksiyel uzunluk ve refraktif sferik eşdeğer üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir (9).

2.7.2.4. Ortokeratoloji

Korneal biçimlendirme tedavisi olarak tanımlanabilir. Özel olarak tasarlanmış ters geometrik sert gaz geçirgen kontakt lensler korneal şekli yeniden biçimlendirerek miyopik refraktif sferik eşdeğeri düşürür. Gece boyu takmak önerilir. Başlangıçta gündüz lens ya da gözlük gereksinimini ortadan kaldırmak amaçlanarak dizayn edilse de daha sonra miyopi ilerlemesini yavaşlatıcı etkisi gösterilmiştir. Mekanizması myopik defokusu arttırması ve yüksek sıralı aberasyonlar olarak gösterilmiştir. Literatürde erken tedavisi kesilen çocuklarda aksiyel uzunluk ilerleme hızında artış gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda büyük pupil çapları, derin ön kamara ve daha prolat kornealar, yaş, çocuklarda daha yavaş aksiyel uzama ile ilişkilendirilen oküler parametreler arasındadır.

Kullanım sırasında hijyene dikkat etmek gerekir. Mikrobiyal keratit nadir de olsa bildirilmiştir. Korneal boyanma, korneal epitelyal demir depozitleri, belirgin fibriller çizgiler, korneal biyomekanik parametrelerdeki geçici değişiklikler bildirilen yan etkileri arasındadır (5,9).

2.7.3. Çevresel etmenler ve davranışsal değişiklikler

2.7.3.1. Açık havada geçirilen zaman

Miyopi ile açık havada geçirilen zaman ilişkisi ilk olarak 1989'da Parssinen tarafından çalışılmış ve açık havada geçirilen zaman ve yakın mesafe çalışmalardan kaçınmanın miyopiye karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir. Yakın maruziyeti sonraki çalışmalarda göz önüne alınmış fakat açık hava ile ilgili çalışmalar son zamanlarda önem kazanmıştır. Etki mekanizması olarak artan görünür ışık şiddeti öne sürülmüştür. Miyopi ilerleme hızına mevsimlerin etkisi , kış aylarında görülen hızlı miyopi ilerlemesi bu hipotezi destekler niteliktedir.

Literatürde yapılan çalışmalarda açık havada geçirilen zaman miyopi ilerlemesinden daha çok başlangıcı önleyici etki ettiği gözlemlenmiştir. Ve haftada 1 saat açık havada vakit geçirmenin miyopi riskini %2 azalttığı gösterilmiştir (9).

2.7.3.2. Vitamin D seviyesi

Kandaki vitamin d seviyesinin miyop çocuklarda olmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüş fakat bu dışarıda geçirilen zamanla ilişkilendirilmiştir. CREAM konsorsiyumu tarafından yapılan bir Mendelian randomizasyon çalışmasında, D vitamini seviyelerini düşürdüğü bilinen genetik varyantlar, refraktif kusurla ilişkilendirilmeyip bu hipotezi güçlendirmiştir (9).

2.7.3.3. İç mekan ışıklandırması

Dışarda geçirilen zamanın artması ile miyopi prevalansında ve ilerleme hızında görülen azalamaya değişen ışık şiddeti ve spektrumunun sebebp olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda >3000 lux ışık şiddeti miyopiye karşı koruyucu olarak gösterilmiş. Ve kısa dalga boyuna sahip morötesi ışıkların miyopi ilerlemesini yavaşlattığına dair çalışmalar mevcuttur. Şehirleşme, mevsim şartları, sosyoekonomik durum gibi sebeplerle dış mekanda geçirilmesi gereken zamanı kapalı ortam aydınlanmasını arttırarak simüle edilmeye çalışılmıştır. Fakat LED ışıklarla bile dış ortam şiddetine ulaşmak zordur. Fakat yüksek ışık şiddetinin sebep olabileceği fotoreseptör hasarı gibi riskler sebebi ile önerilmemektedir (5,9).

2.7.4. Cerrahi yaklaşımlar

Miyopi artış hızı fazla olan ve patolojik miyopisi olan hastalarda incelen sklerayı desteklemek ve miyopi ilerlemesini yavaşlatmak için çeşitli cerrahi yöntemler kullanılmıştır.

Posterir skleral kuvvetlendirme: fasya lata, lipofilize dura, tenon, aorta,ve donör sklera göz çevresine yerleştirilerek sklerayı desteklemek amaçlanır. Az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmlarda başarılı olduğu gösterilse randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Enjeksiyonla skleral kuvvetlendirme: tenon altına yapılan enjeksiyonla skleral ECMnin stabilizasyonu hedeflenir. Çalışmaların sayısı az ve prosedürle ilgili bilgiler kısıtlıdır. Polivinilpirolidon, akrilamidhidrazid ve etilakrilat karışımı içeren bir polimer jel, sub-Tenon kapsül enjeksiyonuyla uygulandığı bildirilmiştir.

Skleral kollejen çapraz bağlama: Çapraz bağlama keratokonus gibi korneal direncin azaldığı durumlarda uygulanan bir tedavi yöntemidir. Skleral uygulaması üzerine hayvan deneyleri devam etmektedir (9).

2.7.5. Farmakolojik tedavi

PİRENZEPİN: M1 muskarinik reseptör antagonistidir. Az sayıda çalışması vardır.

7-METİLSANTİN: Adenozin antagonistidir. Az sayıda çalışması vardır.

TİMOLOL: Göz içi bacinı ile ilişkilendirilmiş çalışmaları vardır. Miyopi yönetiminde kullanılmamaktadır (9).

2.7.5.1. Atropin

Atropin nonspesifik geri dönüşümsüz muskarinik asetilkolin reseptör antagonistidir. Şu anda yaygın olarak onaylı bir ürün veya etiket dışı olarak miyopi ilerlemesini kontrol etmek amacı ile kullanılmaktadır.

2.7.5.1.1. Oftalmolojide atropinin kullanım alanları

Atropin oftalmoloji de uzun zamandır çeşitli amaçlarla tanı tedavi gibi süreçlerde kullanılmaktadır.

Özellikle çocuklarda tanı sürecinde akomodasyonu devre dışı bırakmak için potent, uzun etkili midriyatik ve siklopleji ajanı olarak kullanılmaktadır. Bu etkisini miyopi ilerlemesini takip ederken de kullanılmaktadır. Ek olarak ambliyopi tedavisinde tercih edilen gözü engellemek için kullanılmıştır ve üveal inflamatuvar hastalıklarda tedavinin bir bileşeni olarak siliyer kasları hareketsizleştirmek ve posterior sineşiyi engellemek için kullanılmaktadır (9).

2.7.5.1.2. Etki mekanizması

Miyopi kontrolündeki tam etki mekanizması bilinmemektedir. Akomodasyon inhibisyonu ile olduğu düşünülse de, yapılan hayvan deneylerinde civciv modellerinde, nikotinik reseptörler tarafından innerve edilen çizgili siliyer kasları olmasına rağmen, atropinin miyopi başlangıç ve gelişimini önlediği gösterilmiştir. Bu durum başka mekanizmalar olduğunun düşünülmesine yol açmıştır. Atropinin sklera, RPE ve koroid üzerinden etkili olduğuna dair birçok hipotez olsa da kesin kabul edilmiş etki mekanizması mevcut değildir.

Atropinin, retinadaki amakrin hücrelerin M1 ve M4 reseptörlerini etki ederek ve/veya glikoz-aminoglikan sentezini inhibe ederek skleral fibroblastlar üzerinde doğrudan bir etki ederek miyopi ilerlemesini yavaşlattığı düşünülmektedir (9,10).

Atropinin sebep olduğu skleral değişiklikler

Doku sabit bir kuvvete maruz bırakıldığı zaman uzar ve genişler ve bu biyomekanik özelliğe ‘sürünme hızı’ denir. Dokuların yapısal özelliklerine göre sürüne hızları farklıdır. Ve aynı kuvvete karşılık farklı uzama cevabı gösterebilirler. Biyomekanik olarak zayıf olan dokularda da fazla uzama cevabı görülür.

Literatürde, miyop gözlerdeki skleranın, miyop olmayan gözlere göre daha fazla

sürünme değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir, buna bağlı olarak miyop gözlerin skleral düşük biyomekanik stabiliteye sahip oldukları bilinmektedir.

Miyop gözler incelendiğinde ise skleralarının daha ince olduğu, daha az glikozaminoglikanlar ve kollajen içerdikleri ve skleralarının yapısında düzensiz fibriller bulunduğu görülmüştür.

İnsanların skleral fibroblastlarında 1-5 nolu muskarinik reseptörler mevcuttur. Hücre kültüründe yapılan çalışmalarda, atropinin skleral fibroblast hücre proliferasyonunun aktivasyonunu, konsantrasyona bağlı olarak, engellediği gösterilmiştir. Cıvcivlerde ise atropinin M1 reseptörü aracılığıyla hücre proliferasyonu ve hücre dışı matris üretimini engellediği görülmüştür.

Atropin, tüm 5 muskarinik reseptör için geri dönüşümlü bir kompetitif antagonist olsa da α -2A-adrenerjik reseptörleri, Y-aminobütirik asit reseptörlerini ve tirozin kinaz reseptörlerini de etkilediği gösterilmiştir. Tirozin kinaz reseptörü olan Epidermal Büyüme Faktörü'nün skleral fibroblast proliferasyonunu etkilediği gözlemlenmiştir.

Buna bağlı olarak atropinin miyopi kontrolü üzerinde olan etkisinin mekanizmasında muskarinik reseptör etkisi dışında farklı mekanizmaların da mevcut olduğunu varsayabiliriz (11).

Atropinin sebep olduğu koroidal değişiklikler

Retinanın görüntü retina üzerine düşmediği yani defokus olduğu durumlarda göz uzamasını tetikleyebildiği gösterilmiştir. Bunu koroidal değişiklikler yoluyla yaptığı düşünülmektedir. Bu durum koroidal akomodasyon olarak adlandırılmıştır. Çünkü retinanın koroid kalınlığında meydana gelen değişikliklerle görüntüyü retina üzerine bölgesel olarak odakladığı düşünülmektedir. Konkav mercekler görüntüyü posteriora kaydırarak odaklar, ancak aynı zamanda gözün arka eğimi sebebi ile orta-periferik görüntüyü retinanın arkasına odaklar, buna "hipermetropik defokus" denir. Miyop çocukların bu sebeple , daha ince koroidal kalınlık değerlerine sahip oldukları görülmüştür. Atropin uygulanan miyopik gözde yakın maruziyet yada akomodatif gecikme gibi durumlarda oluşan hipermetropik defokusa bağlı koroidal incelmenin azaldığı görülmüştür.

Literatürde yapılan çalışmalarda çocuklarda, düşük doz %0,01-0,05 atropinin konsantrasyonunun koroid kalınlık artışına sebep olduğu ve daha az miyopi ilerlemesi olduğu gösterilmiştir. Gene bu çalışmada koroid kalınlık değişikliklerinin tedaviye yanıt takibi için kullanılabileceği ileri sürülmüştür (11,12).

RPE ve koroid, transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) ve bazal fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri salgılar. Atropin, RPE hücrelerinde muskarinik reseptörler aracılığıyla TGF β 2'nin salgılanmasını azaltır ve skleral fibroblast proliferasyonundan sorumlu olan bFGF üretimini artırır.

Bazı çalışmalarda ise , temporal retinada %0,01 atropinle periferik miyopik defokusun sebep olduğu periferik refraksiyondaki muhtemel değişiklikler gösterilmiştir. Atropin ve miyopi ilerlemesinin etki mekanizmalarına ilişkin etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Literatürdeki çalışmaları göz önüne alacak olursak atropinin skleral fibroblast aktivitesini düzenleyerek ve koroiddeki hiperopik defokusun sebep olduğu koroidal incelmeyi azalttığı düşünülebilir (11).

2.7.5.1.3. Miyopi yönetiminde atropinin yeri

Atropinin miyopi ilerlemesi üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar 1960 yılında başlamış ve birçok çalışma ile etkisi gösterilmiştir.

Minnesota'da yapılan kohort çalışmada(1974), 6-15 yaş arası 214 çocuk 3,5 yıllık bir tedavi süresi boyunca atropin aldı. Kontrol grubuna göre %1lik atropin kullanan çocuklarda miyopinin ortalama ilerlemesi daha düşüktü (0,05'e karşı 0,36 D/y, P < 0,001). Fotofobi ve bulanık yakın görüş dışında ciddi yan etki bildirilmedi.

Literatürde, bifokal gözlüklerle günlük %1 atropin kombine kullanımı miyopi kontrolünde etkili bulundu.

Tayvan'da yapılan 247 çocuğun katıldığı çalışmada, farklı sikloplejik göz damlalarının kullanımını karşılaştırdı ve her iki gecede bir %1 atropinin etkisinin, her gece %1 siklopentolat ile karşılaştırıldığında miyopi ilerlemesini azaltmada daha etkili olduğunu buldu. Ortalama miyop ilerlemesi atropin grubunda -0,219 D, siklopentolat grubunda -0,578 D ve tuzlu su grubunda -0,914 D idi (10).

İlk randomize, kontrollü çalışması ise Yen et al. tarafından 1989'da yapılmıştır. Bu çalışmalarda %1 lik yani yüksek doz atropin kullanılmıştır. Literatürdeki sferik

eşdeğer ve aksiyel uzunluk artışını temel alan bütün çalışmalarda atropinin miyopi ilerlemesini yavaşlattığı ve aksiyel uzama hızını azalttığı gösterilmiştir.

Bu konuyla ilgili birçok çalışma yapılsa da bu konu ile ilgili uzun süreli, randomize kontrollü klinik çalışma Singapurda yapılan Miyopi Tedavisi İçin Atropin çalışmaları (ATOM)-1 ve ATOM-2 çalışmalarıdır. Bu çalışmalar 1996 ve 2013 arasında yaşları 6 ve 12 arasında değişen 400 çocuk üzerinde yapılmıştır. ATOM-1’de %1 lik atropin ve plasebo grubu mevcutken 2 sene sonunda başlayan ATOM-2 çalışmasında %0,5 lik, %0,1 lik ve %0,01 lik atropin kullanılan gruplar oluşturulmuştur. İki çalışmada ikişer sene sürmüştür. Sonuç olarak, miyopi ilerleme hızındaki yavaşlama kullanılan atropin konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuş ve artan konsantrasyonla birlikte azaldığı gösterilmiştir. Ancak, çalışmanın ikinci yılında doz bağımlı farklılıklar belirgin olmadığı ve üç konsantrasyon da miyopi ilerlemesinde benzer bir yavaşlama sağladığı gözlemlendi. 2 yıllık deneme süresi boyunca miyopideki net artışlar sırasıyla %0,01, %0,1 ve %0,5 konsantrasyonları için 0,49, %0,38 ve %0,30 D idi.

