T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ'NE BAŞVURAN BİREYLERDE VİTAMİN D RESEPTÖRÜ, MİTOKONDRİYAL FÜZYON PROTEİNİ-1 VE HEPATOSİT BÜYÜME FAKTÖRÜ GENLERİNDE POLİMORFİZMLER VE MİYOPİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Nadir ÜNLÜ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2017

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GÖZ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ'NE BAŞVURAN BİREYLERDE VİTAMİN D RESEPTÖRÜ, MİTOKONDRİYAL FÜZYON PROTEİNİ-1 VE HEPATOSİT BÜYÜME FAKTÖRÜ GENLERİNDE POLİMORFİZMLER VE MİYOPİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Nadir ÜNLÜ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Haluk Hüseyin GÜRSOY

ESKİŞEHİR
2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Nadir ÜNLÜ'ye ait "Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne Başvuran Bireylerde Vitamin D Reseptörü, Mitokondriyal Füzyon Proteini-1 ve Hepatosit Büyüme Faktörü Genlerinde Polimorfizmler ve Miyopinin İlişkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih :

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Haluk Hüseyin GÜRSOY Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Hüsnü Hikmet BAŞMAK Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Özgür YALÇINBAYIR Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresi içinde yetişmemde büyük emeği olan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, yanında çalışmaktan gurur duyduğum başta tez hocam Doç. Dr. Haluk Hüseyin GÜRSOY olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Nilgün YILDIRIM'a, Prof. Dr. H.Hikmet BAŞMAK'a, Prof. Dr. Ahmet ÖZER'e, Prof. Dr. Nazmiye EROL'a, Prof. Dr. Tülay ŞİMŞEK'e, Yard. Doç. Dr. M. Değer BİLGEÇ'e, Yard. Doç. Dr. Eray ATALAY'a ve tezimin hasta bulma konusunda yardımlarını esirgemeyen çok sevgili asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tezimin yazımında, veri toplama, analiz ve istatistik aşamasında katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. H. Hüseyin GÜRSOY'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Muzaffer BİLGİN'e, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan Yar. Doç. Dr. Oğuz ÇİLİNGİR ve Arş. Gör. Serap ARSLAN'a Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Engin YILDIRIM'a, ayrıca kan örneklerinin alınması, saklanması ve transferinde yardımlarını esirgemeyen Göz Hastalıkları Anabilim Dalı hemşire, teknisyen ve personellerine teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Ünlü, N. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne Başvuran Bireylerde Vitamin D Reseptörü, Mitokondriyal Füzyon Proteini-1 ve Hepatosit Büyüme Faktörü Genlerinde Polimorfizmler ve Miyopinin İlişkisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Çalışmamızda Eskişehir bölgesinde kırma kusurları üzerindeki genetik ve çevresel faktörleri değerlendirmeyi amaçladık. 18 ile 40 yaş arası, 91 miyop, 45 hipermetrop ve 76 emetrop olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmada emetropi için kabul edilen aralık -0,50 D ile +0,50 D aralığıydı. Bu aralığın dışında kalan daha negatif değerler ise miyopi grubu ve daha pozitif değerler hipermetropi grubu olarak değerlendirildi. Her olguya 10 dk ara ile toplam 3 defa %1'lik siklopentolat damlatıldı ve sonrasında NIDEK TONOREF II cihazı ile refraksiyon değeri ölçülerek kaydedildi. Her olgunun HAAG STREIT LENSSTAR 900 cihazı ile oküler biyometri ölçümü yapıldı. Kornea ve/veya lense ait hastalıklar (keratokonus vb.), miyopi ile ilişkili genetik hastalıklar (Marfan Sendromu, retinitis pigmentoza vb.), oküler travma geçirmiş hastalar, geçirilmiş intraoküler cerrahi öyküsü olan hastalar, ROP tedavisi olmuş veya ROP sekeli varlığı tespit edilen olgular çalışmaya dahil edilmedi. VDR, MFN1 ve HGF genlerinde toplam 11 polimorfizm tüm olgularda araştırıldı. Genetik analizde SNaPshot (Minisekans) yöntemi kullanıldı. Olgulardan kan 25(OH) vitamin D düzeyi bakıldı. Belirlenen çevresel etkenler anket ile araştırıldı. Miyopik grupta 1 polimorfizm (VDR geninde rs7618348 SNP bölgesi), hipermetrop grupta 4 polimorfizm (VDR geninde rs3819545 ve rs2239182 SNP bölgeleri, group-specific component (vitamin D binding protein) geninde rs7041 SNP, HGF geninde rs3735520 SNP) anlamlı olarak yüksek bulduk. Miyopik grupta kan 25(OH) vitamin D seviyeleri minimal olarak daha düşüktü. Yapılan anket sonuçlarına göre ise çevresel etkenlerin miyopi ile daha ilişkili olduğunu gördük. Sonuç olarak bulgularımız kırma kusurlarının multifaktöryel hastalıkları olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Miyopi, Hipermetropi, VDR, HGF, MNF1

