

## KLİNİK ÖZET

# Miyopi Başlangıç ve İlerlemesi için Uluslararası Miyopi Enstitüsü (International Myopia Institute-IMI) Müdahaleleri Raporu Konular

Christine F. Wildsoet, DipAppSci (Optom) BSci (Hons Pharm) PhD  
Committee Chair IMI  
Berkeley Myopia Research Group, School of Optometry & Vision Science Program, University of California Berkeley, Berkeley, CA, USA.

## GİRİŞ

IMI tarafından yayınlanan müdahaleler raporu (white paper), miyopi müdahalelerini konu alan araştırmaları şu 4 kategori altında sınıflandıran bir derlemedir: optik, farmakolojik, davranışsal ve cerrahi müdahaleler. İlgili çalışmaların kalitesine ve elde edilen kanıtın gücüne dayanarak farklı metotların etkinliği değerlendirilmiş ve önerilerde bulunulmuştur. Bu rapordaki anahtar bulgulara genel bakış aşağıda sunulmaktadır.

## ÖNEMLİ BULGULAR

Çocuklarda miyopi ilerlemesini yavaşlatmak için gözlük camı kullanılması diğer optik yöntemlere göre birçok avantaja sahiptir: takılması kolaydır, hasta tarafından çoğunlukla kolay kabul görülür ve tolere edilir, çoğu aile için fiyatı uygundur ve minimal girişimseldir. Gözlük camına dayalı miyopi müdahalelerinde standart ve kişiye özel tek odaklı lens tasarımlarının yanı sıra bifokal ve progresif gözlük camları da kullanılabilir.

Bununla birlikte, Çin kırsalında kasıtsız olarak düzeltilmemiş veya yetersiz düzeltilmiş çocuklarda ilerleme oranlarını inceleyen yeni bir çalışma, çelişkili sonuçlar vermiş ve muhtemelen karıştırıcı faktörlere işaret etmiştir.

Hayvan çalışmalarında miyopinin tek odaklı gözlükle yetersiz düzeltilerek uzak görmeye rezidü miyopi bırakılmasının miyopi artış hızını yavaşlattığı gözlenmiştir. Ancak 2000 yılından itibaren 3 farklı randomize kontrollü çalışmada, miyopinin düşük gözlük numarası verilere az düzeltilmesinin (+0.50 ila +0.75 D düşük cam verilerek 1.5 ila 2 yıllık takiplerde) tek odaklı camlar ile tam düzeltmeye göre farklı sonuç vermediği veya miyopinin daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir. Buna karşın, Çin'in kırsal bölgelerinde yapılan ve çocuklarda istemeden gözlük kullanılmadığı veya düşük numaraların verildiği bir çalışmada ise çelişkili sonuçlarla karşılaşmış ve başka kafa karıştırıcı faktörlerin buna neden olmuş

olabileceği düşünülmüştür. İstmeden düşük numaralı gözlük kullanılmasının davranışsal değişikliklere, mesela açık hava aktivitelerinde geçirilen zamanın azalması ile sonuçlanması bu farklı çalışma sonuçlarının olası açıklamalarından birisidir.

Hayvan çalışmalarından elde edilen başka bulgular retina periferinin göz büyümesini düzenlemede ve refraktif kusur oluşturmada katkısını güçlü bir kanıt ile göstermiştir. Mesela retina periferinde hipermetropik defokus olması gözün büyümesini hızlandırmakta, bu durumun tersi de miyopiyi zorlaştırmaktadır. Tek odaklı gözlüklerle miyopinin düzeltildiği çalışmalarda miyop gözlerde retina periferinde rölatif bir hipermetropinin oluşmasının miyopinin ilerlemesini tetiklediği iddia edilmiştir. Buna karşın rölatif periferik hipermetropiyi azaltmaya dönük 3 yeni gözlük camı ile yürütülen randomize karşılaştırmalı çalışmalarda hayal kırıklığı yaşanmış ve miyopi artışında klinik olarak anlamlı bir yavaşlama elde edilememiştir. Benzer biçimde 2 daha yeni klinik çalışmada (birinde Japon çocuklarda pozitif asferik lens tasarımı – MyoVision lensi, diğesinde rölatif periferik miyopik defokus ile yakın için progresif adisyon bölgesinin birleştirildiği bir cam kullanılmıştır) da anlamlı bir yarar gözlenmemiştir.

