

Bölüm 7

MİYOPİ GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖNLEYİCİ TEDAVİLER

Sinem KESER¹

GİRİŞ

Miyopi, dünyada en sık görülen görme bozukluğunun nedenidir. (1,2) Erken çocukluk döneminde miyopi daha nadir görülmesine rağmen ilerleyen yaşla birlikte prevalansı giderek artmakta ve genç yetişkinlerde % 25-80 oranına ulaşmaktadır. (3,4) Miyopinin oluşmasında genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. (5) Genetik faktörlerin yanında çevresel faktörlerin de dünyada miyopinin prevalansının giderek artmasında etken olduğu düşünülmektedir. (6,7) Miyopi oluşmasında etkili olabilecek çevresel faktörler ise gün içinde yapılan okuma, tv izleme, bilgisayar kullanma ve açık havada geçirilen süre gibi aktivitelerden oluşmaktadır. (8,9)

Miyopi, refraktif ve aksiyel olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Refraktif miyopi, fokuslanmadaki anormal artışla birlikte görüntünün retina-nın önüne düşmesi sonucunda oluşurken; aksiyel miyopi, gözün ön arka uzunluğundaki artış ile oluşur ve aynı zamanda en yaygın görülen miyopi nedenidir. Aksiyel miyopide kornea ve lens ışığı normal olarak odaklar ancak retina odaklanan görüntüden daha geridedir. Büyüme ve gelişme sırasında net bir görüntüyü sürdürmek için gözün aksiyel uzunluk ve optik gücü yönetmede dinamik olduğu yapılan hayvan deneyleri çalışmalarında tespit edilmiştir. Eğer bu oto-regülasyon sürecinde kötü bir şekilde kontrol meydana gelirse, göz orantısız bir şekilde uzayarak aksiyel miyopiye neden olabilmektedir. (10-12)

Miyopinin gelişme süreci ve ilerlemesi, genç yaşta normal görme ile tipik bir model izlerken, okul çağı döneminde hızlı bir artış gösterir ve bu durum ergenlik yıllarının sonlarına kadar ilerleyerek devam etmektedir. (13,14)

¹ Uzm. Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, kesersinem@hotmail.com

Yüksek miyopi, önemli oküler morbidite ve görme bozukluğu ile ilişkilidir. Yüksek miyopide retinada meydana gelen patolojik dejenerasyonlara bağlı olarak retina dekolmanı, koroidal neovaskülarizasyon, makulada dejenerasyon ve maküler hole görülme olasılığı artmaktadır. Ayrıca erken yaşta başlayan katarakt ve açık açılı glokom gibi görmeyi tehdit eden komplikasyonların da gelişme riski yüksektir. (15-17)

PREVELANS VE İNSİDANS

Günümüzde miyopinin dünyadaki prevalansı yaklaşık olarak 2 milyar kişi iken (küresel nüfusun %28,3'ü) yüksek miyopinin prevalansı 277 milyon kişi (küresel nüfusun %4'ü)'dir. 2050 yılında bu oranların artacağı ve miyopinin 4,76 milyar kişide görüleceği (küresel nüfusun %49,8'i), yüksek miyopinin ise yaklaşık 1 milyar kişide (küresel nüfusun %9,8'i) görüleceği tahmin edilmektedir. Miyop ve yüksek miyopinin prevalansı Doğu ve Güneydoğu Asya'daki bazı yerlerde yüksek oranlardadır (%47,0) ve bu oranlar Orta Avrupa (%27,1), Orta Asya (%17,0) ve Orta Afrika (%7,0)'dan daha yüksektir. (18)

Miyopi dünya çapında son derece yaygın bir göz rahatsızlığı olmakla birlikte Asya popülasyonlarında yaygınlık oranı yaklaşık %37-60'dır. (19,20) Kentlerde yaşayan Asya topluluklarında yıllık insidans %14'ün üzerinde tespit edilmiştir. (21,22) Avustralya'da yapılan bir araştırmada 12 ve 17 yaş üzeri çocuklarda sırasıyla prevalans oranları %14,4 ve %29,6 iken; yine bu çalışmada yıllık aynı yaş grupları için insidans oranları sırasıyla %2,2 ve %4,1 olarak tespit edilmiştir. (23) Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupada ise yetişkinlerin yaklaşık %25-33'ünün miyopiden etkilendiği tahmin edilmektedir. (24,25)