ABSTRACT

Unlu, N. Association of Polymorphisms in Vitamin D Receptor, Mitochondrial Fusion Protein-1 and Hepatocyte Growth Factor Genes With Myopia Among Individuals Who Apply to Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Eye Disease Policlinic, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Medical Specialization Thesis, Eskişehir, 2017. In our study, we aimed to evaluate the genetic and environmental factors on refractive errors in the Eskisehir region. 91 myopic, 45 hyperopic, 76 emmetropic cases between 18 and 40 years were included in the study. The accepted range for emmetropy in the study was -0,50 D to +0,50 D. The more negative values outside this range were the myopia group and the more positive values outside this range were the hyperopic group. In each case, 1% cyclopentolate drops were added 3 times in 10 min. interval. After that the refraction value of the case was measured with NIDEK TONOREF II and recorded. Ocular biometry measurement of all cases was performed with HAAG STREIT LENSSTAR 900. Corneal and/or lenticular diseases (keratoconus etc.), myopia-related genetic disorders (Marfan Syndrome, retinitis pigmentosa etc.), ocular trauma patients, patients with previous intraocular surgery history, patients who has been treated for ROP or with ROP sequelae were excluded. A total of 11 polymorphisms in VDR, MFN1 and HGF genes were investigated in all cases. SNaPshot(Minisecans) method was used for genetic analysis. Serum 25(OH) vitamin D levels were measured in all cases. Determined environmental factors were surveyed. We found 1 polymorphism (rs7618348 SNP region in VDR gene) in myopic grup, 4 polimorphisms (rs3819545 ve rs2239182 SNP regions in VDR gene, rs7041 SNP region in group-specific component (vitamin D binding protein) gene, rs3735520 SNP region in HGF gene) in hyperopic group significantly higher compared to emmetropic group. Serum 25(OH) vitamin D levels in the myopic group were minimally lower. According to the survey results, environmental factors were more related to myopia. In conclusion, our findings support that refractive errors are multifactorial diseases.

Key words: Myopia, Hyperopia, VDR, HGF, MFN1

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Gözün Optik Sistemi	1
1.2. Gözün Refraktif Durumları	1
1.3. Ametropi Sebepleri	2
1.3. Miyopi	3
1.4. Hipermetropi	5
1.5. Astigmatizma	7
1.6. Kırma Kusurlarının Düzeltilmesi	9
1.7. Kırma Kusurlarının Getirdiği Ekonomik Yük	10
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. Kırma Kusurları Üzerindeki Çevesel Etkiler	11
2.2. Kırma Kusurlarındaki Yaşa Bağlı Değişiklikler	12
2.3. Kırma Kusurlarını Etkileyen Etnik ve Coğrafik Değişimler	13
2.4. Kırma Kusurlarını Etkileyen Çevresel ve Davranışsal Etkenler	14
2.5. Kırma Kusurları Üzerinde Genetiğin Etkileri	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Genetik Analizde Kullanılan Gereç ve Yöntemler	24
3.2. Kanda 25(OH) Vitamin D Düzeyi Tayininde Kullanılan Gereç ve Yöntemler	29
3.3. İstatistiksel Analizde Kullanılan Gereç ve Yöntemler	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	68

