

## IMI 2023 Özeti

### Professor Padmaja Sankaridurg

PhD

IMI Taskforce Chair

School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia

Önceki IMI beyaz kağıt serilerinde ele alınan konu alanlarındaki en son araştırmalar, uzmanlar tarafından gözden geçirildi ve bulgular IMI 2023 özetinde değerlendirildi.

### Miyopi tanımları

Miyopi tanımını belirleyen ilk IMI kılavuzu, miyopi için refraktif eşikleri  $\leq -0.5$  D ve yüksek miyopi için  $\leq -6.0$  D olarak belirledi, ancak kılavuz aynı zamanda sabit eşiklerin zorluklarına ve sınırlamalarına işaret ederek tanımların araştırmanın doğasına uygun şekilde adapte edilmesini önerdi. Siklopleji kullanımını belirtmek yerine, tanım "oküler adaptasyon rahatlatıldığı zaman uygulanır" şeklinde yenilendi, çünkü dünyanın birçok yerinde göz hekimlerinin / klinisyenlerin sikloplejik ajanlara erişmesinin zor olduğu bilinmektedir. Son literatür temel alındığında, siklopleji ile ve siklopleji olmadan refraksiyon sonuçlarının farklı olduğu ve miyopi için non-sikloplejik anketlerde daha yüksek bir eşik değerinin miyopi için daha uygun olabileceği, ancak yüksek miyopi için daha az miyopik bir eşik değerinin uygun olmayacağı kabul edilmektedir. Farklılıkları hesaba katarken kullanılacak düzeltici formüllerin de geçerli bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Ancak, en son çalışmaların çoğunda, miyopi için  $-0.5$  D ve yüksek miyopi için  $-6.0$  D'lik eşik değerlerinde iyi bir fikir birliği sağlanmış olmasına rağmen, tanımda  $\leq$  veya  $<$  kullanımında farklılıklar gözlenmektedir.

Orijinal IMI kılavuzundaki miyopi tanımlarında, "premiyopi" de tanımlanmıştı. Son zamanlarda, premiyopi hakkında rapor veren yayınların sayısında artış görülmektedir. Premiyopik fazda miyopi başlangıcı için öngörücü faktörlerin belirlenmesi, erken müdahale potansiyelini sunmaktadır. Bu fazı tam olarak anlamak için uzunlamasına çalışmalar da dahil olmak üzere daha fazla araştırma gerekli görülmesine rağmen, Tayvan ve Çin'de, bu durumun okul öncesi ve ilköğretim çocukları arasında en yaygın refraktif durum olduğu bildirilmektedir. Devam eden denemeler, premiyopi için atropin gibi müdahaleleri keşfetmektedir ve küçük denemelerde umut verici sonuçlar olsa da, daha büyük denemelerden elde edilen verilerle daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

### Emetropizasyon ve miyopi için deneysel modeller

Hayvan modeli araştırmaları, miyopi gelişimi ve tedavi stratejileri anlayışımızı şekillendirmede önemli rol oynamıştır. Güncellemeler şunları içerir;

- Sinyal yolları: Retinadan skleraya sinyal zincirinin tam olarak anlaşılmadığı, ancak tavuklardaki son araştırmaların, interleukin 6 ve lumican'ın görsel yönlendirilen göz büyümesinde rol oynayabileceğini belirterek, yolları karakterize etmeye yönelik araştırmaların devam ettiğini göstermektedir.