RİSK FAKTÖRLERİ

Etnik Köken

Asya popülasyonlarında görülen prevalans ve yıllık insidans oranlarındaki artış nedeniyle miyopide etnik kökenin bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Uluslararası incelemelerde Singapur için yıllık miyop ilerleme oranı yılda -0,80 diyoptri iken Avrupa Kafkas etnik kökenlerinde miyopi ilerleme oranları -0,50 diyoptriye yakın olarak tespit edilmiştir. (22,23,26,27) Hyman ve ark. (28) Afrikalı-Amerikalıların Asyalılar, Hispanikler, Kafkasyalılar ve karışık etnik kökenlerden daha az miyopi ilerleme oranlarına sahip olduğunu açıklamışlardır.

Yakın Çalışma

Okuma, yazma ve bilgisayar gibi yakın iş etkinliklerin artmasıyla miyopi prevalansındaki artışın bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. (29,30) Yapılan çalışmalarda okul çağındaki çocuklarda, yakın çalışma faaliyetleri ile aksiyel uzunluk arasında önemli bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. (31,32) Yakın çalışma faaliyetlerinin artması yüksek miyopi olasılığı ile ilişkilendirilmiş, bununla birlikte haftada 1 saat fazla yapılan yakın çalışma faaliyetinin 1 diyoptri miyopi olasılığını %2 oranında arttırdığı tespit edilmiştir. (33) Bu sebeple, yakın çalışma faaliyetlerinin miyopi gelişimi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörü olduğu, yakın faaliyet süresinin yoğunluğu ve mesafenin de bu riski arttırdığı düşünülmektedir. (34)

Yaş

Miyopi oluşması için en önemli risk faktörü genç yaşta daha az hipermetropik refraksiyona sahip olmaktır. Ayrıca miyopinin ilerlemesi için en bağımsız risk faktörü ise özellikle 6-7 yaş civarında, yani miyopi geçiş noktasında en az -1,25 diyoptrilik bir miyopik kırma kusurunun bulunmasıdır. (31) Miyopinin bitme noktası bu grupta daha fazla olmasına rağmen bu yaş grubunda miyopinin ilerleme ve aksiyel uzunluk artış hızı da daha fazladır. (28)

Ailesel Miyopi

Yapılan çalışmalar bizlere; ebeveynlerden birinde bile miyopi bulunmasının çocukluk çağı miyopi riskini arttırdığını, ayrıca her iki ebeveynde miyopi bulunmasının çocukluk çağı miyopi riskini altı kattan fazla arttırdığını göstermiştir. (21) Avustralya'da altı yaşındaki çocuklarda yapılan çalışmada, ebeveynlerinde miyopi bulunmayanlarda miyopi görülme oranı %7,8 iken, ebeveynlerden birinde veya her ikisinde miyopinin bulunması durumunda miyopi görülme oranlarını sırasıyla %21,4 ve %22'ye kadar yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışma, Avrupalı beyaz çocukların ebeveynlerinin miyopi olmasının, miyopi insidansını arttırdığını belirtmektedir. (31)

Dış Mekanda Geçirilen Süre

Birçok çalışmanın sonucunda dış mekanda geçirilen sürenin miyopi gelişimine ve ilerlemesine olumsuz ve koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir. (31, 35, 36) Sherwin ve ark. (35) miyopik 20 yaş altı çocuklarda dışardan geçirilen sürenin miyopi üzerine etkisi ile ilgili bir metaanaliz gerçekleştirmiştir. Çalışmalarının

sonucu dışarda geçirilen sürenin miyopi gelişme riskini azalttığı, ayrıca haftada fazladan 1 saat dışarda zaman geçirmenin de miyopi riskini %2 azalttığını göstermiştir. Açık havada geçirilen süreyi arttırmak diğer birçok sağlık yararıyla birlikte miyopinin önlenmesi için pratik bir müdahale sunmaktadır. Miyopi de dahil olmak üzere kırma kusurlarının genetiği ve kalıtımı konusunda çok çalışma ve araştırma yapılmıştır ancak, öğrenilecek çok şey vardır. Genetik ve çevresel etkileşimin beraber miyopi gelişimine etkisi olduğu ve bu unsurların daha iyi araştırıldıkça miyopi kalıtımının daha iyi anlaşılacağı kabul edilmektedir. (37,38)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, açık havada artan ışık seviyesinin retinal dopamin üretimini ve salınımını arttırması sonucu retinadaki gen ekspresyonunun değiştiği ve bunun sonucunda gözün aksiyel uzamasının azaldığı tespit edilmiştir. (39) Yakın zamanda Rudnicka ve ark. (40) tarafından yapılan çocuklarda küresel miyopi sistemik incelemesinde ağırlıklı olarak kentsel ortamlarda yaşayanlarda miyopi riskinin kırsal ortamlarda yaşayan çocuklara kıyasla 2,6 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Kentsel alanda miyopi riskinin yüksek olmasının daha fazla kapalı alanda zaman geçirme, açık havada geçirilen sürelerin azalması, eğitime daha fazla önem verilmesi, bununla beraber yakın çalışma sürelerinin de uzamasıyla geliştiği düşünülmektedir. (40)