Sayfa

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 76
KAYNAKLAR 77

EKLER

EK 1: Miyopi Çalışması Anket Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AL	Axial Length
AST	Astigmatik
CLEERE	Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error
CSNB	Congenital Stationary Night Blindness
DNA	Deoksiribonükleik Asid
ECM	Extracelluler Matrix
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
GC	Group-specific Component
GWAS	Genome-Wide Association Study
HGF	Hepatosit Growth Faktörü
K1	Korneal yassı eksen
K2	Korneal dik eksen
LT	Lens Tickness
MFN1	Mitokondriyal Füzyon Proteini 1
MKK	Merkezi Kornea Kalınlığı
OH	Hidroksil grubu
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
ÖKD	Ön Kamara Derinliği
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RESC	The Refractive Error Study in Children
ROP	Retinopathy of Prematurity
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SE	Sferik Ekivalan
SİF	Sferik
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TV	Televizyon
VDR	Vitamin D Reseptörü

ŞEKİLLER

Sayfa

1.1. Akomodasyon yapmayan emetrop gözde uzak nokta düzlemi ve foküs 2
1.2. Miyop gözde uzak nokta düzlemi ve foküs 3
1.3. Hipermetrop gözde uzak nokta düzlemi ve foküs 5
1.4. Sturm Konoidi 8
1.5. Çeşitli astigmatizmalarda Sturm Konoidi fokal çizgilerinin retinaya konumları 9
3.1. Minisekans tekniğinin şematik açıklaması 25
3.2. Thermal cycler programı 27

TABLOLAR

Sayfa

3.1. PZR Amplifikasyonu için kullanılan kimyasallar ve miktarları 26

3.2. ExoSAP reaksiyonu için kullanılan ürünler ve miktarları 27

3.3. ExoSAP reaksiyonu aşaması 28

3.4. Snapshot Reaksiyonu için kullanılan kimyasallar ve miktarları 28

3.5. Snapshot Reaksiyonu aşaması 28

3.6. "3130 sekans cihazı"na yüklenen kimyasallar ve miktarları 29

4.1. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların yaş, boy ve kilo analizleri 31

4.2. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların ASTR(sağ gözün astigmatik değeri), ASTL(sol gözün astigmatik değeri) SER(sağ gözün sferik ekivalan değeri), SEL(sol gözün sferik ekivalan değeri) analizleri 32

4.3. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların günlük kitap okuma süresi, TV izleme süresi, açık havada geçirlen süre, ekran maruziyeti süresi analizleri 33

4.4. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların ALR (sağ gözün aksiyel uzunluğu), ALL(sol gözün aksiyel uzunluğu), MKKR (sağ gözün merkezi korneal kalınlığı), MKKL (sol gözün merkezi korneal kalınlığı) analizleri 34

4.5. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların ÖKDR (sağ gözün ön kamara derinliği), ÖKDL(sol gözün ön kamara derinliği), LTR(sağ gözün lens kalınlığı), LTL(sol gözün lens kalınlığı) analizleri 35

4.6. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların K1R (sağ gözün korneal yassı eksen kırıcılığı), K1L(sol gözün korneal yassı eksen kırıcılığı), K2R(sağ gözün korneal dik eksen kırıcılığı), K2L (sol gözün korneal dik eksen kırıcılığı) analizleri 36

4.7. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların 25(OH) Vitamin D analizleri 37

Sayfa

4.8. Kış aylarında (Aralık, Ocak, Şubat, Mart) çalışmaya dahil edilen katılımcılardan Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların 25(OH) Vitamin D analizleri 38
4.9. Yaz aylarında (Nisan, Mayıs, Haziran, Temmuz) çalışmaya dahil edilen katılımcılardan Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların 25(OH) Vitamin D analizleri 38
4.10. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların cinsiyet, prematurite varlığı, sistemik hastalık varlığı, üniversite mezuniyeti, spor alışkanlığı varlığı, aile öyküsü varlığı açısından kategorik analizi 39
4.11. Çalışılmış olan polimorfizmler 40
4.12. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs3735520 polimorfizm analizi 41
4.13. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs17501108 polimorfizm analizi 42
4.14. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs12536657 polimorfizm analizi 42
4.15. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs13098637 polimorfizm analizi 43
4.16. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs7618348 polimorfizm analizi 44
4.17. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs1544410 polimorfizm analizi 44
4.18. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs7041 polimorfizm analizi 45
4.19. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs3819545 polimorfizm analizi 46
4.20. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs2239182 polimorfizm analizi 46
4.21. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs2853559 polimorfizm analizi 47
4.22. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs3735520 polimorfizm analizi 48
4.23. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs17501108 polimorfizm analizi 48
4.24. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs12536657 polimorfizm analizi 49
4.25. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs13098637 polimorfizm analizi 50
4.26. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs7618348 polimorfizm analizi 50
4.27. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs1544410 polimorfizm analizi 51
4.28. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs7041 polimorfizm analizi 52
4.29. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs3819545 polimorfizm analizi 52
4.30. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs2239182 polimorfizm analizi 53
4.31. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs2853559 polimorfizm analizi 54