Yüksek atropin konsantrasyonları ile yapılan, Yi ve ark. (2015) ve Wang ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmalarda atropinle tedavi edilen gruplarda hipermetropik kaymalar bildirdi. Yam ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmalarda, %0,01, %0,025 ve %0,05 olmak üzere üç düşük atropin konsantrasyonu test edildi. Böylece düşük konsantrasyonlu atropinin miyopi ilerlemesini durdurucu etkisi gösterilmiş oldu (9,10).

Yapılan çalışmalarda yüksek doza rağmen miyopi ilerlemesinin devam ettiği bir grup gözlemlendiği bildirilmiştir. Zayıf yanıt verenlerin genellikle genç yaşta, yüksek sferik eşdeğere sahip oldukları ve miyop ebeveynlere sahip oldukları gösterilmiştir.

ATOM çalışmalarında, atropin tedavisinin sonlandırılmasından sonra bir yıl boyunca takip edilen çocuklarda yaş ve konsantrasyonla ilişkili olarak rebound etkisi gözlemlendi. Sferik eşdeğerde görülen rebound etkisinin, özellikle, farmakolojik antagonistlere uzun süreli sürekli maruz kalma sonucu görülen, reseptörlerin up-regülasyonunu ve zamanla uygulanan ilaca karşı gelişen tolerans ve ilaç kesildikten sonra görülen abartılı yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. Küçük yaş ve yüksek konsantrasyon, ATOM çalışmalarında rebound ile ilişkili en yüksek oranlı risk faktörleri olarak bildirilmiş. Özellikle, 2 yıllık tedaviyi takip eden 1 yıllık ilacı bırakma

periyodu boyunca, %0,5 ve %0,1 atropinle tedavi edilen çocukların %68'inde ve %59'unda >0,5 D'lik ilerleme gözlemlenmiş. Bu oran, %0,01 atropin için %24 olarak görülmüş. %0,01 atropin için, tedavi sonlandırıldığında sırasıyla 8 ila 10, 10 ila 12 ve 12 ila 14 yaşlarındaki çocukların %62'sinde, %27'sinde ve %8'inde >0,5 D'lik ilerleme gözlemlendi.

Fakat ilacı bırakma periyodunun sonunda, en yüksek %1 atropin konsantrasyonu ile tedavi edilen gözlerin, aksiyel uzunluklarının uzama oranındaki artışa rağmen, diğer gruplardan daha kısa olduğu belirtilmiştir (9,10,11).

Sonuç olarak literatürde bulunan klinik çalışmaların sonuçları, dizaynları açısından farklılıklar içerse de, atropin etkinliği açısından tutarlıdır.

Fang ve ark.(2010) %0,025 atropin konsantrasyonu ile pre-miyop çocuklarda kullanmış ve kontrollerle karşılaştırıldığında miyopi başlangıcında ve başlayanlarda ilerlemede azalma bildirdi (9).

2.7.5.1.4. Düşük doz atropin

Miyopi ilerlemesini kontrol etmek için çalışılan farmakolojik ajanlarda hedeflenen özellikler güvenli, etkili, hasta uyumu yüksek, günlük dozu düşük ve ucuz olmasıdır. Atropine çalışmaları miyopi ilerlemesini yavaşlatıcı etkisi gösterilmiştir. Topikal uygulama genellikle sistemik uygulamaya göre daha çok kabul görüp, Doğu Asya, Avrupa, Hindistan, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde birçok randomize kontrollü çalışma yapılmıştır (11).

İdeal atropin dozu bilinmiyor olsa da atropinin daha düşük konsantrasyonlarının kullanımındaki amaç, fotofobi ve yakın görüş bulanıklığının gibi yan etkileri azaltmak ve miyop çocuklarda tedaviye uyumu arttırmaktır. Bu çalışmalarla, atropinin daha düşük dozlarda bile miyopinin ilerlemesini önemli ölçüde yavaşlatarak etkili olduğu bildirilmiş ve daha düşük oranda yan etki etkileri ile güvenli olduğu görülmüştür (10).

Aynı zamanda hastalarda miyopi kontrolü için kullanılan topikal atropine cevabın da farklı olduğu düşünülmektedir. Örneğin açık renkli irise sahip gözlerde düşük konsantrasyonlar ilerlemeyi yavaşlatmada etkisi, pigmentasyonu yüksek koyu renkli irise sahip gözlerdeki daha yüksek konsantrasyonların gösterdiği etkiye benzer olup olmayacağı tartışılmaktadır fakat bu konu ile yeterli çalışma yoktur.

%0,01lik atropin konsantrasyonu miyopi kontrolü için önerilmiş. Ve pediatrik oftalmoloji tarafından hızla kabul görmüş ve kullanılmaya başlanmıştır. Bunun sebebi reçete edilmesindeki kolaylık ve gözlük ve lense göre daha ucuz olması olarak açıklanabilir (11).

1990'larda Tayvan'da yüksek miyoplu (-6,0 D veya daha yüksek) çocuklarda yapılan prospektif bir çalışma, gecede bir kez atropin 0,5% göz damlası kullanımıyla, tropikamid 0,5% ile tedaviye ve tedavisiz izleme göre kıyasla ortalama miyopi ilerleme oranında bir azalma olduğunu gösterildi.

Tayvan'da yapılan başka bir RCT, 6- 13 arası 186 çocuk 0,5%, 0,25% veya 0,1% günlük dozlarla 2 yıl atropin tedavisi uygulandı ve atropin %0,5 grubunda $0,04 \pm 0,63$ D/y, atropin %0,25 grubunda $0,45 \pm 0,55$ D/y ve atropin %0,1 grubunda $0,47 \pm 0,91$ D/y ilerleme görüldü tüm gruplardaki miyopi hızı yavaşlaması kontrol grubuna göre $1,06 \pm 0,61$ D/y, $P < 0,01$ anlamlıydı. İki hasta fotofobi ve 1 hastada alerjik blefarit bildirildi ve bunların hepsi en yüksek doz atropin alan grupta meydana geldi (%0,5). Bu çalışmada ayrıca, tedavi görmelerine rağmen hızlı ilerleme ($-1,0$ D/y'den yüksek) görülen hastalar olduğunu, ve çoğunun %0,1 grubunda olduğunu gözlemlediler.

Düşük atropin konsantrasyonları miyopinin ilerlemesini yavaşlatmada yüksek dozlara göre daha düşük etkinlikte bulunsa da, miyopinin ilerlemesini geciktirmedeki etkileri gözlemlenmiştir. Klinik olarak hasta uyumunun önemi de göz önüne alındığında düşük konsantrasyonlu atropin kullanımı miyopi tedavisinde yerini almıştır (10).

LAMP çalışması, düşük konsantrasyonlu atropinin miyopi ilerlemesini yavaşlatmadaki etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla tasarlanmış, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir klinik çalışmadır. Toplamda 438 çocuk (4–12 yaş) çalışmaya dahil edilmiş ve katılımcılar 0.05%, 0.025%, 0.01% atropin ve plasebo gruplarına rastgele atanmıştır. Tedavi, her gece yatmadan önce her iki göze bir kez uygulanmıştır. İlk yıl sonuçlarına göre, miyopi ilerlemesi (sferik eşdeğer ve aksiyel uzunluk değişimi) atropin dozuna bağlı olarak anlamlı şekilde azalmıştır; 0.05% atropin en etkili doz olarak bulunmuştur. Üçüncü yıl verileri, tedaviye devam eden gruplarda miyopi ilerlemesinin daha yavaş, tedaviye ara verilen (washout) gruplarda ise daha hızlı olduğunu göstermiştir. Ancak bu hızlanma klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Beş yıllık takip sonunda ise 0.05% atropin grubunda miyopi ilerlemesi

en düşük düzeyde gözlemlenmiş, bu doz hem etkinlik hem de güvenlik açısından en avantajlı konsantrasyon olarak belirlenmiştir. Ayrıca tedaviye ara verilen bireylerin büyük çoğunluğunda (%87,9) ilerlemenin yeniden hızlanması nedeniyle tedaviye tekrar başlanmış ve bu yeniden başlayan tedavi süreci de etkili bulunmuştur. Genel olarak çalışma, düşük doz atropinin miyopi kontrolünde etkili olduğunu ve 0.05%'lik dozun en iyi dengeyi sunduğunu göstermektedir (13,14).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Gruplarının Belirlenmesi

Bu araştırma, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/07/2024 tarihli ve E-10840098-202.3.02-4354 sayılı kararına istinaden etik onam alınmasının ardından gerçekleştirilmiştir. Çalışma retrospektif tasarımda planlanmış olup, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne 2018–2022 yılları arasında başvuran, miyopik kırma kusuruna sahip çocuk hastaların tıbbi kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesini temel almaktadır. Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş aralığı 6 ile 14 arasında olup, en az 3 yıl süreyle düzenli takibi yapılmış olan olgular çalışma kapsamına alınmıştır.

Araştırmanın temel amacı, miyopi tedavisinde atropin damla uygulamasının etkilerini değerlendirmek olduğundan, çalışmada iki ayrı hasta grubu oluşturulmuştur. Poliklinik başvurusunda atropin tedavisi hakkında detaylı bilgi verilen hastaların ebeveynleri, tedavinin uygulanma şekli, potansiyel yan etkileri ve beklenecek klinik sonuçlar konusunda bilgilendirilmiş; tedaviyi kabul eden hastalar "tedavi grubu", tedaviyi reddeden ancak benzer yaş ve klinik özellikler gösteren hastalar ise "kontrol grubu" olarak sınıflandırılmıştır. Tedavi grubuna dahil edilen bireylerin velilerinden, tedaviye ilişkin bilgilendirme sonrasında yazılı onam formu alınmıştır. Bu formda, tedavinin deneysel niteliği, etkinlik düzeyi ve olası yan etkiler açık şekilde belirtilmiş ve ebeveynlerin tüm bu unsurları anladıkları, kabul ettikleri beyan edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı bakımından; tedavi grubunda 84 hastaya ait toplam 168 göz, kontrol grubunda ise 42 hastaya ait 84 göz yer almıştır. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, başlangıç miyopi düzeyi ve takip süresi bakımından homojenitenin korunmasına özen gösterilmiştir. Böylelikle, atropin damla tedavisinin miyopinin ilerlemesi üzerindeki etkisinin daha sağlıklı ve karşılaştırılabilir biçimde değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

3.1.1. Araştırmaya dâhil edilme kriterleri

Çalışmaya, 6–14 yaş aralığında olan, başlangıç sikloplejik sferik eşdeğeri -1.00 D ve üzeri miyopi saptanan, astigmatizması -2.50 D'nin altında olan çocuk hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca, prematürelilik etkisini dışlamak amacıyla doğum haftası ≥ 32 ve doğum ağırlığı ≥ 1500 gram olan olgular çalışma kapsamına alınmıştır.

3.1.2. Araştırmadan dışlanma kriterleri

Çalışma kapsamına alınan olguların değerlendirilmesinde belirli dışlama kriterleri uygulanmıştır. Buna göre, 6-14 yaş aralığı dışında olan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Daha önce atropin, pirenzepin veya başka bir antimuskarinik ajanla miyopi tedavisi uygulanmış olanlar, miyopi progresyonunu azaltmak amacıyla sert ya da özel kontakt lens kullanımı öyküsü bulunanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bilinen atropin alerjisi olanlar ile kornea, lens, retina, iris veya siliyer cisim gibi göz yapılarında anormallik saptanan bireyler dışlanmıştır. Ayrıca ambliyopisi ve/veya şaşılığı olanlar, şaşılık cerrahisi, refraktif cerrahi ya da başka bir göz içi cerrahi geçirmiş olanlar çalışmaya alınmamıştır. Kooperasyonu engelleyecek düzeyde nörolojik ya da psikiyatrik hastalığı bulunan bireyler, sistemik hastalığı olanlar ve kardiyak aritmi öyküsü bulunan hastalar da araştırma dışında bırakılmıştır.

3.2. Verilerin Toplanması

Bu çalışmada veriler, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde 2018–2022 yılları arasında yürütülen atropin tedavi protokolüne göre retrospektif olarak elde edilmiştir. Tedavi grubunu oluşturan hastalar, %0,01 Atropin Sülfat göz damlası uygulanan ve 6 ay aralıklarla kontrole çağrılan miyop bireyler arasından seçilmiş; bu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3 yıllık takip süresine ait muayene bulguları hasta dosyalarından incelenerek kaydedilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan hastalar ise, rutin göz muayenesi sırasında miyopi tanısı alarak takip altına alınan ve herhangi bir tedavi almayan bireyler

arasından belirlenmiştir. Bu hastaların da benzer şekilde 6 ay aralıklarla yapılan kontrollerine ait muayene verileri dosya kayıtları üzerinden değerlendirilmiştir.

3.2.1. Veri toplama yöntemi ve klinik değerlendirmeler

Çalışmada, hastaların yaş, cinsiyet, ebeveynlerde miyopi öyküsü, günlük açık hava aktivite süresi, dijital ekran maruziyet süresi, uyku süresi, yakın çalışma mesafesi ve bilinen D vitamini eksikliği gibi çevresel ve genetik faktörler hasta anamnezleri aracılığıyla öğrenilmiştir.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), Snellen eşeli kullanılarak ölçülmüş ve ondalık sistemde kaydedilmiştir. Refraksiyon ölçümü öncesinde her iki göze birer damla topikal anestezi alkain damlatılmış, ardından 5'er dakika arayla üçer damla Siklopentolat hidroklorür uygulanmıştır. Damlatmadan 30 dakika sonra, NIDEK TONOREF III cihazı ile yapılan ölçümlerde en az üç tutarlı değer baz alınarak sikloplejik refraksiyon sonuçları kaydedilmiştir. Sferik eşdeğer (SE) hesaplamaları, sferik güce silindirik gücün yarısının eklenmesiyle yapılmıştır.

Optik biyometrik ölçümler, IOLMaster cihazı (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümlerle aksiyel uzunluk (AU), keratometri ortalaması (Kort), ön kamara derinliği (ÖKD), white-to-white (WTW) mesafesi ve lens kalınlığı (LK) gibi parametreler elde edilmiştir. Her göz için üç kez ölçüm yapılmış ve ortalamaları değerlendirmeye alınmıştır.

Bu çalışmada, tedavi grubundaki olguların subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) ölçümleri, Heidelberg Spectralis® OCTcihazı (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Görüntülemeler, cihazın Gelişmiş Derinlik Görüntüleme (Enhanced Depth Imaging – EDI) modu etkinleştirilerek yapıldı. Tüm ölçümler, sabah saatlerinde ve aynı zaman aralığında (08:30–10:30) alınarak, koroid kalınlığında sirkadiyen ritme bağlı dalgalanmaların etkisi minimize edildi.