PATOFİZYOLOJİ

Emmetropizasyon Başarısızlığı

Normal emetropizasyon sürecinde göz aksiyel ve ekvatoryal olarak genişler, bununla birlikte mercek mekanik olarak gerilir ve incelik. Bunun sonucunda merceğin kırma gücünde azalma meydana gelir. Aksiyel uzama sürecinde kornea ve lens eğriliğinin düzleşmesi arasındaki bir ayrılma sonucunda aksiyel büyüme ve ekvatorial genişleme bozulmakta ve buna bağlı olarak lensin incelmeye durmakta, sonuçta bu da miyopi gelişmesine yol açmaktadır. (41)

Periferik Retinal Hiperopik Defokus

Miyopinin başlaması ve ilerlemesi üzerine retina bulanıklığının ve periferik hipermetropinin rolü araştırılmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda göz büyümesinin düzenlenmesinde odak dışında görülen görüntüyü telafi etmek için görüntü düzleminin konumu tarafından etkilendiği gösterilmiştir. Bu amaçla tavuklar üzerinde yapılan çalışmada gözlerin negatif, yani hipermetropi kaynaklı bir mercek ile kapatılmasının sonucunda retinanın arkasındaki görüntü

düzlemine doğru daha fazla bir aksiyel büyüme meydana gelmiş ve miyopi oluşmuştur. (42) Toksoplazma skarı gibi makülanın merkezinde patolojileri olan hastalarda aksiyel uzama yaygın olarak gözlenmezken, prematüre retinopatisi için orta periferik retinanın lazer ablasyonu tedavisi uygulanan yeni doğanlarda miyopi gözlenmiştir. Bu nedenle orta periferik retinanın duyuşsal emetropizasyon sürecinde biyolojik bir uyarıcının temeli olduğu düşünölmektedir. (43)

MİYOPİ İLERLEMESİNİ ÖNLEYECEK TEDAVİLER

Optik Tedaviler

Bifokaller

Göz, görüntüyü retinaya odaklamak için kırma gücünü veya aksiyel uzunluğunu kendi kendine düzenleyebilmektedir. Bunun için önce kırma gücünü kullanarak görüntüyü retinaya odaklamaya çalışmakta, eğer ayarlayamazsa odağı korumak için aksiyel olarak uzayabilmektedir. (10-12) Bifokal veya progresif lensler, farklı noktalardan net bir görüntüyü teorik olarak sağlayabilme özelliğine sahip olup, gözün aksiyel uzamasını azaltabilmektedirler. 2011'de Leo ve Young bunun için birkaç ölkede yaptıkları randomize klinik incelemede bifokal lenslerin miyopi ilerlemesini azaltmadığını saptamışlardır. (10) Cheng ve ark'ı yakın zamanda üç yıllık randomize bir çalışma yayınlayarak bifokal lenslerin, hızlı ilerleyen miyopiye sahip çocuklarda miyopi ilerleme oranında önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. (44)