Sayfa

4.32. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs3735520 polimorfizm analizi 54
4.33. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında r17501108 polimorfizm analizi 55
4.34. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs12536657 polimorfizm analizi 56
4.35. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs13098637 polimorfizm analizi 56
4.36. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs7618348 polimorfizm analizi 57
4.37. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs1544410 polimorfizm analizi 58
4.38. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs7041 polimorfizm analizi 58
4.39. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs3819545 polimorfizm analizi 59
4.40. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs2239182 polimorfizm analizi 60
4.41. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs2853559 polimorfizm analizi 60
4.42. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs3735520 polimorfizm analizi 61
4.43. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs17501108 polimorfizm analizi 62
4.44. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs12536657 polimorfizm analizi 62
4.45. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs13098637 polimorfizm analizi 63
4.46. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs7618348 polimorfizm analizi 64

Sayfa

4.47. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs1544410 polimorfizm analizi 64
4.48. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs7041 polimorfizm analizi 65
4.49. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs3819545 polimorfizm analizi 66
4.50. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs2239182 polimorfizm analizi 66
4.51. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs2853559 polimorfizm analizi 67

1. GİRİŞ

1.1. Gözün Optik Sistemi

İnsan gözünün temel görevi dış dünyanın net bir görüntüsünü retina üzerinde oluşturmak ve bu görüntüyü değerlendirilmek üzere beyine iletmektir. Bunu yapabilmesi için dış ortamdan gelen ışınlar gözün temel kırıcı ortamları olan kornea ve lens (ayrıca humor aköz ve vitreus) tarafından uygun bir kırılmaya uğratılır.

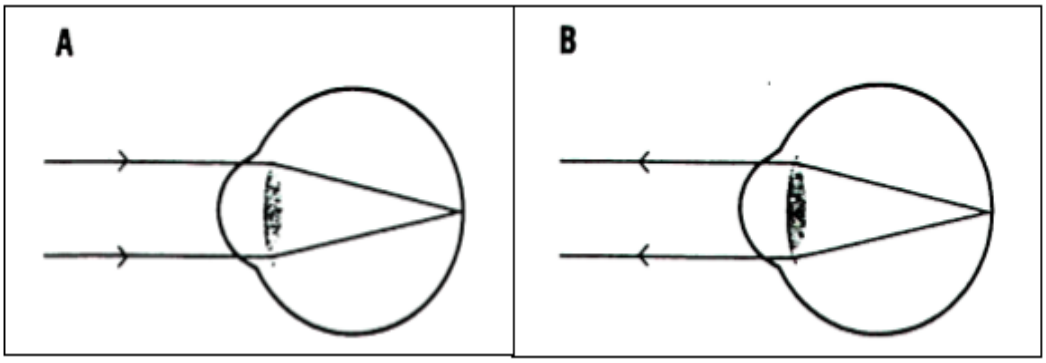
Gözün ortalama +62 diyoptri(D) olan toplam kırıcılığının %70'i kornea tarafından oluşturulur. Ön yüzü +48,8 D, arka yüzü ise -5,8 D kırma gücüne sahip olan kornea santrali, +43 D olan toplam kırma gücüyle gözün en önemli kırıcı yüzeyini oluşturmaktadır. Lensin kırma gücü ise +19 diyoptridir. Gözün iki temel refraktif ortamından biri olan kornea statik ve sabit bir yüzey iken; lens akomodasyon yeteneği seviyesinde gücünü değiştirebilir. Siliyer kas kasılınca zonüllerin gerilimi azalır ve lens kurvatürleri daha konveks hale gelerek kırıcılık gücü artar. Bu güç değişikliği akomodasyon adını alır. Maksimum akomodasyon ile lensin kırma gücü +33 diyoptriye kadar artabilir. Gözün bu toplam kırma gücü sayesinde 6 metre uzaktaki bir cismin retina üzerinde yaklaşık 350 kez küçültülmüş gerçek bir görüntüsü oluşturulur[1].