Her bir göz için, foveayı merkez alan horizontal B-scan kesit elde edildi. Cihazın otomatik göz takibi ve sinyal ortalaması alma (eye tracking and signal averaging) özellikleri kullanılarak görüntü kalitesi artırıldı. Düşük sinyal kalitesine sahip veriler analiz dışında bırakıldı. SFKK, retina pigment epiteli–Bruch membranı kompleksi alt sınırı ile koroid-skleral bileşke arasındaki mesafe olarak tanımlandı.

Her göz için yapılan SFKK ölçümleri, iki bağımsız ve deneyimli göz hastalıkları uzmanı tarafından, cihazın Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) yazılımı üzerinde elle işaretlenerek gerçekleştirildi. Her gözlemci, aynı göz için üç ayrı ölçüm yaptı ve bu üç ölçümün ortalaması alındı. Sonuç olarak, her iki gözlemcinin ortalama değerleri birleştirilerek nihai SFKK değeri oluşturuldu. Bu çift gözlemci yöntemi, ölçümler arası varyasyonu azaltmak ve veri güvenilirliğini artırmak amacıyla tercih edildi.

Kuru göz değerlendirmesi için Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı (BUT) testi uygulanmıştır. Schirmer testi, hastaların alt göz kapağının lateral üçte birlik bölgesine yerleştirilen steril filtre kağıdı şeritlerinin 5 dakika boyunca gözde tutulmasıyla gerçekleştirilmiş, kağıt üzerinde ıslanan mesafe (mm) ölçülerek kaydedilmiştir. Topikal anestezi uygulanmaksızın yapılan testte 10 mm'nin altındaki değerler gözyaşı yetersizliği açısından dikkate alınmıştır. Gözyaşı kırılma zamanı (BUT) testi ise fluorescein boyası damlatılarak yapılmış, hastadan göz kırpmadan düz bakması istenmiş ve slit lambası altında ilk kuru noktanın oluştuğu süre (saniye cinsinden) kaydedilmiştir. 10 saniyenin altındaki BUT değerleri gözyaşı film instabilitesine işaret eden bulgular olarak değerlendirilmiştir.

3.2.2. Miyopi sınıflandırması

Çalışmaya dahil edilen olgular, başlangıçtaki sikloplejik sferik eşdeğer (SE) kırma kusuru değerlerine göre hafif miyopi (< -3.00 D), orta miyopi (-3.00 D ila -6.00 D arası) ve yüksek miyopi (> -6.00 D) olmak üzere üç gruba ayrılarak alt analizlerde incelenmiştir. Bu sınıflama, miyopi derecesine göre tedavi yanıtı ve biyometrik değişimlerin karşılaştırılmasını mümkün kılmak amacıyla yapılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmanın istatistiksel analizleri, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 20.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro-Wilk testi, histogram ve Q-Q grafikleri ile değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda sürekli değişkenlerin büyük çoğunluğunun normal dağılım göstermediği belirlenmiştir. Bu nedenle sürekli değişkenler,

tanımlayıcı istatistiklerde ortanca (minimum–maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

İki bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, aynı grubun tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek amacıyla, parametrik olmayan yöntemlerden Spearman korelasyon katsayısı ile korelasyon analizi yapılmıştır. Tüm istatistiksel testlerde anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya, atropin grubunda yer alan 84 hastaya ait 168 göz ve kontrol grubunda yer alan 42 hastaya ait 84 göz olmak üzere, toplam 126 hastanın 252 gözü dahil edilmiştir. Gruplara ait demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 1.'de sunulmuştur.

Tablo 1. Demografik ve Klinik Verilerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Değişkenler		Atropin grubu n=84	Kontrol grubu n=42	P değeri
Yaş (yıl)		10,2±1,44	10,5±1,50	0,262
Cinsiyet				
	Kadın	44 (%52,4)	21 (%50)	0,73
	Erkek	40 (%47,6)	21 (%50)	
Parental miyopi				
	Yok	8 (%9,59)	15 (%35,8)	0,03
	1 ebeveyn	33 (%39,3)	13 (%30,9)	
	2 ebeveyn	43 (%51,2)	14 (%33,3)	
Yakın çalışma mesafesi				
	<50 cm	67 (%79,7)	33 (%78,5)	0,52
	>50 cm	17 (%20,3)	9 (%21,5)	
Açıkhava aktivitesi				
	>2 saat	58 (%69)	33 (%78,5)	0,27
	<2 saat	26 (%31)	9 (%21,5)	
Dijital ekran süresi (saat/gün)		3,5±1,2	4,2±0,8	0,41
Uyku süresi (saat/gün)		9,5±1,5	8,9±1,3	0,11
D vitamini eksikliği		6 (%7)	2 (%5)	0,21
Mann-Whitney U test, Pearson kare testi				

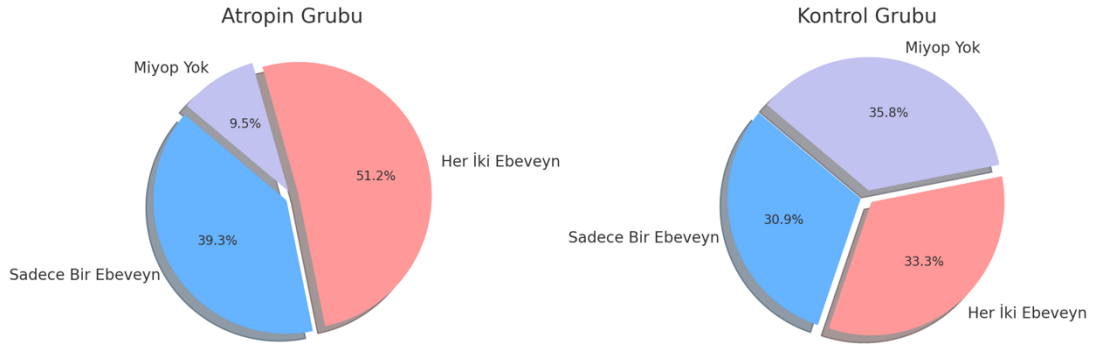
Atropin grubundaki hastaların yaş ortancası 10,2± 1,44 yıl (6–14 yıl), kontrol grubunun yaş ortancası ise 10,5± 1,50 yıl (6–14 yıl) olarak belirlenmiştir. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,26).

Miyopi başlangıç yaşı, tedavi grubunda kontrol grubuna göre daha küçük olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,089$). Tedavi grubunda miyopinin ortalama başlangıç yaşı $7,92 \pm 1,1$ yıl, kontrol grubunda ise $8,34 \pm 1,3$ yıl olarak ölçülmüştür. Bu durum, gruplar arasında başlangıç yaşındaki farkın klinik açıdan gözle görülür olsa da, istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadığını göstermektedir ($p = 0,089$).

Atropin grubundaki 84 hastanın %52,4'ü ($n = 44$) kadın, %47,6'sı ($n = 40$) erkektir. Kontrol grubundaki 42 hastanın ise %50'si ($n = 21$) kadın, %50'si ($n = 21$) erkektir. Cinsiyet dağılımı açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,73$).

Parental miyopi prevalansı, atropin grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Tedavi grubundaki hastaların %39,3'ünde yalnızca bir ebeveynde miyopi mevcutken, %51,2'sinde her iki ebeveynde de miyopi saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların ise %30,9'unda yalnızca bir ebeveynde ve %33,3'ünde her iki ebeveynde miyopi mevcuttur ($p=0,03$).

Tablo 2. Parenteral miyopi dağılımları



Günlük dijital ekran maruziyet süresi ve açık havada geçirilen süre, her iki grupta da benzer düzeyde olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,41$ ve $p = 0,27$, sırasıyla).

Yakın çalışma mesafesi ($p = 0,52$), günlük uyku süresi ($p = 0,11$) ve D vitamini eksikliği varlığı ($p = 0,21$) açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Gruplar arasında başlangıçtaki göz ölçüm verilerinin karşılaştırma sonuçları ise Tablo 2'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 3.Gruplar Arası Başlangıçtaki Oftalmolojik Ölçüm Verilerinin Karşılaştırması

Değişkenler	Atropin grubu n=84	Kontrol grubu n=42	P değeri
EİDGK (LogMAR)	0,0	0,0	0,93
Sferik ekivalan (D)	-2,34 (-8,42 - - 1,25)	-2,25 (-7,68 - - 1,00)	0,43
Aksiyel uzunluk (mm)	24,32±0,81	24,36±0,80	0,23
Lens kalınlığı (mm)	3,38	3,39	0,45
Lens gücü (D)	22,04	21,97	0,67
K ort (D)	44,50	44,30	0,89
K max (D)	45,08	45,10	0,43
Korneal astigmatizma (D)	1,4	1,2	0,73
Ön kamara derinliği (mm)	3,41	3,40	0,42
Santral korneal kalınlık (mm)	544	546	0,57
Göz iç basıncı (mmHg)	15,30±2,34	15,43±2,54	0,46
Pupil çapı (mm)			
Fotopik	4,87±1,23	4,77±1,34	0,33
Mezopik	7,34±1,29	7,33±1,19	0,24
Schirmer testi (mm)	16,4	17,1	0,65
GYKZ (sn)	11,0	11,0	0,99
Mann-Whitney U test, Pearson kare testi			

4.1. Sferik Eşdeğer (SE) Değişiminin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, atropin ve kontrol gruplarının miyopi progresyonunu değerlendirmek amacıyla sferik eşdeğer (SE) değerlerindeki değişim incelenmiştir. Takip süresince elde edilen verilere göre, her iki grup arasında SE progresyonu açısından belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Başlangıç ile 6. ay arasındaki SE değişimi,

atropin grubunda ortalama $-0,21$ D, kontrol grubunda ise $-0,68$ D olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). 6. ay ile 12. ay arasındaki değişim de benzer şekilde atropin grubunda $-0,32$ D, kontrol grubunda $-1,20$ D olarak ölçülmüştür ve fark yine anlamlıdır ($p < 0,01$).

Daha uzun dönem takip sonuçlarına bakıldığında, başlangıçtan 24. aya kadar olan SE değişimi atropin grubunda $-0,68$ D, kontrol grubunda ise $-1,98$ D olup, atropin tedavisinin miyopi ilerlemesini anlamlı düzeyde yavaşlattığı görülmektedir ($p < 0,01$). En uzun izlem noktası olan 36. ayda, atropin grubunda toplam SE progresyonu $-1,14$ D iken, kontrol grubunda bu değer $-2,45$ D'ye ulaşmıştır. Bu fark, tedavi etkisinin uzun vadede de sürdüğünü göstermekte olup, istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p < 0,01$).

4.2. Aksiyel Uzunluk (AU) Değişiminin Değerlendirilmesi

Çalışmada atropin ve kontrol gruplarındaki aksiyel uzunluk (AU) değişimleri karşılaştırılarak miyopi progresyonunun biyometrik yönü değerlendirilmiştir. Başlangıç ile 6. ay arasındaki AU değişimi, atropin grubunda ortalama $+0,07$ mm, kontrol grubunda ise $+0,08$ mm olarak ölçülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,44$). Bu sonuç, atropin tedavisinin etkisinin erken dönemde sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak izlem süresi uzadıkça gruplar arasındaki fark belirginleşmiştir. 6. ay ile 12. ay arasında, atropin grubundaki AU artışı $+0,15$ mm iken, kontrol grubunda $+0,25$ mm'ye ulaşmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Başlangıçtan 24. aya kadar olan toplam AU artışı, atropin grubunda $+0,48$ mm, kontrol grubunda ise $+0,66$ mm olup, bu farklılık da anlamlıdır ($p < 0,01$). Benzer şekilde, 36 aylık takip süresi sonunda atropin grubunda AU değişimi $+0,51$ mm, kontrol grubunda ise $+0,86$ mm olarak ölçülmüştür; bu fark da yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$).

Tüm bu analizlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bulgular, %0.01 atropin tedavisinin miyopik aksiyel elongasyonu yavaşlatmada anlamlı ve giderek artan bir etkinlik gösterdiğini, özellikle 12. aydan itibaren bu etkinin biyometrik olarak belirgin hale geldiğini ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, miyopi tedavisinde refraktif

değerlerin yanı sıra biyometrik izlemle de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Tedavi ve kontrol gruplarında başlangıç takip ve 36. ay verilerine ait oftalmolojik ölçümlerin karşılaştırma sonuçları sırasıyla Tablo 3 ve Tablo 4'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 4. Takip Süresince Gruplar Arasında Sferik Eşdeğer Değişimleri.

Progresyon	Atropin grubu n=84	Kontrol grubu n=42	P değeri
Başlangıç -6. ay	-0,21	-0,68	<0,01
6. ay- 12.ay	-0,32	-1,20	<0,01
Başlangıç- 24. ay	-0,68	-1,98	<0,01
Başlangıç- 36. ay	-1,14	2,45	<0,01
Mann-Whitney U test			

Tablo 5. Takip Süresince Gruplar Arasında Aksiyel Uzunluk Değişimleri.

Progresyon	Atropin grubu n=84	Kontrol grubu n=42	P değeri
Başlangıç -6. ay	0,07	0,08	0,44
6. ay- 12.ay	0,15	0,25	<0,01
Başlangıç- 24. ay	0,48	0,66	<0,01
Başlangıç- 36. ay	0,51	0,86	<0,01
Mann-Whitney U test			

4.3. 36 Aylık Süreçte Oftalmolojik Değişimlerin Değerlendirilmesi

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) her iki grupta da tüm takip sürelerinde 0,00 LogMAR benzerdi. Atropin grubunda ve kontrol grubunda takip süresince görme kaybı izlenmedi ($p = 0,93$). Lens kalınlığı sırasıyla 3,38 mm ve 3,39 mm ($p = 0,45$); lens gücü 22,04 D ve 21,97 D ($p = 0,67$); ort. kornea eğriliği (K ort) 44,50 D ve 44,30 D ($p = 0,89$); maks. kornea eğriliği (K max) 45,08 D ve 45,10 D ($p = 0,43$); korneal astigmatizma 1,4 D ve 1,2 D ($p = 0,73$); ön kamara derinliği 3,41 mm ve 3,40 mm ($p = 0,42$); santral kornea kalınlığı 544 μ m ve 546 μ m ($p = 0,57$); göz içi basıncı $15,30 \pm 2,34$ mmHg ve $15,43 \pm 2,54$ mmHg ($p = 0,46$); fotopik pupil çapı 4,87

$\pm 1,23$ mm ve $4,77 \pm 1,34$ mm ($p = 0.33$); mezopik pupil çapı $7,34 \pm 1,29$ mm ve $7,33 \pm 1,19$ mm ($p = 0.24$); Schirmer testi 16,8 mm ve 17,1 mm ($p = 0.65$); gözyaşı kırılma zamanı (TBUT) ise 11,2 sn ve 11,4 sn ($p = 0,69$) olarak ölçülmüştür. (Tablo 5)

Tablo 6. Gruplar Arası 36. Ay Oftalmolojik Ölçüm Verilerinin Karşılaştırması

Değişkenler	Atropin grubu n=84	Kontrol grubu n=42	P değeri
EİDGK (LogMAR)	0,0	0,0	0,93
Lens kalınlığı (mm)	3,39	3,38	0,44
Lens gücü (D)	22,12	21,99	0,57
K ort (D)	44,45	44,40	0,89
K max (D)	45,10	45,08	0,53
Korneal astigmatizma (D)	1,3	1,4	0,74
Ön kamara derinliği (mm)	3,42	3,41	0,42
Santral korneal kalınlık (mm)	548	550	0,77
Göz iç basıncı (mmHg)	15,33 $\pm$ 2,24	15,63 $\pm$ 2,55	0,46
Pupil çapı (mm)			
Fotopik	4,97 $\pm$ 1,23	4,80 $\pm$ 1,34	0,43
Mezopik	7,44 $\pm$ 1,39	7,35 $\pm$ 1,19	0,14
Schirmer testi (mm)	16,8	17,1	0,65
GYKZ (sn)	11,2	11,4	0,69
α Mann-Whitney U test, β Pearson kare testi, λ Fischer'in kesinlik testi.			