Otokeratoloji

Otokeratoloji, korneanın eğriliğini geçici olarak düzleştiren özel olarak yapılmış sert kontakt lenslerin kullanılmasıyla korneanın yeniden şekillendirildiğı ve böylece korneanın optik gücünü azaltıp görüntüyü retinaya odaklayan korneanın refraktif tedavisidir. Bu lensler geceleri takılıp gündüzleri çıkarılmaktadırlar. (45) Yakın zamana kadar otokeratolojinin miyopi progresyonu üzerine etkisi ile alakalı uzun vadeli veriler yokken, yeni yapılan birkaç randomize klinik çalışma, ortokeratolojinin miyopi derecesini ve aksiyel uzunluk ilerlemesini iki yıl sonra %43-63 oranında azaltabileceğini göstermiştir. (46-48) Otokeratoloji tedavisinde en korkulan komplikasyon ise mikrobiyal enfeksiyona neden olan kornea ülserleridir. (49-52) Lenslerin ilk kullanımında yüzeysel keratit yaygın olarak görölmektedir. Bu yüzden yakın takip ve topikal antibiyotikler sıklıkla gerekmektedir. Ayrıca ortokeratoloji lenslerinin hijyenik bakımı ve mikrobiyal temasını azaltmak için saklama kutusu kullanımını önemlidir. (53-56).

Medikal Tedaviler

Atropin

Atropin, selekif olmayan bir antimuskariniktir ve göze çeşitli etkileri vardır. Bu etkilerden en önemlisi akomodasyonu azaltmasının yanında gözbebeğinde genişlemeye (midriyazis) sebep olmasıdır. Atropinin miyopi tedavisinde kullanılmasının tarihi 19. yüzyıla kadar dayanmaktadır. (10,57) Atropinin miyopi ilerlemesine engel olma mekanizması kesin olarak tanımlanmamıştır, ancak etkilerine ilişkin gözlemler çeşitli makaleler ve klinik deneyler yoluyla bildirilmiştir. (58) ATOM çalışmaları (58-61), atropinin miyop ilerlemesi üzerindeki iki yıllık etkisinin yanında atropin tedavisinin yan etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Düşük ila orta derecede miyopiye sahip olan 6 ila 12 yaş arası çocuklar; plasebo, %1, %0,5, %0,1 ve %0,01 oranlarında atropin kullanılmak üzere randomize edilerek klinik gruplara ayrılmışlardır. İki yıllık tedavinin sonucunda atropin kullanan gruplarda miyopi ilerleme oranları konsantrasyonla ilişkili bir şekilde sırasıyla %77, %75, %68 ve %59 oranlarında önemli ölçüde azalmıştır. Konsantrasyonlar arasındaki bu farklılıklar klinik olarak önemsiz kabul edilmiştir. Aksiyel uzunluk artması da karşılaştırılmış ve tüm konsantrasyonlarda önemli olmasa da benzer bulgular tespit edilmiş; bu oranlar ise sırasıyla % 100 azalma, %28 azalma, %26 azalma ve %8 daha fazla şeklinde sıralanmaktadır. (58, 60) İki yılın sonunda atropin tedavisi sonlandırılmış ve bir yıl ilerleme açısından takip edilmişlerdir. Bu son bir yılda miyopi ilerlemesinde bir geri tepme tespit edilmiş olup kullanılan atropin konsantrasyon ile ters orantılı olacak şekilde %0,01 atropinde daha az; %1 atropinde ise daha fazla tespit edilmiştir. İki yıl tedavi artı bir yıl tedavisiz süreçte plaseboya kıyasla tüm atropin gruplarının daha az miyopi progresyonuna sahip olduğu, ancak konsantrasyonlarla ters ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu oranlar ise sırasıyla (%1 ile %0,01) %12.5, %25, %37.5 ve %56.3'dür. Üç yılın sonunda aksiyel uzunluk artışı plaseboya kıyasla sadece %1 atropin grubunda anlamlı bir değişim göstermiş olup, uzamada azalma tespit edilmiştir. (59,61) Midriyazis, azalmış akomodasyon ve siklopleji nedeniyle yakın görmede bulanıklık tespit edilen en önemli yan etkilerdir ve bu etkiler atropin konsantrasyonu ile ters orantılı tespit edilmiştir. Atropin %0.01 akomodasyon ve midriyazis üzerinde minimal bir etkiye sahip olduğu ve yakın görüş üzerinde hiçbir etkisi belirlenmemiştir. Ayrıca tüm oküller yan etkiler, tedavinin tamamlanmasından sonra düzelmiştir. En sık görülen yan etki alerjik konjonktivit veya dermatit olup, yine %0,01 atropin grubunda bu yan etkilerin görüldüğü vaka tespit edilmemiştir. (58-61)