- Miyopijenik Uyarıların Zamansal Entegrasyonu: Marmosetlerde kısa süreli sınırlanmamış görme veya kısa süreli karanlık dönemler, hipermetropik defokusa yanıt olarak miyopik göz büyümesini hafifletebilir ve defokus entegrasyonunun doğrusal olmayan doğasını vurgular.
- Bir Miyopi Kontrol Hedefi Olarak Periferik Retina: Foveadan 20° ötede uzak periferdeki miyopik defokus, maymunlarda refraktif gelişimi tutarlı bir şekilde yönlendirmemektedir.
- Farmakolojik Tedaviler: Topikal kafein, rhesus maymunlarında miyopi kontrolünde etkili olmuştur, ancak %2'lik topikal kafein kullanan bir çalışma, Vietnamlı çocuklarda herhangi bir etki göstermemiştir
- Sirkadiyen Ritim, Dopamin ve Aydınlatma Yoğunluğu: Tavuklar ve fareler de dahil olmak üzere çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, miyopiyi kontrol etmede dopaminin rolünü desteklemekte ve levodopa ve karbidopa kombinasyonları kullanarak tedavi için potansiyel sonuçlar ortaya koymaktadır. Ayrıca, melanopsini eksik farelerde bulunan bulgular, refraktif gelişimdeki önemini ve miyopinin ilerlemesini yavaşlatmadaki rolünü gösterirken, rhesus maymunlarında yapılan çalışmalar, azalan ortam ışığının emetropizasyonu bozduğunu öne sürmektedir.
- Uzunlamasına Kromatik Sapma (LCA): Ağaç sıçanlarıyla LCA (kısa dalga boylarının uzun dalga boylarının önünde odaklanması) kullanılarak yapılan deneyler, kromatik uyarlamaların miyopik bulanıklığı dengeleyebileceğini ve emetropizasyondaki kromatik işaretlerin önemli rolünü vurgulamaktadır.
- Dar Bant Ambiyans Aydınlatması;
  - Uzun dalga boylu kırmızı ve kehribar ışığın ağaç sıçanlarında ve rhesus maymunlarında hipermetropiyi tetiklediği bulunmuştur, ancak etkileri farklı hayvan modelleri arasında değişmektedir, bu da mekanizmalarının gizemini koruduğu anlamına gelmektedir.
  - Kısa dalga boylu mavi ışık, tavuklar ve kobaylarda miyopi ilerlemesini yavaşlatmada potansiyel göstermiştir, ancak son zamanlarda dikkat, opsin nöropsin (OPN5) aracılığıyla potansiyel anti-miyopijenik etkileri olduğunu öne süren çalışmalarla mor ışığa kaymıştır.
- ON ve OFF Yolları: Fotoreseptörler (çubuklar ve koniler), ışığa hiperpolarize olarak yanıt verirler. ON ve OFF yolları, parlaklık artışlarını ve azalışlarını tespit etmek için önemlidir. Farelerde yapılan son çalışmalar, ON yolunun bozulmasının OFF yolunun bozulmasından daha büyük görsel işlev ve dopamin sinyali eksikliklerine yol açtığını göstermektedir. Ayrıca, kısa dalga boylu koniler için özel ON bipolar hücrelerinin varlığı, emetropizasyonunun ON yolundan işlenen kısa dalga boylu kontrasta daha çok bağlı olabileceğini öne sürmektedir.
- Skleral Çapraz Bağlama: Bireyler yaşlandıkça, sklera doğal kollajen çapraz bağlardan dolayı daha rijit hale geldiğinden emetropizasyon durur. Ağaç sıçanları ve kobaylar gibi hayvan modellerinde, kollajen çapraz bağlanmasını hızlandırma yöntemleri miyopi kontrolünde etkili olmuş, ancak retinal patoloji ile ilişkilendirilmiştir. Mavi ışık-riboflavin kullanımının, maymunlarda ve tavşanlarda patoloji olmadan çapraz bağlanma indüklemesinde etkili olduğu gösterilmiştir, ancak miyopi kontrolü için etkinliği test edilmemiştir.

### **Klinik Çalışmalar**

**Katılımcılar:** Miyopi kontrolü üzerine yapılan prospektif klinik çalışmaların sayısı artmaktadır. Önerilen kriterlerden sapma (IMI 2023 Özeti'nin 7. sayfası) genellikle bir tedavinin etkinliğinin görünür şekilde eksik veya abartılmış olarak değerlendirilmesine neden olur; farklı yaklaşımlar arasındaki farklılıklar, çalışmalar arasında karşılaştırma yapmayı daha zor hale getirir.

**Çalışma tasarımı:** Yayınlanan çalışmalar tasarım olarak daha uzun ve karmaşık hale gelmektedir, ancak çalışmalar 1 yıl sonra azalan etkinliği göstermektedir, bu da daha uzun süreli çalışmalara (en az 2 yıl) olan ihtiyacı vurgular. Kontrol grubunu içermekle ilgili etik ikilemlerden dolayı, tarihsel kontrol grupları önemli kovaryatlar (yaş, cinsiyet, mevsim (kısa süreli çalışmalar için), refraktif kusur, aksiyel uzunluk, çevresel maruziyet, ebeveyn miyopisi ve ırk/etnik grup) ile eşleştirilirse dikkate alınabilir. Daha büyük, çok merkezli çalışmalar nadirdir, ancak genelleştirilebilirliği artırır.