4.4. Miyopi Derecelerine Göre Gruplar Arası Karşılaştırma Ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Atropin grubunda miyopi derecelerine göre yapılan alt grup analizinde, sferik eşdeğer (SE) ve aksiyel uzunluk (AU) değişimleri değerlendirilmiştir. SE değişimine bakıldığında, hafif miyop grubunda ortalama değişim $-0,18$ D, orta miyop grubunda

–0,22 D, yüksek miyop grubunda ise –0,56 D olarak saptanmış ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Bu durum, miyopi derecesi arttıkça atropin tedavisine rağmen SE progresyonunun daha fazla olduğunu göstermektedir. Buna karşın, aksiyel uzunluk değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p = 0,13$). AU artışı hafif, orta ve yüksek miyop gruplarında sırasıyla +0,20 mm, +0,19 mm ve +0,29 mm olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar, özellikle sferik eşdeğer değişiminin miyopi derecesinden etkilenebileceğini, ancak AU artışının daha homojen seyredebildiğini düşündürmektedir. (Tablo 6.)

Tablo 7. Atropin Grubunda Miyopi Derecelerinde Sferik Eşdeğer ve Aksiyel Uzunluktaki Değişiklikler.

	Miyopi Derecesi			
Değişkenler	Hafif	Orta	Yüksek	P değeri
Sferik Eşdeğer (D)	-0,18	-0,22	-0,56	<0,01
Aksiyel Uzunluk (mm)	0,20	0,19	0,29	0,13
Mann-Whitney U test				

Kontrol grubunda miyopi derecelerine göre yapılan alt grup analizinde, sferik eşdeğer (SE) değişimi miyopi şiddetine bağlı olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Hafif miyop grubunda SE değişimi –0,32 D, orta miyop grubunda –0,52 D, yüksek miyop grubunda ise –0,72 D olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$) ve başlangıç miyopi derecesi arttıkça yıllık progresyonun da arttığını göstermektedir. Aksiyel uzunluk (AU) değişimleri ise hafif, orta ve yüksek miyopi gruplarında sırasıyla +0,14 mm, +0,15 mm ve +0,16 mm olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,23$). Bu bulgular, kontrol grubundaki çocuklarda da yüksek miyop başlangıcı olan bireylerde refraktif progresyonun daha hızlı seyrettiğini, ancak AU artışının miyopi derecesine göre daha az değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. (Tablo 7.)

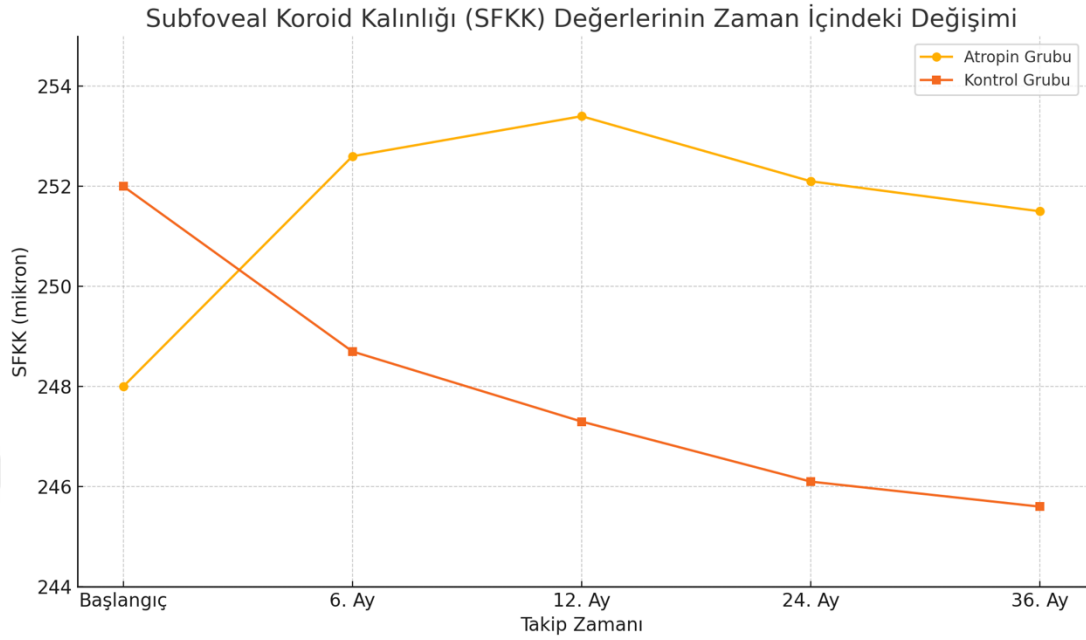
Tablo 8.Kontrol Grubunda Miyopi Derecelerinde Sferik Eşdeğer ve Aksiyel Uzunluktaki Değişiklikler.

	Miyopi Derecesi			
Değişkenler	Hafif	Orta	Yüksek	P değeri
Sferik Eşdeğer (D)	-0,32	-0,52	-0,72	<0,01
Aksiyel Uzunluk (mm)	0,14	0,15	0,16	0,23
Mann-Whitney U test				

4.5. Subfoveal Koroid Kalınlığı Değişimleri

Çalışmamızda, %0.01 atropin tedavisi uygulanan çocuklarda subfoveal koroid kalınlığı (SFKK), tedavi başlangıcına kıyasla 6., 12., 24. ve 36. aylarda anlamlı şekilde artış göstermiştir (tüm $p < 0.001$). Ortalama SFKK değeri başlangıçta 248 μm iken, takip eden dönemlerde sırasıyla 252.6, 253.4, 252.1 ve 251.5 μm olarak ölçülmüştür. Her ne kadar tüm zaman noktalarında başlangıç değerine göre anlamlı artışlar saptanmış olsa da, takip vizitleri arasındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$). Bu bulgu, atropin tedavisiyle elde edilen koroidal kalınlık artışının erken dönemde oluştuğunu ve sonraki süreçte stabil kaldığını göstermektedir. Kontrol grubunda yer alan çocuklarda subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) değerleri incelendiğinde, tedavi süresi boyunca belirgin bir azalma eğilimi gözlenmiştir. Ortalama SFKK başlangıçta 252 μm olarak ölçülmüş olup, takip eden 6., 12., 24. ve 36. aylarda sırasıyla 248.7, 247.3, 246.1 ve 245.6 μm 'ye düşmüştür. Bu bulgu, atropin tedavisi uygulanmayan bireylerde zamanla koroid tabakasında yapısal incelmenin meydana geldiğini göstermektedir (Tablo 8.).

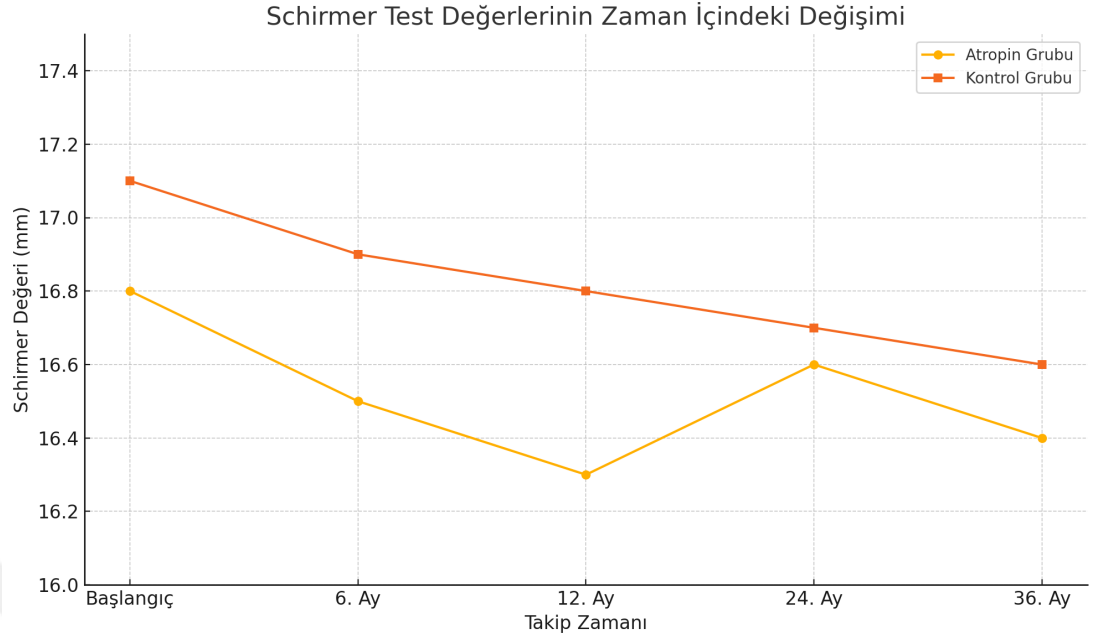
Tablo 9. Subfoveal koroid kalınlığı değerlerinin zaman içindeki değişimi gösterilmiştir.



4.6. Gözyaşı Fonksiyon Testleri Değişimleri

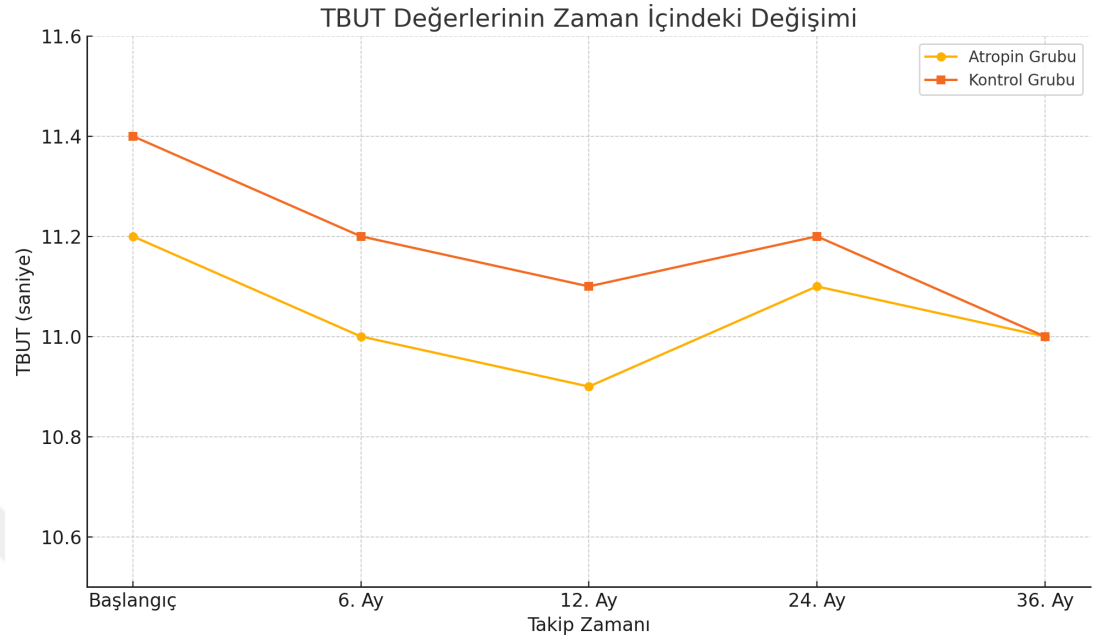
Çalışmada gözyaşı fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla hem atropin hem de kontrol grubundaki olgularda takip süresince Schirmer testi ve TBUT ölçümleri yapılmıştır. Atropin grubunda ortalama Schirmer değeri başlangıçta 16.8 mm iken, takip eden 6., 12., 24. ve 36. aylarda sırasıyla 16.5 mm, 16.3 mm, 16.6 mm ve 16.4 mm olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise başlangıç değeri 17.1 mm olup, izlem boyunca benzer şekilde stabil seyretmiş ve değerler 16.9–16.6 mm aralığında kalmıştır. (Tablo 9.)

Tablo 10. Shirmer test değerlerinin zaman içindeki değişimi gösterilmiştir.



TBUT açısından da benzer bir stabilite gözlenmiştir. Atropin grubunda TBUT başlangıçta 11.2 sn iken, 6., 12., 24. ve 36. aylarda sırasıyla 11.0 sn, 10.9 sn, 11.1 sn ve 11.0 sn olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise TBUT başlangıç değeri 11.4 sn olup, takip eden dönemlerde 11.2 sn, 11.1 sn, 11.2 sn ve 11.0 sn olarak ölçülmüştür. Her iki grupta da tüm zaman noktalarında ortalama değerler 10 saniyenin üzerinde olup, bu durum gözyaşı film stabilitesinin korunduğunu göstermektedir. Ölçülen bu değerler arasında zamanla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup (tüm $p>0,05$), topikal %0,01 atropin tedavisinin 36 aya kadar olan takip süresince gözyaşı üretimi ve gözyaşı film stabilitesi üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermektedir. (Tablo 10.)

Tablo 11. TBUT değerlerinin zaman içerisindeki değişimi gösterilmiştir.



5. TARTIŞMA

Gelişen teknoloji, dijital ekran kullanımının yaygınlaşması ve yaşam tarzındaki köklü değişiklikler, miyopinin tüm dünyada hızla artmasına yol açmış ve bu durum, giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Yapılan projeksiyonlara göre, 2050 yılına kadar dünya nüfusunun %50'sinden fazlasının miyop olacağı öngörülmektedir. Günümüzde yaklaşık 1,9 milyar kişinin miyop olduğu (nüfusun %27'si), 2050 yılında ise bu sayının 5 milyara ulaşacağı (%52) tahmin edilmektedir (15).