Miyopi kontrolünde bifokal gözlüklerin kullanılmasının uzun bir geçmişi vardır ve altta yatan prensip, uzamış yakın aktivite sırasında ortaya çıkan akomodasyon gecikmelerini azaltmak veya ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. Akomodasyon gecikmesi (lag) hipermetropik defokus kaynağıdır - ki hayvan çalışmalarından bunun gözün uzamasını hızlandırdığı bilinmektedir. Siliyer kasın uzun süre kasılmasının gözün uzamasını üzerinde yer alan sklera ile etkileşime girerek tetiklediği uzun zamandır spekülasyon konusudur. Progresif adisyon gözlükleri de bifokal gözlüklere benzer bir mantıkla kullanılmaktadır. Hangi nedenle olursa olsun, multifokal lensler kullanılarak akomodasyonun azaltılması yararlı olabilir.

Bifokal lens tasarımları da dahil tüm multifokal tasarımlar üst retinada göreceli olarak periferik miyopik defokus meydana getirir. Buna karşın birkaç istisna dışında multifokal tasarımlar ile ilgili klinik çalışmalarda şüpheli sonuçlar izlenmiş ve en iyi miyopi kontrolünü sağlayan lens tasarımı, bir alt grup hastada uygulanan tabanı içeride prizma eklentisi olan ve yüksek yerleşimli egzekütif tip bifokal gözlük tasarımı olmuştur. Çalışma sonuçlarındaki bu tür farklılıklar, bir kez daha karıştırıcı bir değişken olarak davranışın önemine işaret etmektedir. Multifokal gözlük kullanılan ve Japonyada gerçekleştirilen bir çalışmada, çocukların yakın adisyon zonunu yakında her zaman kullanmadıkları ortaya konmuştur. Bu nedenle adisyonun yüksek yerleşimli olmasının hasta uyumunu artıracığı ve yakında egzoforya olan hastalarda uygun prizma kullanımının da yararı artıracığı beklenmektedir. Çalışma sonuçlarında bu gibi farklılıklar yine bize davranışın karıştırıcı faktör olarak önemini göstermektedir. Multifokal gözlüklerle ilgili Japonya'da yapılan bir çalışmada, çocukların gözlüğün yakın adisyon bölgesini her zaman kullanmadığını göstermiştir. Bu nedenle yakın adisyon bölgesinin yüksek yerleşimli olmasının ve yakın egzoforya olan hastalarda uygun prizmanın reçeteye eklenmesinin hasta uyumunu artıracığı beklenebilir.

Kontakt lensler açısından, geleneksel tek odaklı yumuşak kontakt lens kullanımının miyopi ilerlemesi üzerindeki etkilerini kapsayan literatür sınırlıdır, ancak periferik (eksen dışı) kırılma hataları üzerine etki eden ve göreceli hipermetropiyi artıran bazı özel tasarımlarla anlamlı farklılıklar bildirilmiştir. Tek odaklı gaz geçirgen lenslerle ilgili son iki çalışma, kullanımlarının aksiyel uzamayı olumsuz etkilemediğini doğruladı ve aynı zamanda bu tür lenslerin miyop ilerlemesini yavaşlattığına dair eski bir inancı tersine çevirdi; bunun yerine, görünür miyopi kontrolü, uyarılmış kornea düzleşmesine atfedildi. Çoğu durumda presbiyopik düzeltmelerin endikasyon dışı kullanımını temsil eden multifokal yumuşak kontakt lens denemeleri çok daha umut verici sonuçlar vermiştir. 2011-2016 döneminde yayınlanan 8 çalışmada, örneklem büyüklüğü ağırlıklı ortalamalara göre miyopi ilerlemesinde % 38,0 yavaşlama ve aksiyel uzamada % 37,9 yavaşlama vardı.

---

Ölçüm protokollerindeki ve deneklerin oküler profillerindeki çalışmalar arası farklılıklar, sonuçlardaki çalışmalar arası farklılıklara, özellikle de refraktif kusuruna karşılık aksiyel uzunluk değişikliklere yansır.