1.2. Gözün Refraktif Durumları

Akomodasyon yapmaksızın uzağa bakan bir gözde retina üzerinde net bir hayal oluşturan noktaya uzak nokta (punktum remotum) adı verilir. Uzak noktadan gelen ışınlar gözün kırıcı ortamlarından geçtikten sonra retina üzerinde foküs oluştururlar ve bu noktaların oluşturduğu düzleme uzak nokta düzlemi denilir. Uzak noktadan göze doğru yaklaşıldıkça akomodasyonla gözün kırıcılığı arttırılarak foküs retina üzerinde tutulmaya çalışılır. Maksimum akomodasyon yapılarak net görülebilen en yakın mesafe ise yakın nokta (punktum proksimum) olarak adlandırılır [2].

Gözün refraktif durumu uzak noktanın yerleşimine göre değerlendirilen bir kavramdır. Buna göre emetropi hiçbir kırma kusuru olmayan gözün refraktif durumudur. Böyle bir gözde göze paralel gelen ışınlar akomodasyona gerek kalmadan

gözün kırıcı ortamlarında kırılarak retina üzerinde foküs oluştururlar. Bu nedenle emetrop gözde uzak nokta düzlemi sonsuzdadır (Şekil 1.1) [2, 3].



Şekil 1.1. Akomodasyon yapmayan emetrop gözde uzak nokta düzlemi ve foküs [3].

Göze paralel gelen ışınların retina üzerinde foküs edilememesi durumu ise ametropi olarak adlandırılır ve bu durumda uzak nokta sonsuz ile göz arasında ya da göz arkasında yer alır [2].

Ametropi göze paralel gelen ışınların oluşturduğu foküsün retina düzlemine olan konumlarına göre 3'e ayrılır ve bunlar kırma kusurları (refraktif kusurlar) olarak bilinir. Gözün diyoptrik sisteminin tüm meridyenlerinde benzer olduğu miyopi ve hipermetropi sferik ametropiler olarak tanımlanır. Meridyenlerin diyoptrik gücü farklı ise buna astigmatik ametropi adı verilir [2].

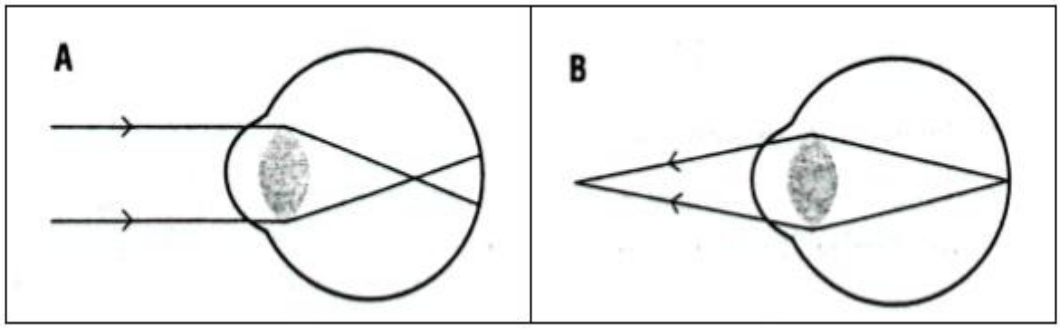
1.3. Ametropi Sebepleri

Ametropide foküsün retinada oluşmamasına yol açan sebepler temelde 2 gruba ayrılır. Gözün ön arka uzunluğu (aksiyel uzunluk) normalden fazla ise miyopiye, kısa ise hipermetropiye yol açar. Genel bir kural olarak +4,0 D ile -6,0 D üzerindeki kırma kusurlarında aksiyel uzunluk tek faktör olarak karşımıza çıkar. Aksiyel uzunluk normal olmasına karşılık, gözün toplam refraksiyon gücü fazla ise miyopi, az ise hipermetropi açığa çıkar. Gözün toplam refraksiyon gücü kornea ve lensin kurvatürü ile lensin kırma indeksindeki değişikliklerden etkilenir. Bunlara ek olarak kırma gücünü belirleyen üçüncü bir faktör de lensin pozisyonudur. Lensin öne yerleşmesi