Okul çağında artan akademik yük, çocuklarda miyopi prevalansındaki yükselişi tetiklemektedir. Miyopinin başlangıç yaşının mümkün olduğunca geciktirilmesi, yüksek miyopi gelişimi ve buna bağlı retinal dekolman, makulopati gibi ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından son derece önemlidir (16). Son yıllarda yapılan çalışmalar, okul çağı miyopisi üzerinde genetik yatkınlık kadar çevresel faktörlerin de belirleyici olduğunu göstermektedir. Özellikle etnik köken, ebeveyn miyopi öyküsü, miyopi başlangıç yaşı ve başlangıçtaki kırma kusuru düzeyi gibi faktörler ön plana çıkmaktadır. Ebeveynlerden birinin miyop olması erken başlangıç açısından önemli bir risk faktörü iken, her iki ebeveynde miyopi varlığı bu riski anlamlı düzeyde artırmaktadır (17). Ayrıca miyopinin ne kadar erken yaşta başladığı, progresyon hızını doğrudan etkilemektedir; erken başlangıç miyopisi daha hızlı ilerlemektedir (18).

Çalışmamızda, parental miyopi prevalansı açısından atropin ve kontrol grupları arasında dikkat çekici bir farklılık gözlenmiştir. Atropin grubundaki hastaların %39,3'ünde yalnızca bir ebeveynde, %51,2'sinde ise her iki ebeveynde miyopi bulunmaktayken; kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %30,9 ve %33,3 olarak saptanmıştır. Bu farklılık, tedavi grubunda yer alan çocukların genetik açıdan daha yüksek miyopi riski taşıdığını göstermesinin yanı sıra, ailelerin tedavi sürecine katılım ve uyum düzeylerini de etkileyebilecek bir faktör olarak değerlendirilebilir. Miyopinin hem genetik hem çevresel bileşenlere sahip multifaktöriyel bir kırma kusuru olduğu bilinmektedir ve özellikle her iki ebeveynin de miyop olması, çocukta erken başlangıçlı ve daha hızlı progresyon gösteren miyopi gelişme riskini anlamlı şekilde artırmaktadır (19, 20).

Parental miyopi varlığı, yalnızca genetik riski değil aynı zamanda ebeveynlerin miyopiyle ilgili bilgi ve farkındalık düzeylerini de artırmakta, bu da çocuğa uygulanacak önleyici tedavilere yönelik daha pozitif bir tutum gelişmesine katkı sağlayabilmektedir. Nitekim çalışmamızda, atropin damla tedavisini kabul eden grupta, ebeveynlerdeki miyopi oranının daha yüksek olması, bu bireylerin tedaviye ilişkin motivasyonunun ve tedavi uyumunun daha güçlü olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de ebeveynlerin miyopiye dair tutumlarının, çocuklarının göz sağlığı kontrollerine düzenli katılımı ve tedaviye bağlılığı üzerinde belirleyici olduğu bildirilmiştir (21). Ayrıca ebeveynin kişisel miyopi tecrübesi, çocuğu için daha erken ve kararlı bir müdahaleyi mümkün kılabilir. Bu bulgular, miyopi kontrolünde yalnızca klinik verilerin değil, aile yapısının ve farkındalığının da göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır (21, 22).

Bu nedenle, ailede miyopi öyküsü bulunan çocukların düzenli göz kontrollerine getirilmesi, erken tanı ve müdahale açısından kritik öneme sahiptir. Miyopi gelişiminde etkili çevresel faktörler arasında yakın çalışma mesafesi, eğitim süresi, açık hava aktivitesi, ortam aydınlatması, kentleşme, dijital ekran maruziyeti, D vitamini düzeyleri ve uyku kalitesi gibi birçok değişken yer almaktadır. Etkin bir miyopi yönetiminin temel hedefi, hastalığın ortaya çıkışını engellemek veya gelişimini mümkün olan en erken evrede tespit ederek ilerlemesini yavaşlatmaktır (23).

Özellikle açık havada geçirilen zamanın miyopiyi önlemedeki rolü, son yıllarda yoğun şekilde araştırılmış ve güçlü şekilde vurgulanmıştır. Güneş ışığına maruz kalmanın retinal dopamin sentezini artırarak aksiyel büyümeyi baskıladığı ve böylece miyopi gelişimini önleyebileceği düşünülmektedir (24). Bu alanda yapılan 25 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz, günde en az bir saat açık havada geçirilen sürenin miyopi riskini %45 oranında azaltabildiğini bildirmiştir (25).

Dijital ekran kullanımı ile miyopi gelişimi arasındaki ilişki konusunda henüz net ve doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak mevcut literatür, özellikle çocukluk döneminde dijital ekran maruziyetinin sınırlandırılmasının, miyopi başlangıcını ertelemeye yararlı olabileceğine işaret etmektedir. Amerikan Pediatri Derneği, 2 yaş altı çocuklarda ekran kullanımının tamamen engellenmesini, 2–5 yaş aralığında günde en fazla 1 saat, okul çağı çocuklarında ise maksimum 2 saat dijital ekran süresi

önerilmektedir (26). Bu sınırlamalar, çocukların retinal gelişim sürecinin korunması ve açık hava aktiviteleri için daha fazla zaman ayrılmasını teşvik etmeye yöneliktir.

Yakın çalışma aktiviteleri ile miyopi arasındaki ilişki ise halen tartışmalıdır. Günümüze kadar yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen, elde edilen bulgular arasında tutarsızlıklar mevcuttur. Bazı multikohort çalışmalar ve meta-analizler, uzun süreli yakın çalışmanın miyopi gelişimini tetikleyebileceğini öne sürerken (27- 30), diğer çalışmalar bu ilişkiyi destekleyen anlamlı sonuçlar ortaya koymamış ve yakın çalışmanın miyopiye etkisi olmadığını bildirmiştir. Bu durum, çalışma yöntemlerindeki farklılıklar, tanım karmaşası; okuma mı, ekran mı, ödev mi gibi ve yaş gruplarındaki çeşitlilikle açıklanabilir.

Çalışmamızda günlük dijital ekran maruziyet süresi ve açık havada geçirilen süre, tedavi ve kontrol grupları arasında benzer düzeyde bulunmuş; bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,414$ ve $p = 0,276$, sırasıyla). Ayrıca, yakın çalışma mesafesi ($p = 0,520$), günlük uyku süresi ($p = 0,118$) ve D vitamini eksikliği varlığı ($p = 0,215$) bakımından da anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu bulgular, her iki grubun çevresel ve yaşam tarzı faktörleri açısından homojen olduğunu ve bu faktörlerin çalışmamızda miyopi progresyonu üzerinde doğrudan belirleyici olmadığını düşündürmektedir.

Literatürde, bu tür çevresel etkenlerin miyopi gelişiminde ve ilerlemesinde oynadığı rol tartışmalı olup, farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin, He ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan büyük ölçekli bir çalışmada, günlük açık hava maruziyet süresinin artmasıyla miyopi riskinin anlamlı şekilde azaldığı, her ilave açık hava saatinin miyopi gelişme riskini yaklaşık %2.0 oranında düşürdüğü bildirilmiştir. Wu ve arkadaşları (2013) ise Tayvan’da yaptıkları müdahale çalışmasında, okul çocuklarında açık hava süresini artırarak miyopi insidansında anlamlı azalma sağlandığını göstermiştir. Bu çalışmalar açık hava aktivitelerinin miyopi progresyonunu baskılayabileceğini desteklemektedir (31- 32)

Öte yandan, bazı çok merkezli çalışmalarda yakın çalışma süresi, ekran maruziyeti veya uyku süresi ile miyopi progresyonu arasında belirgin bir ilişki bulunmamıştır. Örneğin, Enthoven et al. (2020) tarafından yapılan multi-kohort analizde, yakın çalışma süresi ile miyopi arasında zayıf bir ilişki saptanmış; günlük ekran süresinin ise miyopi gelişimi üzerinde bağımsız bir etkisi olmadığı belirtilmiştir

(33). Aynı şekilde, Li ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan bir meta-analizde, uyku süresi ile miyopi progresyonu arasında genel olarak tutarlı bir ilişki bulunmamış, yalnızca bazı yaş gruplarında ve kültürel bağlamlarda farklılıklar bildirilmiştir (34). D vitamini eksikliği ile miyopi ilişkisini inceleyen çalışmalar da benzer şekilde çelişkili bulgular sunmaktadır. Mutti et al. (2011), D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu çocuklarda miyopi prevalansının daha yüksek olduğunu rapor ederken, Williams ve arkadaşları (2017) bu ilişkinin açık hava maruziyeti gibi çevresel etkenlerle karışabileceğini, dolayısıyla doğrudan nedensellik kurmanın güç olduğunu vurgulamıştır (35, 36). Çalışmamızda bu faktörler açısından iki grup arasında anlamlı fark olmaması, grupların çevresel risk faktörleri açısından karşılaştırılabilir olduğunu ve miyopi kontrolüne yönelik analizlerin daha sağlam temellere oturduğunu göstermektedir.

D vitamini ile miyopi arasındaki ilişkiye dair literatür de benzer şekilde çelişkili bulgular sunmaktadır. Bazı çalışmalarda miyopik çocuklarda D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmış olsa da, D vitamini takviyesinin miyopi progresyonunu yavaşlattığına dair ikna edici kanıtlar bulunmamaktadır (37). Bu durum, D vitamininin miyopide bir belirteç olabileceğini ancak doğrudan nedensel bir role sahip olmadığını düşündürmektedir.

Uyku süresi ve düzeni ile miyopi arasındaki ilişki ise sınırlı sayıda çalışmada ele alınmıştır. Genel olarak yapılan çalışmalar, uyku süresi ile miyopi arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Ancak Japonya’da yapılan bir çalışmada, yetersiz uykunun sirkadiyen ritmi ve melatonin sentezini etkileyerek dopaminerjik sistem üzerinde düzenleyici bir rol oynayabileceği, dolayısıyla miyopi gelişimiyle ters ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (38). Bu hipotez, retina dopamin düzeylerinin ışık maruziyeti ve uyku düzeniyle ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir.

Miyopi prevalansının dünya genelinde hızla artması, özellikle çocukluk çağında miyopinin önlenmesi ve kontrol altına alınmasına yönelik bilimsel ilgiyi belirgin şekilde artırmıştır. Bu kapsamda geliştirilen yaklaşımlardan biri olan topikal atropin tedavisi, miyopi progresyonunu yavaşlatmada umut verici bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Atropinin etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, retinal dopaminerjik yollar, skleral yeniden yapılanma ve koroidal dolaşım üzerine etkileri olabileceği öne sürülmektedir. Farklı dozlarda (%1, %0.5, %0.1, %0.05 ve

%0.01) uygulanan atropin tedavisinin, miyopi ilerlemesini yavaşlatmada etkili olduğu çeşitli klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (39- 41). Atropin tedavisiyle ilgili ilk bilimsel rapor, 19. yüzyılda Wells tarafından sunulmuş olup, bu çalışma miyopi progresyonunu kontrol altına alma girişimlerinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir (42). O tarihten bu yana, atropinin çocukluk çağı miyopisinin ilerlemesini önlemedeki potansiyel etkisi pek çok klinik çalışma ile araştırılmıştır. Başlangıçta, atropin tedavisinin güvenlik profiline ilişkin veriler, esasen ilaca bağlı yan etkilerin tanımlanması ile sınırlı kalmış, bildirilen advers olayların sıklığı ise çalışmalar arasında belirgin şekilde değişiklik göstermiştir.

Bu alandaki ilk randomize, plasebo kontrollü çalışma, Yen ve arkadaşları tarafından 1989 yılında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, 1 yıl süreyle %1 atropin uygulanan çocuklarda miyopi progresyonunun plasebo grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiş; ancak tedavi grubunda fotofobi ve yakın görmede bulanıklık gibi ciddi yan etkilerin görülmesi, bu bulguların klinik uygulamaya entegrasyonunu sınırlamıştır (43). Bununla birlikte, benzer dozda atropin kullanılan başka bir çalışmada fotofobi oranı yalnızca %18 olarak raporlanmış ve yan etki profilinin olguya özgü farklılıklar gösterebileceği vurgulanmıştır (44).

Atropinin daha düşük dozlarda da etkili olabileceğini ortaya koyan ilk önemli çalışmalardan biri, Shih ve arkadaşları tarafından yürütülen randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada, çocuklara 2 yıl boyunca uygulanan %0.5, %0.25 ve %0.1 atropin göz damlalarının, miyopi progresyonunu anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (45). Bulgular, yüksek doz atropinin etkili ancak tolere edilebilirliğinin düşük olduğu, daha düşük dozların ise yan etki profili açısından daha avantajlı bir seçenek sunabileceğini ortaya koymuştur.

Miyopi tedavisinde farmakolojik yaklaşım açısından en önemli dönüm noktalarından biri, ATOM-1 (Atropine for the Treatment of Myopia) çalışması olmuştur. Singapur'da yürütülen bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 6–12 yaş aralığındaki toplam 400 çocuk, 2 yıl tedavi ve ardından gelen 1 yıl yıkama (washout) dönemi olmak üzere 3 yıl boyunca izlenmiştir. Tedavi grubuna, her gece topikal olarak %1 atropin damlası uygulanmıştır. Bu çalışmada, yüksek doz atropinin neden olabileceği fotofobi ve kamaşma gibi advers etkiler, fotokromatik lens kullanımıyla büyük ölçüde azaltılmıştır.

İki yıllık tedavi süresi sonunda, ortalama miyopi progresyonunda %77 oranında bir azalma bildirilmiş ve bu bulgu, atropin tedavisinin etkinliğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, tedavinin sonlandırılmasını takiben geçen üçüncü yılda, miyopi progresyonunda belirgin bir “rebound etkisi” gözlenmiştir. Bu durum, yüksek doz atropin tedavisinin kesilmesini takiben miyopinin hızla ilerleyebileceğine işaret etmiş ve sonraki çalışmaların daha düşük dozların etkinliği ve rebound riski üzerindeki etkilerini araştırmasına öncülük etmiştir (43,46).

ATOM-1 çalışmasında yüksek doz atropinin miyopi progresyonunu anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiş olsa da, tedavi süresince ortaya çıkan fotofobi, akomodasyon güçlüğü ve tedavi kesildiğinde gözlenen belirgin rebound etkisi, daha düşük konsantrasyonların etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren yeni çalışmalara zemin hazırlamıştır. Bu gereksinim doğrultusunda tasarlanan LAMP (Low-Concentration Atropine for Myopia Progression) çalışması, düşük doz atropinin miyopi kontrolündeki etkisini değerlendiren en kapsamlı araştırmalardan biri olarak literatürde yerini almıştır.

LAMP çalışması dört yıllık izlem süresini kapsayan, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir tasarıma sahiptir. Birinci fazda, çocuklar %0.05, %0.025, %0.01 atropin ve plasebo içeren dört gruba randomize edilmiştir. İkinci fazda, plasebo grubundaki çocuklara, birinci fazda en yüksek etkinliği gösteren %0.05 atropin uygulanmaya başlanmış ve bu grup “değişim grubu” olarak tanımlanmıştır. Diğer gruplar aynı dozlarla tedaviye bir yıl daha devam etmiştir. Üçüncü fazda, değişim grubu hariç tüm gruplarda bir yıllık washout (ilaçsız takip) dönemine geçilmiştir. Dördüncü fazda ise, üçüncü yıl sonunda 0.50 diyoptriden fazla progresyon gösteren çocuklara yeniden atropin tedavisi başlanırken, değişim grubundaki çocuklar tedaviye kesintisiz şekilde devam etmiştir (13).