Sonuç ölçütleri: Bunlar birincil (refraktif kusur ve aksiyel uzunluk), ikincil (hasta tarafından bildirilen sonuçlar ve tedavi uyumu) ve keşifsel ölçütler (periferik refraksiyon ve koroid kalınlığı dahil) olarak kategorize edilir. Son güncellemeler, miyopi ilerlemesindeki hem yüzdesel, hem de mutlak azalmaların rapor edilmesini savunmakta, sonuçların doğru bir şekilde yorumlanması ve yeni hipotezler oluşturulması için güven aralıklarının ve önceden planlanmış alt grup analizlerinin önemini vurgulamaktadır.

### **Miyopi kontrolü müdahaleleri**

Miyopi kontrolü için özel optik ürünlerin sayısı artmaktadır ve mevcut ürünlerin ve kombinasyonların etkinliği hakkında daha fazla veri bulunmaktadır. Randomize kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar şunları ortaya koymaktadır:

- Miyopi kontrol gözlükleri ve çift odaklı kontakt lenslerle yapılan çok yıllık çalışmalardan elde edilen veriler, daha uzun çalışma süreleri (>1 yıl) ve daha büyük çocuklarla (15 yaşına kadar) devam eden etkinliği göstermektedir.
- Görme keskinliği (VA) ve görsel fonksiyonlar, tedavilerden büyük ölçüde etkilenmez. Merkez uzaklık kontak lensleri, DIMS ve HAL gözlükleri ve farklı dozlarda Atropin ile merkezi VA, kontrol gruplarıyla karşılaştırılabilir. Miyopi kontrolü gözlüklerinin periferik "tedavi" alanından görüntüleme yaparken, VA azalması bir çizgiden daha azdır.
- Ortokeratoloji (OK) için daha küçük tedavi bölgeleri (örneğin, daha küçük arka Optik Bölge Çapı), daha iyi miyopi kontrol etkinliği göstermektedir. OK, anizometrop olanlar için daha faydalı bir seçenek olabilir, çünkü daha miyopik gözde daha fazla miyopi kontrolü meydana gelmektedir.
- OK, %0.01 Atropin ile birlikte kullanıldığında tek başına kullanılan OK'ye göre daha büyük etkinliğe sahiptir, ancak Atropin, multifokal kontakt lenslerle birleştirildiğinde ek etkinlik göstermemektedir.
- Kırmızı ışık tedavisi Çin'de popülerlik kazanmakta ve çalışmalar yüksek etkinlik göstermektedir, ancak güvenlik belirlenmelidir. Bir çalışmada gözlemediği gibi, mor ışığın miyopi kontrolü üzerinde çok az etkisi olduğu görülmektedir.
- Diğer tedaviler genellikle güvenli görünmektedir, ancak daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Endüstri ve Etik Düşünceler**

Güvenlik: Mevcut kanıtlardan, çocukların kontakt lensle ilişkili komplikasyonlar açısından yetişkinlerden daha yüksek bir risk taşımadığı görülmektedir. Gözlükler enfeksiyon açısından daha güvenli olabilirken, görsel fonksiyonlar (örneğin, periferik kontrast duyarlılığı, öz algı ve yaşam memnuniyeti) göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek konsantrasyonlarda Atropin'in siklopleji ve fotofobiye neden olduğu bilinmektedir. Mevcut ışık terapileri ile ilgili kapsamlı veri ve güvenlik incelemesi eksikliği bulunmaktadır.

Etkinlik: Aksiyel uzama, görsel bozulma ile daha güçlü bir korelasyona, hassasiyete, akomodasyon yanılsamalarına ve gece boyu ortokeratoloji tarafından oluşturulan korneal değişikliklere karşı bağışıklığa sahip olması nedeniyle tercih edilen birincil sonuç ölçümüdür,

Mevzuat durumu: Miyopi kontrol endikasyonu için mevzuat onay süreci dünya çapında değişkenlik göstermektedir. FDA genellikle kontrollü randomize klinik bir çalışmadan 3 yıllık veri talep eder ve tedavinin kesilmesinden sonraki 1 yılı takip ederek rebound etkisini değerlendirir. Diğer karar mekanizmaları, kanıt türlerinin değerlendirilmesi veya kabul edilmesinde farklılık gösterir. 2019 IMI raporlarından bu yana, miyopi ilerlemesini yavaşlatmak için onaylanan ve farklı ülkelerde pazarlanan ürünlerin yelpazesi genişlemiştir.