---

Ölçüm protokollerindeki ve deneklerin oküler profillerindeki çalışmalar arası farklılıklar, aksiyel uzunluk değişikliklerine karşı kırma kusuruyla indekslenen sonuçlardaki çalışmalar arası farklılıklarda yansıtılır. Bu nedenle, bazı çalışmalar miyop ilerlemesinin aksiyel uzamadan daha fazla yavaşladığını bildirirken, bazı çalışmalarda bunun tersi doğrudur ve bazı çalışmalarda da miyop ilerlemesindeki değişiklikler yaklaşık olarak aksiyel uzamadaki değişikliklerle eşleşti. Örneğin, konsantrik halka tasarımları, progresif tasarımlara göre aksiyel uzama üzerinde daha iyi kontrol sağlıyor gibi görünmektedir (% 44,4'e karşı %31,6), ancak miyopi ilerlemesi üzerindeki etkileri benzerdir (% 36,3'e karşı % 36,4). Tedavi etkinliği açısından aksiyel uzama üzerindeki etkilere her zaman daha fazla ağırlık verilmelidir.

**Ortokeratoloji (OK)**, miyopik kırılma hatalarını azaltmak için korneanın yeniden şekillendirilmesini (düzleştirilmesini) içerir. OK'nin ilk amacı, gündüz optik düzeltme ihtiyacını ortadan kaldırmaktı ve ters geometriyle sert gaz geçirgen lens tasarımlarının geliştirilmesi, gece boyunca korneanın yeterli şekilde yeniden şekillendirilmesine izin vererek OK'de devrim yarattı. OK'nin miyoplarda aksiyel uzamayı yavaşlatmada çok etkili olduğu da kanıtlanmıştır. OK ile kornea düzleşmesi büyük ölçüde merkezi kornea ile sınırlıdır ve periferik kırılma kusurlarında göreceli miyopik kaymalara neden olur ve bu da miyopi kontrol etkisi için tutarlı bir açıklamadır, ancak değiştirilmiş yüksek dereceli aberasyonları değiştirici rolü rol göz ardı edilemez.

Göreceli tedavi etkinliğinin zamanla azalabileceği öne sürülmüştür, ancak uzunlamasına verilerin yorumlanması, miyop ilerlemesinin iyi bilinen yaşa bağlı yavaşlaması dahil olmak üzere bir dizi faktörle karmaşık hale gelmektedir. OK tedavisinin erken sonlandırılmasının aksiyel uzamada geri tepme hızlanmasına yol açabileceği, çocuklarda yapılan birkaç çalışmanın sonuçlarıyla öne sürülse de, benzer eğilimler yetişkin başlangıçlı, ilerleyici miyopisi olan üniversite öğrencileri ile gerçekleştirilen çalışmalarda izlenmemiştir.

Miyopiyi düzeltmek için kullanılan optik cihazların özellikle çocuklarda davranışı önemli ölçüde etkilemesi muhtemel olduğundan, bu farklılıkların yorumlanmasında bir kez daha akılda tutulmalıdır.

## Farmakolojik Kontrol

Miyopi ilerlemesinin kontrolü için denenen ilaçlardan bugüne kadar topikal atropin, hem klinik deneylere hem de klinik uygulamaya hâkim olmuştur ve şu anda çoğunlukla endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Atropin, bir damla topikal %1 atropin ile indüklenen uzamış midriyazis ve sikloplejide gözleendiği gibi, seçici olmayan geri dönüşümsüz bir antimuskarinik antagonisttir. Göz sağlığı uygulamaları ile ilgili olarak, çok küçük çocuklarda kırma kusurlarını değerlendirmek ve ambliyopi tedavisinde tercih edilen gözde penalizasyon tedavisi için sikloplejik bir ajan olarak uzun bir kullanım geçmişine sahiptir; ayrıca bazen uveal enflamatuvar durumlar için bir tedavi bileşeni olarak da kullanılır.

Bir miyopi kontrol terapisi olarak topikal atropinin etkinliğini değerlendirmek açısından, aksiyel uzunluktaki değişiklikler, refraktif kusur verilerinden daha doğru bir şekilde tedavi etkilerini yansıtır ve sikloplejinin karıştırıcı etkisinden arındırılır. Düşük konsantrasyonlarında bile atropinin kronik kullanımı önemli göz içi ilaç birikimine ve dolayısıyla zamanla sikloplejiye yol açabilir ve bu nedenle, kırma kusuru verilerinin tipik olarak eşdeğer aksiyel uzunluk verilerinden daha iyi kontrol önermesi şaşırtıcı değildir. Bu nedenle, Singapur'da gerçekleştirilen ATOM klinik çalışma serisine dahil edilen en düşük % 0.01 konsantrasyonun etkinliği, son zamanlarda Hong Kong'dan kısa (12 ay) bir dozlama çalışmasının sonuçlarıyla sorgulanır olmuştur. Bununla birlikte, çok erken çalışmalarda kullanıldığı gibi % 1 gibi yüksek konsantrasyonlar, uzun süreli tedavinin sona ermesinden sonra daha büyük yan etkilere ve geri tepme ilerlemelerine neden olmuştur.