Çalışmanın ilk yıl sonuçları, düşük doz atropin kullanımının miyopi progresyonunu ve aksiyel uzunluk artışını plaseboya kıyasla anlamlı şekilde azalttığını ortaya koymuştur. Konsantrasyon arttıkça etkinliğin de arttığı gözlenmiş; %0.05, %0.025 ve %0.01 atropin gruplarında sırasıyla sferik eşdeğerde %67, %43 ve %27 oranında azalma, aksiyel uzunluk artışında ise %51, %29 ve %12 oranında azalma bildirilmiştir. Özellikle %0.01 atropin ve plasebo grupları arasında aksiyel uzunluk

açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, %0.01 dozun refraksiyonel düzeyde belirli bir etki gösterse de aksiyel büyümeyi baskılamada sınırlı kaldığını düşündürmektedir.

LAMP çalışması, yalnızca düşük doz atropin tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmekle kalmamış, aynı zamanda doz-yanıt ilişkisini açık biçimde ortaya koyarak miyopi kontrolünde doz seçiminin klinik önemi konusunda rehberlik sağlamıştır. Ayrıca, uzun dönem takip süresi boyunca elde edilen veriler, miyopi yönetiminde farmakolojik tedaviye ilişkin uzun soluklu stratejilerin planlanmasına olanak tanımıştır (13).

LAMP çalışmasının ilk iki fazına ait bulgular, farklı konsantrasyonlardaki atropin uygulamalarının miyopi kontrolünde etkinliğini açıkça ortaya koymuştur. Atropin gruplarının hiçbirinde yakın ya da uzak görme üzerinde anlamlı bir etki gözlenmemiştir; bu durum, tedavinin refraksiyonel güvenliğini desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışmada en yüksek etkinliğin %0.05 atropin dozunda elde edildiği bildirilmiştir. Faz 2 sonuçları, %0.05 atropinin miyopi progresyonunu %0.01 atropin konsantrasyonuna göre yaklaşık iki kat daha fazla yavaşlattığını göstermiş ve bu dozun optimal konsantrasyon olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (14).

Çalışmanın plasebo kolundaki çocuklara %0.05 atropin başlanmasıyla birlikte, miyopi ilerleme hızında belirgin bir yavaşlama gözlenmiş ve bu durum, tedaviye geç başlansa dahi etkinliğin sürdürülebileceğini göstermiştir. LAMP Faz 3 sonuçlarında ise, atropin tedavisinin üç yıl boyunca kesintisiz sürdürülmesinin, üçüncü yılda tedavinin kesilmesine kıyasla miyopi kontrolü açısından daha avantajlı olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte, uzun süreli atropin tedavisine ilişkin en uygun stratejiler henüz kesinleşmemiştir (47).

Çalışmada ayrıca, daha yüksek atropin konsantrasyonlarının ve tedaviye daha erken yaşta başlanmasının, tedavi kesildikten sonra daha belirgin bir rebound etkisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak %0.05 atropin dozunun 3 yıllık tedavi sürecinde yalnızca hafif düzeyde geri tepme (rebound) etkisi oluşturduğu, buna karşın %0.01'e kıyasla miyopi kontrolünde daha kalıcı ve anlamlı bir etki sağladığı görülmüştür. Bu nedenle, özellikle Asya kökenli çocuklarda %0.05 atropin dozunun tedaviye 3. yılda da devam ettirilmesi önerilmektedir (47).

LAMP çalışmasının Faz 4 aşamasında, %0.05 atropin ile tedaviye devam eden tüm alt grupların, 5. yılın sonuna kadar aynı dozda tedaviyi sürdürmesi planlanmıştır. Bu faz halen devam etmekte olup, elde edilecek uzun dönem sonuçlar, atropin tedavisinin kalıcı etkileri, rebound kontrolü ve olası ideal tedavi süresi konusunda önemli bilgiler sunması beklenmektedir (12).

Bu çalışmada, %0.01 konsantrasyonunda topikal atropin tedavisi, miyopisi bulunan 6–14 yaş aralığındaki okul çağı çocuklarında uygulanmış ve tedavi etkinliği çeşitli biyometrik ve refraksiyonel parametreler üzerinden kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ile 6., 12. 24. ve 36. ay kontrollerinde elde edilen sikloplejik sferik eşdeğer (SE), aksiyel uzunluk (AU), lens kalınlığı (LK), lens gücü (LG), ortalama ($\bar{K}$) ve maksimum (K_{max}) kornea eğriliği, ön kamara derinliği (ÖKD), santral kornea kalınlığı (SKK), göz içi basıncı (GİB), skotopik ve mezopik pupil çapı (SPÇ), korneal astigmatizma (KA), Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ölçümleri karşılaştırılarak tedavinin etkileri nicel olarak analiz edilmiştir. Takip süresince SE ve AU dışındaki parametrelerde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

Ayrıca çalışmamızda, %0.01 atropin tedavisi uygulanan çocuklarda 36 aylık takip süresince Schirmer testi ve TBUT değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Ortalama gözyaşı miktarı ve gözyaşı film kırılma süresi tedavi boyunca fizyolojik sınırlar içinde kalmış ve her iki parametre de tedavi grubunda stabil seyretmiştir. Benzer şekilde, Hansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 0.01% atropin tedavisi sonrası Schirmer ve TBUT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir azalma eğilimi bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların hiçbirinde klinik olarak kuru göz şikayeti bulunmamakla birlikte, ölçümlerdeki bu hafif düşüş gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise sadece ölçümler değil, klinik gözlem de kuru göz açısından tamamen stabil bulunmuştur. Her iki bulgu birlikte değerlendirildiğinde, düşük doz atropin tedavisinin gözyaşı fonksiyonları üzerinde klinik olarak anlamlı bir bozulmaya yol açmadığı, ancak biyofiziksel parametrelerde minimal düzeyde etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir. Bu durum, atropin tedavisi sırasında semptomsuz bireylerde dahi gözyaşı fonksiyonlarının dikkatle izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (48).

Bununla birlikte, çalışmanın özgün katkılarından biri olarak, subfoveal koroid kalınlığı (SFKK) değişimleri de atropin tedavisine verilen yanıtla ilişkilendirilerek

incelenmiştir. Koroid kalınlığındaki dinamik değişimlerin tedavi başarısına etkisi ortaya konmaya çalışılmış, bu yönüyle çalışma yalnızca refraksiyonel ve biyometrik ölçümlerle sınırlı kalmamış, aynı zamanda koroidal fizyolojinin tedavi yanıtındaki rolünü de ele almıştır. Literatür taramasına göre, ülkemizde bu kapsamda SFKK değişimleriyle birlikte atropin tedavisini değerlendiren yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır; bu da çalışmamızın özgünlüğünü artırmaktadır. Çalışmamızda, %0.01 atropin tedavisi uygulanan çocuklarda subfoveal koroid kalınlığında (SFKK), tedavi başlangıcına kıyasla 6., 12., 24. ve 36. aylarda anlamlı artış saptanmıştır (tüm $p < 0.001$). Ortalama SFKK, başlangıçta 248 μm iken, tedavi süresince sırasıyla 252.6, 253.4, 252.1 ve 251.5 μm olarak ölçülmüştür. Takip vizitleri arasında bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olması, koroidal kalınlıktaki artışın esasen tedavinin erken döneminde gerçekleştiğini ve sonrasında stabil kaldığını göstermektedir. Bu bulgumuz, LAMP (Low-Concentration Atropine for Myopia Progression) çalışmasının sonuçlarıyla uyumludur. Yam ve arkadaşları tarafından yürütülen bu çalışmada, %0.01 atropin uygulanan çocuklarda ilk yıl sonunda subfoveal koroid kalınlığında minimal düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir; buna karşılık %0.025 ve %0.05 atropin dozlarında anlamlı koroidal kalınlaşma saptanmış, bu etkinin atropine konsantrasyon bağımlı olduğu bildirilmiştir (49).

Benzer şekilde, Li ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da, %0.01 atropin tedavisinin ilk 2 ay içerisinde subfoveal koroid kalınlığında hafif bir artışa neden olduğu ancak bu etkinin zamanla azaldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, bu artışı atropinin koroid damarlarında neden olduğu vazodilatasyona ve dopamin salınımını artırıcı etkisine bağlamışlardır (50). Ayrıca Chiang ve arkadaşlarının 2021 yılında yayımladıkları prospektif çalışmada da, atropin uygulamasını takiben ilk hafta, 3 ay ve 6 ayda subfoveal koroid kalınlığında belirgin artış gözlenmiş ve bu değişikliğin miyopi progresyonunun biyolojik bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (51).

Öte yandan, kontrol grubunda yer alan çocuklarda SFKK'da ilerleyen dönemlerde belirgin bir azalma eğilimi gözlenmiştir. Başlangıçta 252 μm olarak ölçülen ortalama SFKK, 36. ay sonunda 245.6 μm 'ye kadar düşmüştür. Bu bulgu, tedavi edilmeyen miyopik bireylerde aksiyel elongasyonla birlikte koroidal incelmenin meydana geldiğini desteklemektedir. Bu durum, miyopik gözlerde aksiyel

uzunluk artışı ile koroidal kalınlık arasında ters yönlü bir ilişki olduğu yönündeki literatür verileriyle de tutarlıdır. Özellikle Li ve ark. tarafından bildirilen longitudinal analizlerde, subfoveal koroid kalınlığında azalma gözlenen bireylerde miyopik progresyonun daha hızlı seyrettiği ifade edilmiştir (52). Koroid, retina ve sklera arasındaki yapısal ve fizyolojik ilişkiler göz önünde bulundurulduğunda, atropinin miyopiye karşı koruyucu etkisinin yalnızca refraktif düzeyde değil, aynı zamanda koroidal düzeyde de gerçekleştiği düşünülebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızdaki bulgular atropinin miyopi yönetimindeki çok boyutlu etkilerini desteklemekte; özellikle koroidal kalınlık üzerinde koruyucu ve stabilizan etkisi olduğunu göstermektedir. Koroidal kalınlığın miyopi progresyonuna karşı potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği yönündeki hipotezleri güçlendiren bu veriler, tedaviye yanıt izlemek ve bireyselleştirilmiş müdahale planlamak açısından önemli katkılar sunabilir.

Çalışmamızda, tüm olgular değerlendirildiğinde, topikal %0.01 atropin tedavisi öncesi ve sonrası sferik eşdeğer (SE) değerler karşılaştırılmış; tedavi grubunda 36. ay sonunda yıllık miyopi progresyonu $-1,14$ D, kontrol grubunda ise $-2,45$ D olarak saptanmıştır. Yıllık SE ilerlemesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Buna karşılık, aksiyel uzunluk (AU) değişimi kontrol grubunda daha belirgin olup, 36. ayda AU artışı tedavi grubunda 0.51 mm, kontrol grubunda ise 0.86 mm olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu bulgular, literatürdeki sonuçlarla örtüşmektedir. Örneğin, LAMP çalışmasında, 1 yıl sonunda SE progresyonu %0.05 atropin grubunda -0.27 D, %0.01 atropin grubunda ise -0.59 D olarak bildirilmiş; her iki dozun plasebo grubuna göre miyopi ilerlemesini anlamlı şekilde yavaşlattığı gösterilmiştir. Aksiyel uzunluk açısından ise aynı çalışmada, %0.05 atropin grubunda yıllık artış 0.20 mm, %0.01 grubunda ise 0.36 mm olarak saptanmış, yalnızca %0.05 atropin grubunun AU değişiminde plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak, Loh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, %1 atropinle tedavi edilen 182 çocukta progresyon riskinin, başlangıç SE değeri daha yüksek ve yaşı daha küçük olan bireylerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (53, 54).

Çalışmamızda SE ilerlemesi ve AU ilerlemesinin tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha az olduğu ve miyopi ilerlemesini %0,01 atropin konsantrasyonunun yavaşlattığı, literatürle de uyumlu olarak, bulunmuştur.

Çalışmamızda değerlendirilen oküler biyometrik parametrelerin ilk muayene bulguları incelendiğinde, lens kalınlığı (LT), lens gücü (LG), ortalama keratometri (Kort), maksimum kornea eğriliği (Kmax), ön kamara derinliği (ÖKD), santral kornea kalınlığı (SKK), göz içi basıncı (GİB), skotopik pupil çapı (SPÇ) ve korneal astigmatizma değerleri açısından tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tedavi öncesi ile 36. ay arasındaki değişimlere bakıldığında ise her iki grupta da oküler biyometrik parametreleri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Gruplar arasında zaman içinde izlenen skotopik ve mezopik pupil çapı değişimleri değerlendirildiğinde, atropin grubunda pupil çapında artış gözlenmiş, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Tedavi grubundaki olgularda izlenen bu hafif pupil genişlemesi, hiçbir hastada klinik olarak rahatsız edici düzeyde fotofobiyeyol açmamıştır. Bu bulgu, %0.01 atropin konsantrasyonunun iyi tolere edildiğini, pupillaya olan etkisinin hafif ve semptomsuz seyrettiğini göstermektedir. Düşük konsantrasyonlarda atropinin pupil fizyolojisi üzerindeki etkisinin sınırlı ve geçici olduğu, bu nedenle günlük yaşam konforunu bozmadığı söylenebilir.

Benzer şekilde, literatürde yapılan çalışmalarda da %0.01, %0.025 ve %0.05 atropin konsantrasyonlarının tamamında pupil çapında artış bildirilmiş; ancak gruplar arasında fotofobi sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı ve tüm konsantrasyonların genel olarak iyi tolere edildiği ifade edilmiştir (49, 55, 56). Bu bulgular, düşük ve orta düzey atropin konsantrasyonlarının semptomimetik etkiler yaratmaksızın pupil genişlemesi sağladığını, ancak bu durumun genellikle klinik şikâyete dönüşmediğini göstermektedir.