Pirenzepin

Atropinin göze olan yan etkilerinden özellikle midriyazis ve sikloplejiyi azaltmak için pirenzepin %2 jel çalışılmıştır. (62-64) Pirenzepin selektif bir antimuskariniktir ve ayrıca daha az midriyazis ve siklopleji etkiye sahiptir. (65) ABD'de yapılan bir çalışmada, hastalara günde iki kez pirenzepin kullanılmış ve miyopi kırılma oranında ilerlemede önemli ölçüde yavaşlama tespit edilmiştir. Ancak aksiyel uzunluk artışı üzerine önemli bir etkisi tespit edilmemiştir. Bu etkinin oranları tedavinin birinci yılının sonunda %51 iken ikinci yılın sonunda %41 olmuştur. (62,63) Asya Pirenzepin Çalışma grubunda, birinci yılda %44 oranında aynı etkiyi tespit etmiş, bunun yanında farklı olarak aksiyel uzunluk artışında da anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir. (64) İlacın gözdeki yan etkileri akomodasyon, midriyazis, oküler tahriş, reaksiyon gibi rahatsızlıkların yanında görme keskinliğinde azalmadır. (62-64) Pirenzepin potansiyel olarak miyopi ilerlemesini önlemede klinik olarak etki göstermesine rağmen, terapötik kullanımı, finansal nedenler ve düzenleyici engeller sebebiyle daha fazla geliştirilememiş ve günümüzde çalışmalar durmuştur. (10)

Yapılan meta-analiz sonuçları sadece atropin veya ortokeratoloji tedavisinin miyopi ilerlemesini önemli ölçüde yavaşlatabildiğini göstermiştir. (66) Bifokal yumuşak kontakt lenslerin miyopi progresyonunu yavaşlatabilecek potansiyele sahip olduğu düşünülmekle beraber, halen elde edilen sonuçlar araştırılmaktadır. Bununla birlikte, etkinliği kanıtlanmış iki tedavinin yan etkileri de olabildiğince azaltılmalıdır. Atropin tedavisi sırasında gözbebeğinin genişlemesinden kaynaklanan fototoksisite riskini önlemek için yüksek konsantrasyonlar yerine benzer miyopi kontrol etkilerini sağlayan düşük konsantrasyonlu atropin kullanılabılır. (60,67,68)

KAYNAKLAR

1. Zylbermann R, Landau D, Berson D (1993) The influence of study habits on myopia in Jewish teenagers. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 30:319-322
2. Saw SM, Katz J, Schein OD, Chew SJ, Chan TK (1996) Epidemiology of myopia. Epidemiol Rev 18:175-187
3. Gilmartin B (2004) Myopia: precedents for research in the twenty first century. Clin Exp Ophthalmol 32:305-324
4. Morgan I, Rose K (2005) How genetic is school myopia? Prog Retin Eye Res 24:1-38
5. Teikari JM, O'Donnell J, Kaprio J, Koskenvuo M (1991) Impact of heredity in myopia. Hum Hered 41:151-156

6. Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL 3rd (2009) Increased prevalence of myopia in the United States between 1971–1972 and 1999–2004. *Arch Ophthalmol* 127:1632–1639
7. Parsinen O (2012) The increased prevalence of myopia in Finland. *Acta Ophthalmol* 90:497–502
8. Lee YY, Lo CT, Sheu SJ, Lin JL (2013) What factors are associated with myopia in young adults? A survey study in Taiwan Military Conscripts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:1026–1033
9. Guggenheim JA, Northstone K, McMahon G, Ness AR, Deere K, Mattocks C, Pourcain BS, Williams C (2012) Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood: a prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:2856–2865
10. Leo SW, Young TL. An evidence-based update on myopia and interventions to retard its progression. *J AAPOS*. 2011 Apr;15(2):181-9.
11. Hung LF, Crawford ML, Smith EL. Spectacle lenses alter eye growth and the refractive status of young monkeys. *Nat Med*. 1995 Aug;1(8):761-5.
12. Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*. 2004 Aug 19;43(4):447-68.
13. COMET Group. Myopia stabilization and associated factors among participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Dec 3;54(13):7871-84.
14. Thorn F, Gwiazda J, Held R. Myopia progression is specified by a double exponential growth function. *Optom Vis Sci*. 2005 Apr;82(4):286-97.
15. Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, Chua WH. Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2005;25(5):381–391.
16. Silva R. Myopic maculopathy: a review. *Ophthalmologica*. 2012;228(4):197–213.
17. Xu L, Wang Y, Wang S, et al. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(2):216–220.
18. Holden, B. A. et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 123, 1036–1042 (2016). This study showed the temporal trend of myopia and high myopia prevalence supporting the notion that there will be a very high prevalence of myopia in 2050
19. Saw SM, Goh PP, Cheng A, Shankar A, Tan DT, Ellwein LB. Ethnicity-specific prevalences of refractive errors vary in Asian children in neighbouring Malaysia and Singapore. *Br J Ophthalmol*. 2006 Oct;90(10):1230-5.
20. Congdon N, Wang Y, Song Y, Choi K, Zhang M, Zhou Z, Xie Z, Li L, Liu X, Sharma A, Wu B, Lam DS. Visual disability, visual function, and myopia among rural chinese secondary school children: the Xichang Pediatric Refractive Error Study (X-PRES)--report 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jul;49(7):2888-94.
21. Fan DS, Lam DS, Lam RF, Lau JT, Chong KS, Cheung EY, Lai RY, Chew SJ. Prevalence, incidence, and progression of myopia of school children in Hong Kong. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Apr;45(4):1071-5.
22. Saw SM, Tong L, Chua WH, Chia KS, Koh D, Tan DT, Katz J. Incidence and progression of myopia in Singaporean school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jan;46(1):51-7.