---

Bununla birlikte, çok erken çalışmalarda kullanıldığı gibi yüksek konsantrasyonlar, örneğin %1, uzun süreli tedavinin sona ermesinden sonra daha büyük yan etkilere ve geri tepme ilerlemelerine bağlanmıştır.

---

Klinik araştırma verileri ayrıca yanıt verme konusundaki bireysel farklılıklara ve zaman içinde tedavi etkinliğindeki değişikliklere de işaret etmektedir. Bu nedenle, bir miyopi kontrol tedavisi olarak topikal atropinin etkililiği hakkında çok az şüphe olsa da, optimal doz rejimleriyle ilgili birçok sorunun çözülmesi gerekmektedir.

Miyopi kontrolü için klinik denemeye tabi tutulan diğer farmakolojik ajanlar arasında bir adenosin antagonisti olan oral 7-metilksantin (7-MX) yer alır. Bu ilacın kullanımı, 7-MX'in tek klinik denemesinin yapıldığı ve şu anda eczane bileşimli tabletler olarak kullanım için onaylandığı ve 18 yaşına kadar olan hastalar için Danimarka Ulusal Sağlık Sigortasından geri ödeme ile birlikte Danimarka ile sınırlıdır. Miyopi kontrolü için diğer tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığında göreceli olarak etkisiz görünse de, 7-MX'in metabolik bir yan ürünü olduğu kafein ve 7-MX, maymunlarda devam eden ilgili çalışmaların hedefleridir.

Miyopi kontrolü için oküler hipotansif ilaçların kullanımına ilişkin öneriler, bir dizi erken yayında ortaya çıkmaktadır; temelde yatan düşünce, göz içi basıncını düşürmenin göz duvarındaki gerilimi ve dolayısıyla oküler uzamayı azaltacağıdır. Bu bağlamda, epinefrin, labetolol, bir pilokarpin-timolol kombinasyonu ve tek başına timolol ile ilgili pozitif tedavi sonuçlarına dair raporlar bulunsa da, seçici olmayan bir beta-adrenerjik antagonistik olan %0,25 timololün günde iki kez topikal kullanımı ile ilgili geniş bir randomize klinik çalışmasının sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır. Bununla birlikte, bir prostaglandin analogu olan latanoprost ve bir alfa2 adrenerjik agonisti olan brimonidin içeren iki farklı hayvan çalışmasındaki son pozitif bulgular, özellikle miyopi ile artmış glokom riski arasında bağlantı

olması nedeniyle ve potansiyel profilaktik değeri sebebiyle, miyopi kontrolünde bu yaklaşıma olan ilgiyi yenilemiştir.

## **Çevresel Etkiler ve Dışarıda Geçirilen Zamanın Rolü**

Bir dizi etkili araştırmadan elde edilen sonuçlar, dışarıda geçirilen zamanın, miyopinin gelişimine karşı koruma sağladığını gösterirken, daha zayıf kanıtlar da dışarıda daha çok zaman geçirmenin miyopi ilerlemesinde yavaşlamaya yardımcı olduğunu göstermiştir. Bu dış mekan etkisinin altında yatan mekanizma henüz çözülememiştir. Dış mekanda görünür ışığın artan yoğunluğunun katkıda bulunan bir faktör olabileceği, parlak ışığa maruz kalmanın form yoksunluğuna-bağlı miyopiyi engellediği hayvan çalışmalarından elde edilen verilerle desteklenmektedir, ancak lensin neden olduğu miyopiyi içeren çalışmalardan elde edilen sonuçlar daha az ikna edicidir. Çin'den yapılan bir çalışmada, okul sınıflarında ışık seviyelerinin yaklaşık 100 lüksten 500 lükse yükseltilmesinden bir yıl sonra, miyopi insidansında bir azalma olduğu bildirilirken, daha yüksek ışık seviyesinin, ilgili hayvan çalışmalarında tipik olarak kullanılan ışığın çok altında olduğu unutulmamalıdır. Bununla birlikte, başlangıçtaki ışık seviyesi (100 lüks) de modern standartlara göre nispeten düşüktür ve loş ışığın miyopojenik olduğu fikri ile tutarlıdır. Başka bir çalışma, floresan masa ışıklarının kullanımı ile miyopi arasında bir ilişki olduğunu bildirirken, aynı çalışmada hastaların sosyoekonomik durumu kontrol edilmemiştir. Şimdiye kadar, ışık yayan diyetler (LED'ler) gibi daha yeni ışık kaynaklarının etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. İç ve dış ortamlarda üstlenilen faaliyet türlerindeki farklılıkların potansiyel etkisinin yanı sıra, dış mekanda maruz kalmanın potansiyel bir koruyucu etkisi de retina görüntü profillerindeki (uzamsal, zamansal ve odak dışı) farklılıklardır.