Ayrıca, Chen ve arkadaşları, daha geniş pupil çapının periferik retinada miyopik defokusun daha yoğun algılanmasına yol açabileceğini ve bu durumun aksiyel uzama üzerinde baskılayıcı bir etki oluşturabileceğini öne sürmüşlerdir (57). Fu ve arkadaşları ise daha geniş pupil açıklığının ilaç eliminasyonunu kolaylaştırarak, skleral

düzeyde kollajen çapraz bağlanması artmasına ve dolayısıyla daha az aksiyel uzama gelişmesine katkı sağlayabileceğini bildirmiştir (58). Bu bulgular, atropine bağlı pupil değişikliklerinin yalnızca farmakodinamik bir yan etki değil, aynı zamanda miyopi kontrolünde rol oynayabilecek fizyolojik bir mekanizma olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, atropin tedavisinin oküler biyometrik parametreler üzerindeki etkilerine ilişkin mevcut literatürle tutarlılık göstermektedir. Benzer şekilde, LAMP çalışmasında da farklı konsantrasyonlardaki atropin damlalarının biyometrik yapılar üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve her üç doz grubunda da ortalama korneal eğrilikte (Kort) zaman içinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, bizim çalışmamızdan farklı olarak korneal astigmatizmada ve ön kamara derinliğinde (ÖKD) artış, lens gücünde ise azalma saptanmıştır (59).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, %0.01 ve %0.02 atropin konsantrasyonlarının uygulandığı çocuklarda zamanla lens gücünde azalma, ÖKD ve korneal astigmatizmada artış bildirilmiş, buna karşılık göz içi basıncı (GİB) ve Kort değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (60). Bu bulgular, atropin tedavisinin anterior segment biyometrisi üzerindeki etkilerinin dozdan bağımsız olarak benzer eğilimler gösterebileceğini düşündürmektedir. Daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca, Tayvan'da yürütülen bir başka çalışmada, %0.125 atropin kullanan çocuklarda Kort ve GİB değerlerinin zamanla sabit kaldığı, buna karşın ön kamara derinliğinde artış ve lens kalınlığında azalma olduğu rapor edilmiştir (61). Bu sonuçlar, atropinin anterior segmentin yapısal özelliklerine olan etkisini farklı dozlarda da tekrar eden bir desenle ortaya koymaktadır.

Miyopi tedavisinde atropin kullanılırken bazı araştırmacılar kornea biyomekanikini de değerlendirmişlerdir. Wenjing ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, yüksek miyopi tanısı alan bireylerde korneal histerezis (KH) ve korneal rezistans faktörü (KRF) değerlerinin belirgin şekilde daha düşük ölçüldüğü bildirilmiştir (62). Benzer şekilde, Tayvan'da gerçekleştirilen bir çalışmada, daha düşük KH ve KRF değerlerinin daha uzun aksiyel uzunluk (AL) ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu ortaya konmuştur (63). Bu literatür bulguları, çalışmamızla uyumlu olarak, tedavi grubunda gözlenen daha düşük KH ve KRF düzeylerinin, grupta yer alan bireylerin daha uzun AL'ye ve daha ileri miyopiye sahip olmasıyla ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Literatürde atropinin korneal biyomekanik özellikler üzerindeki etkilerini doğrudan inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Ancak teorik olarak, atropin uygulamasının sklera ve kornea gibi bağ dokusu zengin yapılarda biyomekanik değişikliklere yol açarak miyopi progresyonunun seyrini etkileyebileceği öne sürülmektedir. Bu bağlamda, korneal biyomekanik değerler yalnızca yapısal değil, aynı zamanda miyopik gözde progresyon riski öngörüsüne dair potansiyel bir biyobelirteç olarak da değerlendirilebilir.

Bu nedenle, atropinin korneal viskoelastisite üzerindeki etkilerini daha net ortaya koymak amacıyla, daha geniş örneklem gruplarında, prospektif ve uzun süreli izlem içeren ileri düzey araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmalar, miyopi tedavisinin kişiselleştirilmesine katkı sağlayabilir ve biyomekanik yanıtların tedavi yönetiminde nasıl dikkate alınabileceğine dair önemli bilgiler sunabilir.

Subfoveal koroid kalınlığı (SFKK), retina ile koroid arasındaki yapısal ve fonksiyonel ilişkiyi yansıtan önemli bir biyometrik parametredir. Miyopik gözlerde retina ve koroidde çeşitli dejeneratif süreçler meydana gelebilir; bu süreçler arasında SFKK'da belirgin incelme sıkça bildirilmektedir. Koroidal incelme, yalnızca miyopinin progresyonu açısından değil, aynı zamanda ilerleyen dönemlerde gelişebilecek görme kaybına yol açabilecek patolojik miyopi komplikasyonları açısından da önem arz etmektedir. Bu bağlamda, atropinin SFKK üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi, tedavinin mekanizmasının anlaşılması ve uzun vadeli sonuçlarının öngörülebilmesi açısından değerli bir araştırma alanı sunmaktadır.

LAMP çalışmasında, %0.05, %0.025 ve %0.01 konsantrasyonlarında atropin kullanan olgularda SFKK ölçümleri yapılmış ve atropin tedavisine verilen koroidal yanıt ile miyopi progresyonu arasındaki ilişki detaylı olarak incelenmiştir. Çalışmanın bulgularına göre, %0.025 ve %0.05 doz gruplarında atropin konsantrasyonuna bağlı olarak anlamlı koroidal kalınlaşma gözlenmiştir; buna karşılık, %0.01 ve plasebo gruplarında bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Koroidal kalınlaşmanın, daha yavaş sferik eşdeğer (SE) ilerlemesi ve aksiyel uzunluk (AU) artışıyla negatif ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu yapısal değişimin miyopi progresyonunu yavaşlatmada potansiyel bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (12).

Çalışmamızda da, %0.01 atropin dozu ile tedavi edilen çocuklarda, tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 6., 12., 24. ve 36. ayda SFKK ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler, tüm vizitlerde başlangıç değerlerine kıyasla SFKK'da istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu göstermektedir. Ayrıca, 1 yıllık SFKK değişimi ile aynı dönemdeki SE farkı arasında pozitif yönde; AU farkı ile ise negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, LAMP çalışmasının sonuçlarıyla paralellik göstermekte ve SFKK'daki artışın atropin tedavisinin biyolojik etkinliğini yansıtabileceğine işaret etmektedir.

Benzer şekilde, Chiang ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, %0.3 atropin uygulanan çocuklarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. hafta, 3 ay ve 6. ayda yapılan SFKK ölçümlerinde koroid kalınlığında anlamlı artış gözlenmiştir (64). Li ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, %0.01 atropin kullanan çocuklarda tedavi öncesine kıyasla 2 hafta, 4 hafta ve 2. ayda yapılan ölçümlerde SFKK'da istatistiksel olarak anlamlı artış kaydedilmiştir (65).

Bu veriler, atropinin yalnızca refraksiyonel düzeyde değil, aynı zamanda koroidal yapılar üzerinde de etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak atropinin SFKK üzerindeki etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu etkinin, koroidal vazodilatasyon, ekstraselüler matriks yeniden düzenlenmesi ya da koroidal kan akımı üzerine doğrudan etkilerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla, SFKK artışı yalnızca bir yan etki değil, aynı zamanda tedaviye verilen fizyolojik yanıtın bir göstergesi olarak da değerlendirilebilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, atropin tedavisinin SFKK üzerindeki etkisi, miyopi progresyonunun biyolojik takibinde kullanılabilecek potansiyel bir parametre sunmakta olup, bu alanda daha geniş örneklemli ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Atropinin miyopi progresyonunu yavaşlatmadaki etkinliği yalnızca refraksiyonel parametrelerle sınırlı kalmayıp, koroidal yapı ve dolaşım üzerindeki etkilerle de ilişkilendirilmiştir. Atropinin subfoveal koroid kalınlığını artırıcı etkisi, çoklu fizyolojik mekanizmalar aracılığıyla açıklanmaya çalışılmaktadır.

Birincil mekanizmalardan biri olarak, atropinin nitrik oksit (NO) salınımını artırarak koroidal damarların dilatasyonuna yol açabileceği ve bunun sonucunda koroid kan akımında artış sağlanabileceği öne sürülmektedir. Artan kan akımı, koroidal tabakanın daha iyi oksijenlenmesini ve beslenmesini kolaylaştırmakta, bu da yapısal kalınlıkta artışa ve miyopik aksiyel uzamanın baskılanmasına katkı sağlayabilmektedir (64, 66).

İkinci olarak, atropin bir antimuskarinik ajan olarak düz kas tonusunu doğrudan etkileyebilmekte ve özellikle koroidin vasküler olmayan düz kas elemanlarında gevşeme sağlamaktadır. Bu etki, koroid tabakasında hacimsel genişleme ile sonuçlanabilir. Aynı zamanda atropinin, retinal dopamin salınımını uyararak geçici koroidal kalınlaşmaya ve bununla ilişkili oküler büyümenin inhibisyonuna neden olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Dopaminin, göz büyümesini baskılayan bir nörotransmitter olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu etki miyopi kontrolünde önemli bir rol oynayabilir.

Üçüncü bir mekanizma olarak, koroidal kan akışında azalma, koroidin altında yer alan sklerada hipoksiye yol açabilir. Bu durum, skleral miyofibroblastların transdiferansiyasyonunu tetikleyerek skleral elastisiteyi azaltmakta ve aksiyel büyümeyi hızlandırmaktadır. Atropin, bu patofizyolojik döngüyü koroidal vaskülatörü genişleterek ve oksijen sunumunu artırarak kesintiye uğratabilir. Bu etki, hem koroidal kalınlıkta artışa hem de aksiyel uzunluk (AU) artışında azalmaya neden olarak miyopinin ilerlemesini yavaşlatabilir.

Bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde, atropinin SFKK üzerindeki etkisinin sadece semptomatik değil, aynı zamanda yapısal ve moleküler düzeyde

terapötik bir rol oynayabileceği anlaşılmaktadır. Ancak bu hipotezleri doğrulamak ve daha net mekanistik açıklamalara ulaşmak için, moleküler biyoloji temelli çalışmaların ve görüntüleme destekli uzun süreli klinik araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Gelecekte gerçekleştirilecek kapsamlı ve çok merkezli çalışmalar, atropinin koroid üzerindeki etkilerinin klinik kullanım protokollerine nasıl yansıtılabileceğinin daha iyi ortaya koyacaktır.

Topikal atropin, farmakolojik etkisi gereği hem oküler hem de sistemik düzeyde yan etkilere neden olabilen bir ajandır. Gözle ilişkili yan etkiler arasında sıklıkla fotofobi, uzak ve yakın görmede bulanıklık, göz kuruluğu ve göz içi basınçta artış yer almaktadır. Sistemik yan etkiler ise atropinin antikolinergik etkilerine bağlı olarak gelişmekte olup, ateş, yüzde kızarıklık, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, kabızlık, taşikardi, terleme azalması, dikkat bozukluğu ve halüsinasyonlar gibi semptomlar görülebilmektedir.

Atropine bağlı advers etkiler genellikle doz ve uygulama süresi ile ilişkili olup, daha yüksek konsantrasyonlarda daha sık ve belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, düşük konsantrasyonlu atropin preparatlarının tercih edilmesi, etkinlikten ödün vermeden daha iyi bir tolerabilite sağlamaktadır. Ancak her doz düzeyinde olduğu gibi, tedavi süresince olası yan etkilerin dikkatle izlenmesi ve hastaların düzenli kontrollerle takip edilmesi gerekmektedir. Özellikle çocuk hastalarda ebeveyn bilgilendirmesi bu süreçte büyük önem taşımaktadır.

Tedavi etkinliği ile birlikte değerlendirildiğinde, atropinin neden olabileceği yan etkiler çoğunlukla hafif, geçici ve tedavi sonlandırıldığında geri dönüşümlü niteliktedir (67). Bu yönüyle, düşük doz atropin tedavisinin fayda-zarar dengesi çoğu klinik durumda hastalar lehine olmaktadır.

Bizim çalışmamızda ise hiçbir hastada atropin damlaya bağlı klinik olarak anlamlı bir yan etki gözlenmemiştir. Sadece birkaç hastada, tedavinin erken döneminde kısa süreli kamaşma şikayeti bildirilmiş; bu durum da genellikle adaptasyon süreciyle kendiliğinden düzelmiştir. Klinik izlem süresince fotofobi, görme bulanıklığı ya da sistemik intolerans gibi şikayetler rapor edilmemiştir.

Atropin tedavisinin potansiyel uzun dönem yan etkileri arasında, özellikle pupil genişlemesine bağlı olarak kronik ışık ve ultraviyole maruziyeti, buna bağlı retinal hasar ve katarakt gelişimi riski teorik olarak gündeme gelmektedir (56). Ancak mevcut

çalışmamızın 12 aylık izlem süresi, bu tür geç dönem advers etkilerin değerlendirilmesi açısından yetersizdir. Dolayısıyla, uzun süreli ve geniş örneklemlerli prospektif çalışmalar, atropinin uzun dönem güvenlik profilini daha net ortaya koymak açısından gereklidir.

Bu çalışmanın bazı metodolojik sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, örneklem büyüklüğünün görece küçük olması ve kontrol grubunun ağırlıklı olarak daha düşük miyopi derecesine sahip bireylerden oluşması, gruplar arasında karşılaştırma yaparken potansiyel sapmalara yol açabilecek önemli faktörlerdir. Ayrıca, takip süresinin 36 ay ile sınırlı olması, atropin tedavisinin uzun dönemli etkilerinin ve potansiyel rebound riskinin değerlendirilebilmesini kısıtlamaktadır. Bu nedenlerle, daha uzun süreli ve daha geniş örneklemlerli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tarz çalışmalar, miyopi tedavisinin yalnızca kısa vadeli kırma kusurlarına değil, aynı zamanda patolojik miyopiye bağlı retina ve koroid değişikliklerinin önlenmesine katkısını da ortaya koyacaktır.

Bununla birlikte, çalışmamızın literatüre önemli katkıları bulunmaktadır. İlk olarak, %0.01 konsantrasyonundaki topikal atropin dozunun oküler biyometrik yapılar, gözyaşı fonksiyon testleri ve subfoveal koroid kalınlığı üzerindeki etkileri, literatürde daha önce sistematik biçimde değerlendirilmemiştir. Özellikle ülkemizde, atropin tedavisi ile subfoveal koroid kalınlığı arasındaki ilişkiyi ele alan ilk çalışma olması yönüyle özgünlük taşımaktadır. Ayrıca, tedavi süresince ciddi bir sistemik ya da oküler yan etki bildirilmemiş olması, %0.01 atropin dozunun tolere edilebilirlik ve güvenlik açısından uygulanabilir bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, atropin tedavisinin miyopi kontrolündeki etkinliğini biyometrik ve anatomik verilerle birlikte ele alan, ülkemizde bu kapsamda yapılmış ilk çalışmalardan biri olup, ileride yapılacak daha geniş kapsamlı, çok merkezli ve uzun dönemli araştırmalara zemin hazırlayıcı niteliktedir.