### **Klinik Yönetim Kılavuzları**

Karşılaştırmalı tedavi etkinliği: Çeşitli müdahalelerde tedavi sonuçlarının raporlanması ve karşılaştırılması için en uygun yöntem konusunda artan bir tartışma bulunmaktadır. Kontrol grubu özellikleri, çalışma süresi ve kullanma süresindeki varyasyonlar, kontrol grubu verilerini çalışmalar arasında karşılaştırılmaz hale getirir.

Sonuç olarak, kontrolle orantılı olan yüzde etkinlik raporunun, çalışmalarını karşılaştırırken yanıtıcı sonuçlara yol açabileceği gösterilmiştir. Yalnızca sınırlı sayıda çalışma, aynı çalışmada farklı tedavi yöntemlerini doğrudan karşılaştırmış ve aynı kontrol gruplarını kullanmıştır. Bu karşılaştırmalı çalışmalar, tedaviler arasında benzer etkinlik düzeylerini ortaya çıkarmıştır.

Çalışma süresi ve katılımcı özellikleri gibi çalışma faktörleri tarafından sınırlanan yüzde etkinliğin aksine, Aksiyel Uzunlukta Kumulatif Mutlak Azalma (CARE), aksiyel büyümenin mutlak azalmasını ölçer ve farklı çalışmalar arasında karşılaştırmalar yapılmasını sağlar. Bu metriği kullanarak, bir inceleme, gözlük, çok odaklı yumuşak kontakt lensler (MFSCSCL'ler) ve OK müdahalelerinin mutlak etkinlik sonuçlarını karşılaştırmış ve üstün bir tedavi olmadığını ortaya koymuştur. Son çalışmalar da bunu destekleyerek, MFSCSCL'ler ile OK arasında ve MFSCSCL'ler ile uzatılmış odak derinliği kontakt lensleri arasında benzer miyopi kontrol etkinliği göstermiştir. Etkinliğin yanı sıra, göz hekimleri bir tedavi planı seçerken kendi beceri setlerini, tedavilerin mevcudiyetini, hasta ve ebeveyn tercihlerini ve kapasitesini, ayrıca düzenleyici hususları dikkate almalıdır.

Sonuçları maksimize etme: Kullanma süresi ve/veya uyum, tedavi sonuçlarını maksimize etmek için potansiyel bir yol olarak bulunmuştur ve daha uzun kullanma süreleri ile daha büyük faydalar elde edilmiştir. Kombinasyon stratejileri, mevcut miyopi kontrol tedavilerinin etkinliğini artırmak için başka bir yöntem sunar, ancak sonuçlar karışıktır, bazıları bir fayda gösterirken, diğerleri tedavilerin birleştirilmesinin bir fayda sağlamadığını bulmuştur. Tüm genç miyopların, özellikle 12 yaşın altındakilerin proaktif tedavisi önerilmektedir.

## Özet

Miyopi araştırmaları hızla genişlemektedir. IMI tanımları geniş ölçüde benimsenmekte ve sürekli olarak geliştirilmekte ve uyarlanmaktadır. Hayvan çalışmaları, göz büyümesini etkileyen görsel geri bildirim mekanizmalarını ve sinyal yollarını aydınlatırken, insan klinik çalışmaları umut vaat eden yeni tedavileri keşfetmektedir. Uzun vadeli etkinlik ve güvenliği sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olmasına rağmen, mevcut kanıtlar klinik uygulamada proaktif miyopi kontrolü reçetelemenin desteklenmesini sağlamaktadır.

## TEŞEKKÜRLER

Bu IMI Kılavuzu, IMI Program Direktörü Dr. Nina Tahhan PhD, MPH, BOptom tarafından özetlenmiştir. IMI görev gücü üyelerinin tam listesi ve tam IMI beyaz kağıtları myopiainstitute.org adresinde bulunabilir. Klinik özeti yayımlanması ve çeviri maliyetleri, BHVI, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon, HOYA, Théa ve Oculus'un bağışları ile desteklenmiştir. This document was translated by Prof M.D. U.Emrah Altıparmak.

## KAYNAK

Padmaja Sankaridurg, David A. Berntsen, Mark A. Bullimore, Pauline Cho, Ian Flitcroft, Timothy J. Gawne, Kate L. Gifford, Monica Jong, Pauline Kang, Lisa A. Ostrin, Jacinto Santodomingo-Rubido, Christine Wildsoet, James S. Wolffsohn; IMI 2023 Digest. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2023;64(6):7. doi: <https://doi.org/10.1167/iavs.64.6.7>.

## İLETİŞİM

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](mailto:imi@bhvi.org)