Dış mekanda zaman geçirmenin koruyucu rolüne işaret eden çalışmalar, D vitamini eksikliği ile miyopi arasındaki olası bağlantıya da ilgiyi artırmıştır, çünkü serum seviyelerine önemli ölçüde katkıda bulunan ciltte D vitamini sentezi ultraviyole radyasyonla katalize edilir ve bu nedenle güneş ışığına maruziyete bağlıdır. Bununla birlikte, mevcut veriler D vitamini eksikliği ile miyopi arasındaki nedensel bir ilişkiye karşı çıkma eğilimindedir; bunun yerine, serum D vitamini seviyeleri daha çok dış mekanda maruz kalmanın bir göstergesi yerine geçer.

## **Cerrahi müdahaleler**

Yüksek derecede miyop gözlerde daha fazla aksel uzamayı önleme veya yavaşlatma yoluyla sklerayı stabilize etme prosedürleri, miyopiyle ilişkili patolojik retina ve koroidal komplikasyonları azaltmayı veya ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. Müdahaleler üç ana kategoriye ayrılır: skleral çökertme ameliyatları, skleral enjeksiyon temelli tedaviler ve skleral kolajen çapraz bağlama. Bu seçeneklerden yalnızca birincisi klinik uygulamada kendisine yer buldu, diğer ikisi şu ana kadar büyük ölçüde deneysel olarak kaldı. Birincisinde, ameliyatlar çoğunlukla dengersiz, yüksek derecede miyopik gözlerle sınırlı kalmıştır ve bu posterior skleral çökertme cerrahisinde donör skleral doku arka kutbun üzerine implante edilmiştir. Bugüne kadar konu ile ilgili, çoğu retrospektif vaka veya vaka kontrol serilerini içeren oniki çalışma yayınlanmıştır, ancak çoğu yayında temel cerrahi ayrıntılar eksiktir.

## **SONUÇ**

Şu anda tüm kategorilerde müdahale için birden fazla yol vardır ve her kategorideki seçenekler çoğalmaya devam etmektedir. Ancak şu anda, miyopinin ilerlemesini önlemek veya yavaşlatmak için "herkese uyan tek tip" bir müdahale yoktur ve çoğu seçenek, en azından uzun bir süre boyunca %100 etkililiğe ulaşmakta yetersiz kalmaktadır. Daha fazla araştırma, altta yatan mekanizmaları ve dolayısıyla bu çeşitliliğe katkıda bulunan faktörleri anlamak için kritik önemdedir ve aynı zamanda tedaviler ve bunların kombinasyonları için kanıta dayalı öneriler geliştirmek için de esastır. Bu konuda şimdiye kadarki gelişmeler giderek artmaktadır ve miyopi kontrolüne yönelik yeni yaklaşımları araştırmak için geniş bir alan olduğu yeni araştırmalara da ihtiyaç vardır.

**Kaynak:** Wildsoet CF, Chia A, Cho P, Guggenheim JA, Polling JR, Read S, et al. IMI - Interventions Myopia Institute: Interventions for Controlling Myopia Onset and Progression Report. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M106-M31. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2727315>.

#### **Teşekkür**

IMI komite üyelerinin bir listesi, özellikle Miyopi Başlangıcı ve İlerleme için IMI Müdahaleler raporu ve teknik raporun kendisi <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers> adresinde bulunabilir. Bu özeteki profesyonel yardımı için Dr. Maria Markoulli'ye teşekkür ederiz. Klinik özetin yayın ve çeviri maliyetleri Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, HOYA, Théa, ve Oculus bağışlarıyla desteklenmiştir.

#### **İletişim**

Brien Holden Vision Institute Ltd  
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,  
University of New South Wales, UNSW NSW 2052  
imi@bhvi.org