7. KAYNAKÇA

- 1- Flitcroft DI, Et Al. IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Feb 28;60(3):M20-M30.
- 2- Siegwart JT Jr, Norton TT. Perspective: how might emmetropization and genetic factors produce myopia in normal eyes? *Optom Vis Sci*. 2011 Mar;88(3):E365-72.
- 3- Troilo D, Et Al. IMI - Report on Experimental Models of Emmetropization and Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Feb 28;60(3):M31-M88.
- 4- Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Archives of ophthalmology*. 1985;103(6):785-9.
- 5- Németh J, Et Al. Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. *Eur J Ophthalmol*. 2021 May;31(3):853-883.
- 6- Liang J, Et Al. Global prevalence, trend and projection of myopia in children and adolescents from 1990 to 2050: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2025 Feb 24;109(3):362-371.
- 7- Wolffsohn JS, Et Al. IMI - Myopia Control Reports Overview and Introduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Feb 28;60(3):M1-M19.
- 8- McMonnies CW. Clinical prediction of the need for interventions for the control of myopia. *Clin Exp Optom*. 2015 Nov;98(6):518-26.
- 9- Wildsoet CF, Et Al. IMI - Interventions Myopia Institute: Interventions for Controlling Myopia Onset and Progression Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Feb 28;60(3):M106-M131.
- 10- Tan D, Et Al. Topical Atropine in the Control of Myopia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016 Nov/Dec;5(6):424-428.
- 11- Jawaaid I, Et Al. Low concentration atropine and myopia: a narrative review of the evidence for United Kingdom based practitioners. *Eye (Lond)*. 2024 Feb;38(3):434-441.
- 12- Yam JC, Et Al. The Association of Choroidal Thickening by Atropine With Treatment Effects for Myopia: Two-Year Clinical Trial of the Low-concentration

- Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study. *Am J Ophthalmol*. 2022 May;237:130-138.
- 13- Zhang XJ, Et Al. Five-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 4 Report. *Ophthalmology*. 2024 Sep;131(9):1011-1020.
 - 14- Yam JC, Et Al. Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 2 Report. *Ophthalmology*. 2020 Jul;127(7):910-919.
 - 15- Ang Marcus, Wong Tien Y. Updates on myopia: A clinical perspective: Springer Nature; 2020.
 - 16- Jonas Jost B, Et al. IMI prevention of myopia and its progression. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2021;62(5):6-.
 - 17- Jiang X, Et al. Association of parental myopia with higher risk of myopia among multiethnic children before school age. *JAMA ophthalmology*. 2020;138(5):501-9.
 - 18- Li Fen F, Et al. Age effect on treatment responses to 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine: low-concentration atropine for myopia progression study. *Ophthalmology*. 2021;128(8):1180-7.
 - 19- Tideman JW, Et al.; CREAM Consortium. When do myopia genes have their effect? Comparison of genetic risks between children and adults. *Genet Epidemiol*. 2016 Dec;40(8):756-766.
 - 20- Xiang F, He M, Morgan IG. The Impact of Parental Myopia on Myopia in Chinese Children: Population-Based Evidence. *Optom Vis Sci*. 2014;91(4):437–443.
 - 21- Guo Y, Et al. Parental Understanding and Acceptance of Childhood Myopia Management Strategies: A Cross-Sectional Survey in China. *BMJ Open*. 2022;12(4):e058429.
 - 22- Tideman JWL, Et al. Association of Parental Myopia With Risk of Myopia in Offspring. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(10):1086–1093.
 - 23- Xiang F, Et al. The impact of parental myopia on myopia in Chinese children: population-based evidence. *Optometry and Vision Science*. 2012;89(10):1487-96.
 - 24- Jones Lisa A, Et al. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(8):3524-32.

- 25- Xiong S, Et al. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review. *Acta ophthalmologica* 2017;95(6):551-66.
- 26- Wiederhold Brenda K. Children's screen time during the COVID-19 pandemic: boundaries and etiquette. Mary Ann Liebert, Inc., publishers 140 Huguenot Street, 3rd Floor New ; 2020. p. 359-60.
- 27- Galvis V, Et al. Bio-environmental factors associated with myopia: An updated review. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017;92(7):307-25.
- 28- Huang Hsiu-Mei, Et al. The association between near work activities and myopia in children—a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(10):e0140419.
- 29- Hepsen I F, Et al. The effect of reading and near-work on the development of myopia in emmetropic boys: a prospective, controlled, three-year follow-up study. *Vision Res*. 2001;41(19):2511-20.
- 30- Jones LA, Etal. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3524-32.
- 31- He M, Et al. Effect of Time Spent Outdoors at School on the Development of Myopia Among Children in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(11):1142–1148.
- 32- Wu PC, Et al. Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1080–1085.
- 33- Enthoven CA, et al. The impact of computer use on myopia development in children: results of the Generation R study. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(6):607–614.
- 34- Li SM, et al. Near work related parameters and myopia in Chinese children: the Anyang Childhood Eye Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134514.
- 35- Mutti DO, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms are associated with myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(6):3878–3882.
- 36- Williams KM, et al. Associations between myopia and biomarkers of oxidative stress, inflammation and vascular endothelial dysfunction in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(5):593–598.
- 37- Mutti DO, Marks Amanda R. Blood levels of vitamin D in teens and young adults with myopia. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*. 2011;88(3):377.

- 38- Wei SF, Et al. Sleep duration, bedtime, and myopia progression in a 4-year follow-up of Chinese children: the Anyang Childhood Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2020;61(3):37-.
- 39- Tong L, Et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology*. 2009;116(3):572-9.
- 40- Yam JC, et al. Two-year clinical trial of the low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: phase 2 report. *Ophthalmology*. 2020;127(7):910-9.
- 41- Chia A, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*. 2012;119(2):347-54.
- 42- Curtin Brian J. *The myopias: basic science and clinical management*: Harpercollins College Division; 1985.
- 43- Yen MY, Et al. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. *Annals of ophthalmology*. 1989;21(5):180-2, 7.
- 44- Group Pediatric Eye Disease Investigator. A randomized trial of atropine vs patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(3):268-78.
- 45- Shih YF, Et al. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 1999;15(1):85-90.
- 46- Chua WH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2285-91.
- 47- Yam JC, Et al. Three-Year Clinical Trial of Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Continued Versus Washout: Phase 3 Report. *Ophthalmology*. 2022 Mar;129(3):308-321.
- 48- Hansen, Niklas C et al. "The Macular Choroidal Thickness in Danish Children with Myopia After Two-Year Low-Dose Atropine and One-Year Wash-Out: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial." *Ophthalmology and therapy* vol. 13,12 (2024): 3111-3122.
- 49- Yam JC, et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%,

- and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology*. 2019 Feb;126(1):113–124.
- 50- Li XQ, et al. Effects of 0.01% Atropine on Choroidal Thickness and Retinal Function in Myopic Children: A Randomized Clinical Trial. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(2):2.
- 51- Chiang SY, et al. Changes in Choroidal Thickness After Low-Dose Atropine for Myopia: Optical Coherence Tomography Analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):3703.
- 52- Li Z, et al. Subfoveal choroidal thickness and high myopia progression in Chinese school children: a longitudinal pilot study. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):165.
- 53- Verkicharla PK, Et al. Myopia progression varies with age and severity of myopia. *PloS one*. 2020;15(11):e0241759.
- 54- Loh KL, Et al. Risk factors for progressive myopia in the atropine therapy for myopia study. *American journal of ophthalmology*. 2015;159(5):945-9.
- 55- Moon JS, Shin SY. The diluted atropine for inhibition of myopia progression in Korean children. *International Journal of Ophthalmology*. 2018;11(10):1657.
- 56- Morgan IG, He M. An important step forward in myopia prevention: low- dose atropine. *Ophthalmology*. 2016;123(2):232-3.
- 57- Chen X, Et al. Factors determining the myopia control effect of an orthokeratology lens: A two-year multi-level model. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2022;42(4):786-96.
- 58- Fu A, et al. Risk factors for rapid axial length elongation with low concentration atropine for myopia control. *Scientific Reports*. 2021;11(1):11729.
- 59- Li F F, et al. Differential effects on ocular biometrics by 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine: low-concentration atropine for myopia progression study. *Ophthalmology*. 2020;127(12):1603-11.
- 60- Wang M, Et al. Effect of 0.02% and 0.01% atropine on ocular biometrics: A two-year clinical trial. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:3.
- 61- Ho MC, Et al. Short-term refractive and ocular parameter changes after topical atropine. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2020;10(2):111.
- 62- Wu W, Et al.. Comparison of corneal biomechanics between low and high myopic eyes—a meta-analysis. *American journal of ophthalmology*. 2019;207:419-25.

- 63- Chang PY, Et al. Assessment of corneal biomechanical properties and intraocular pressure with the Ocular Response Analyzer in childhood myopia. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;94(7):877-81.
- 64- Chiang STH, Et al. Additive effect of atropine eye drops and short-term retinal defocus on choroidal thickness in children with myopia. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-8.
- 65- Li W, Et al. Effect of 0.01% atropine eye drops on choroidal thickness in myopic children. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2020;43(9):862-8.
- 66- Summers Jody A. The choroid as a sclera growth regulator. *Experimental eye research*. 2013;114:120-7.
- 67- Shih YF, Hsiao CK, Lin LK, Chen CJ, Hung PT, editors. Effects of atropine and multi-focal glasses in controlling myopic progression. *Proceedings of the VIII International Conference on Myopia*; 2000.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-10840098-202.3.02-4354
Konu : Etik Kurulu Kararı

19/07/2024

Sayın Doç. Dr. Sevil Karaman Erdur

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz ‘0,01’lik Atropinin Oküler Etkisinin Değerlendirilmesi’ isimli başvurunuz Etik Kurulumuzca değerlendirilerek uygun görülmüş olup Etik Kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 66A7B8A0X7 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No: 19, Kavacık Kavşağı, 34810 Beykoz, İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: bilgi@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Esra KAN
Tel: 5461 E-Posta: esra.kan@medipol.edu.tr



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	0,01'lik Atropinin Oküler Etkisinin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Sevil Karaman Erdur			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 710	Tarih: 18.07.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrainızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 66A7B8A0X7 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Biyoistatistik/ Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 66A7B8A0X7 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

8.2. Özgeçmiş

1.Kişisel Bilgiler:

- Adı Soyadı: Munise Altınbaş
- Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti
- Yabancı Dil: İngilizce

2.Eğitim:

- Konya Selçuklu Anadolu Lisesi (2010-2014)
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce Bölümü (2014-2020)

3.Mesleki Deneyimler:

- İstanbul Medipol Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği (2021-2025)

4. Üyesi Olduğu Dernekler:

- Türk Oftalmoloji Derneği (TOD)
- The European Society Of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS)
- European Society Of Retina Specialist

5. Yayınlar:

- Altınbaş M, Özpınar A, Akbaba M, Nacaroglu Sa, Sargolzaeimoghaddam M, Sargolzaeimoghaddam M. Orbital Solitary Fibrous Tumor İn A Commercial Airline Pilot. Aerosp Med Hum Perform. 2024;95(6):333-336. Doi:10.3357/Amhp.6385.2024
- Yakut B, Tanriverdi C, Perk Ffnk, Nacaroglu Sa, Altınbaş M, Kilic A. Postoperative Corneal Remodeling After Corneal Allograft İntrastromal Ring Segment (Cars) İmplantation For Keratoconus: An Oct Study. Indian J Ophthalmol. 2024 Dec 27. Doi: 10.4103/Ijo.Ijo_2107_24. Epub Ahead Of Print. Pmid: 39728670.

6. Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Sözlü

Bildiriler:

- Evaluation Of Tear Film Parameters İn Children With Vernal Keratoconjunctivitis Using A Novel Keratoscopy-Based Device Türkiye Eudec Congress 2024 Madrid Spain
- Accuracy Of Myopia Master İn Children With Myopia 24th Eclso Meeting Istanbul Turkey

- Lasik Ve Prk Sonrası Miyopik Gözlerde Koroidal Kalınlık Değişiklikleri, Türk Oftalmoloji Derneği 57. Ulusal Kongre
- Tissue Plasminogen Activator For The Treatment Of Preretinal Blood Under Silicone Oil 20th Evrs Meeting Capodocia Turkey
- Lamina Cribrosa Changes After Femtosecond Laser-Assisted Laser In Situ Keratomileusis And Photorefractive Keratectomy In Myopic 41st Congress Of Escrs 2023 Vienna
- Change İn Corneal Thickness Within 1 Year After Allograft Corneal Ring Implantation In Keratoconic Eyes With Oct Measurement 40th Congress Of Escrs 2022 Milan
- Allogreft Kornea Halkası İmplantasyonunun Refraktif Ve Ön Segment Oct Sonuçlarının Değerlendirilmesi Türk Oftalmoloji Derneği 18. Mart Sempozyumu

7. Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Poster Bildirileri:

- The Effect Of Different Doses Of Atropine Preparations Used İn Myopia Control On The Ocular Surface Turkish Ophthalmology Association 58th National Ophthalmology Congress
- A Rare Presentation Of Epiretinal Membrane İn A Pediatric Patient With Noonan Syndrome Hemolacria Turkish Ophthalmology Association 58th National Ophthalmology Congress
- A Rare Condition: Stress-Induced Pediatric Hemolacria Turkish Ophthalmology Association 8th Live Surgery Symposium, Ankara, Türkiye
- A 4-Year-Old Pediatric Case Presenting With A Retinal Roth Spot Associated With Covid-19 İnfection Turkish Ophthalmology Association 57th National Ophthalmology Congress

8. Eğitim ve Sertifikalar:

- Moorfields Eye Hospital Nhs Foundation Trust For An Ophthalmology Ocular Oncology & Adnexal Bölümlerinde Gözlemci (5- 30 Ağustos 2024), London, England

- Katagori A Deneysel Araştırmalarda Hayvan Kullanım Sertifikası / İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu, İstanbul, Türkiye
- Tez, Makale, Proje İçin Çevrimiçi Temel İstatistik Kursu / Akdeniz Üniversitesi İstatistik Danışmanlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (AKIDUAM)

9. Katıldığı Mesleki Kongreler:

- Cerrahpaşa Behçet Hastalığı Sempozyumu (18-19 Şubat 2022)
- Tod 18. Mart Sempozyumu
- Yumuşak Kontakt Lensler Eğitim Webinarı
- Tod 26. Esat Işık Kursu
- Lameller Kornea Cerrahileri: Başarıyı Attıran İpuçları Beceri Aktarım Kursu (26 Şubat 2023)
- Premature Retinopatisi Beceri Aktarım Kursu (9-11 Mart 2023)
- Oküler Enfeksiyonlarda Örnek Alma Ve Mikrobiyolojik Tanı; İlaç Hazırlama Ve Uygulama Beceri Aktarım Kursu (18 Haziran 2023)
- 6. Tıbbi Retina Günleri
- Tod 7. Canlı Cerrahi Kursu
- Türk Oftalmoloji Derneği 56. Ulusal Kongresi
- European Contact Lens Society Of Ophthalmologists 50th Congress, (26-27 April 2024), Istanbul, Turkey.
- Tod 8. Canlı Cerrahi Kursu
- Türk Oftalmoloji Derneği 57. Ulusal Kongresi
- Refraktif Cerrahide Femtosaniye Laser Uygulamaları: Lasik Flebi Ve Lentikül Cerrahisi Beceri Aktarım Kursu (25 Ocak 2025)