23. French AN, Morgan IG, Burlutsky G, Mitchell P, Rose KA. Prevalence and 5- to 6-year incidence and progression of myopia and hyperopia in Australian schoolchildren. *Ophthalmology*. 2013 Jul;120(7):1482-91.
24. Kempen JH, Mitchell P, Lee KE, Tielsch JM, Broman AT, Taylor HR, Ikram MK, Congdon NG, O'Colmain BJ, Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr;122(4):495-505.
25. Vitale S, Ellwein L, Cotch MF, Ferris FL 3rd, Sperduto R. Prevalence of refractive error in the United States, 1999-2004. *Arch Ophthalmol*. 2008 Aug;126(8):1111-9
26. Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, Everett D, Norton TT, Kurtz D, Leske MC, Manny R, Marsh-Tootle W, Scheiman M. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Apr;44(4):1492-500.
27. Donovan L, Sankaridurg P, Ho A, Naduvilath T, Smith EL 3rd, Holden BA. Myopia progression rates in urban children wearing single-vision spectacles. *Optom Vis Sci*. 2012 Jan;89(1):27-32.
28. Hyman L, Gwiazda J, Hussein M, Norton TT, Wang Y, Marsh-Tootle W, Everett D. Relationship of age, sex, and ethnicity with myopia progression and axial elongation in the correction of myopia evaluation trial. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):977-87.
29. Saw SM, Chua WH, Hong CY, et al. Nearwork in early-onset myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:332-339.
30. Ip JM, Huynh SC, Robaei D, et al. Ethnic differences in the impact of parental myopia: findings from a population-based study of 12-year-old Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:2520-2528.
31. French AN, Morgan IG, Mitchell P, et al. Risk factors for incident myopia in Australian schoolchildren: the Sydney Adolescent Vascular and Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120:2100-2108.
32. Woodman EC, Read SA, Collins MJ, et al. Axial elongation following prolonged near work in myopes and emmetropes. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95:652-656.
33. Huang HM, Chang DS, Wu PC. The association between near work activities and myopia in children—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0140419.
34. Ip JM, Saw SM, Rose KA, et al. Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:2903-2910.
35. Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, Khawaja AP, Mackey DA, Foster PJ. The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012 Oct;119(10):2141-51
36. Rose KA, Morgan IG, Ip J, Kifley A, Huynh S, Smith W, Mitchell P. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology*. 2008 Aug;115(8):1279-85.
37. Pacella R, McLellan J, Grice K, Del Bono EA, Wiggs JL, Gwiazda JE. Role of genetic factors in the etiology of juvenile-onset myopia based on a longitudinal study of refractive error. *Optom Vis Sci*. 1999 Jun;76(6):381-6.
38. Stambolian D. Genetic susceptibility and mechanisms for refractive error. *Clin Genet*. 2013 Aug;84(2):102-8.

39. Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia. *Exp Eye Res.* 2013;114:106–119.
40. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention [published online ahead of print January 22, 2016].
41. Multi DO. Hereditary and environmental contributions to emmetropization and myopia. *Optom Vis Sci* 2010;87:255-9.
42. Schaeffel F, Feldkaemper M. Animal models in myopia research. *Clin Exp Optom* 2015;98:507-17.
43. Harder BC, Schlichtenbrede FC, von Baltz S, Jendritza W, Jendritza B, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: Refractive error result. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1119-24 el.
44. Cheng D, Woo GC, Drobe B, Schmid KL. Effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopia progression in children: three-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Mar;132(3):258-64.
45. Swarbrick HA. Orthokeratology review and update. *Clin Exp Optom.* 2006 May;89(3):124-43.
46. Charm J, Cho P. High myopia-partial reduction ortho-k: a 2-year randomized study. *Optom Vis Sci.* 2013 Jun;90(6):530-9 .
47. Cho P, Cheung SW. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Oct 11;53(11):7077-85.
48. Chen C, Cheung SW, Cho P. Myopia control using toric orthokeratology (TO-SEE study). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Oct 3;54(10):6510-7.
49. Lee YS, Tan HY, Yeh LK, et al. Pediatric microbial keratitis in Taiwan: clinical and microbiological profiles, 1998–2002 versus 2008–2012. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:1090–1096.
50. Watt K, Swarbrick HA. Microbial keratitis in overnight orthokeratology: review of the first 50 cases. *Eye Contact Lens.* 2005;31:201–208.
51. Young AL, Leung KS, Tsim N, et al. Risk factors, microbiological profile, and treatment outcomes of pediatric microbial keratitis in a tertiary care hospital in Hong Kong. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:1040–1044.e2.
52. Chan TC, Li EY, Wong VW, et al. Orthokeratology-associated infectious keratitis in a tertiary care eye hospital in Hong Kong. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:1130–1135.e2.
53. Lo J, Fang PC, Chien CC, et al. PCR analysis for assessment of bacterial bioburden in orthokeratology lens cases. *Mol Vis.* 2016;22:1–8.
54. Fang PC, Lo J, Chang TC, et al. Bacterial bioburden decrease in orthokeratology lens storage cases after forewarning: assessment by the DNA dot hybridization assay. *Eye Contact Lens.* February 8, 2016.
55. Lo J, Kuo MT, Chien CC, et al. Microbial bioburden of orthokeratology contact lens care system. *Eye Contact Lens.* 2016;42:61–67.
56. Kuo MT, Chien CC, Lo J, et al. A DNA dot hybridization model for assessment of bacterial bioburden in orthokeratology lens storage cases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:445–450

57. Saw SM, Gazzard G, Au Eong KG, Tan DT. Myopia: attempts to arrest progression. *Br J Ophthalmol*. 2002 Nov;86(11):1306-11.
58. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2285-91.
59. Tong L, Huang XL, Koh AL, Zhang X, Tan DT, Chua WH. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):572-9.
60. Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, Lingham A, Fong A, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 05%, 01%, and 001% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*. 2012 Feb;119(2):347-54.
61. Chia A, Chua WH, Wen L, Fong A, Goon YY, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 001%, 01% and 05%. *Am J Ophthalmol*. 2014 Feb;157(2):451-457.e1.
62. Siatkowski RM, Cotter SA, Crockett RS, Miller JM, Novack GD, Zadnik K, U.S. Pirenzepine Study Group. Two-year multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. *J AAPOS*. 2008 Aug;12(4):332-9.
63. Siatkowski RM, Cotter S, Miller JM, Scher CA, Crockett RS, Novack GD, US Pirenzepine Study Group. Safety and efficacy of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia: a 1-year, multicenter, double-masked, placebo-controlled parallel study. *Arch Ophthalmol*. 2004 Nov;122(11):1667-74.
64. Tan DT, Lam DS, Chua WH, Shu-Ping DF, Crockett RS, Asian Pirenzepine Study Group. One-year multicenter, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. *Ophthalmology*. 2005 Jan;112(1):84-91.
65. Dörje F, Wess J, Lambrecht G, Tacke R, Mutschler E, Brann MR. Antagonist binding profiles of five cloned human muscarinic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991 Feb;256(2):727-33.
66. Walline JJ, Lindsley K, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD004916.
67. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: myopia control with atropine 0.01% eyedrops. *Ophthalmology*. 2016;123:391–399.
68. Wu PC, Yang YH, Fang PC. The long-term results of using low-concentration atropine eye drops for controlling myopia progression in schoolchildren. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27:461–466.