(ön kamara sığlığı) toplam kırma gücünü arttırarak miyopiye yol açarken, tersi hipermetropi yönünde bir değişikliğe yol açar[2].

1.3. Miyopi

Göze paralel gelen ışınların retina önünde foküs oluşturmasıdır. Ancak diverjan gelen ışınlar retina üzerinde foküs oluşturabilirler, yani uzak nokta düzlemi sonsuzla göz arasındadır (Şekil 1.2) [3, 4]. Miyopinin derecesi bu uzak nokta yerinin diyoptrik eşdeğeridir.



Şekil 1.2. Miyop gözde uzak nokta düzlemi ve foküs [3].

Miyopi terimi eski Yunanca'daki *myein* (kapalı) ve *ops* (göz) kelimelerinin birleştirilmesi ile türetilmiş bir sözcüktür. Bu terim, miyopik kişinin göz kapaklarını kısıp *pinhol* etkisinden yararlanarak daha net görmeye çalışmasından esinlenmektedir[1].

1.3.1. Miyopi Nedenleri

Aksiyel miyopi; Aksiyel uzunluk sıklıkla 24 mm'den daha fazladır. Kornea ve lens eğriliklerinin normal olmasına ve lensin normal anatomik pozisyonda bulunmasına rağmen gözün ön-arka çapı normalden uzundur.

Eğrilik miyopisi; Gözün ön arka uzunluğu normaldir. Korneanın dik olduğu keratakonus gibi olgularda, lensin sferofakideki gibi yuvarlak veya lentikonustaki gibi ön-arka çapının arttığı olgularda görülür.

İndeks miyopisi; Lensin içeriğindeki yapısal değişikliklere bağlı olarak kırıcılık indeksi değişir. Nükleer skleroz ve katarakttaki miyopi buna örnektir.

İatrojenik miyopi; Açlık kan şekerinin yükselmesi veya bazı ilaçların kullanılması ile ortaya çıkan geçici miyopidir [5].

1.3.2. Miyopi Tipleri

Basit miyopi; Kırma kusuru -6 diyoptriye kadar olan miyopiye genellikle basit miyopi denir. Fizyolojik miyopi, okul çağı miyopisi, benign miyopi gibi isimlerle de anılır. Göz 26 mm'den kısadır. Türkiye'de okul çağında yapılan çalışmalarda ortalama %24,5 basit tip miyopi saptanmıştır (%15-%38). Brown ve Krönfeld en çok diyoptrik artışın 13 yaş civarında olduğunu belirtmektedir. Hızlı artış 7 ile 13 yaş arasında görülmekte ve tüm miyopik artışın %63' ünü kapsamaktadır. 13 yaşından sonra senelik artış 0,25-0,50 D ilerleme ile 20 yaşında zirve yapar. Bu tip miyopiler 20-25 yaş arasında durgunlaşarak ileri yaşlara kadar sabit kalır. Hafif tip, 0-3 D arasındaki miyopilere denir. Düzeltmeyle görme tama çıkar. Göz dibinde genelde patolojik değişim yoktur. Orta tip, -3 D ile -6 D arasındadır. Retina göz dibi normal yapıda olmasına karşın optik sinir kenarının 1/3'ünü geçmeyecek şekilde miyopik kresent görülmeye başlar. Orta dereceli miyoplarda retinanın periferinde %40'a varan değişik tip periferik retinal dejenerasyonlar görülür. Düzeltmeyle görme tama çıkar. Basit miyopinin herediter zeminde, öğrencilik yıllarındaki yakın okumada aşırı kullanılan akomodasyon etkisiyle oluştuğu kabul edilir. Toplumdaki mevcut miyopların %90'ı bu gruptadır [5].

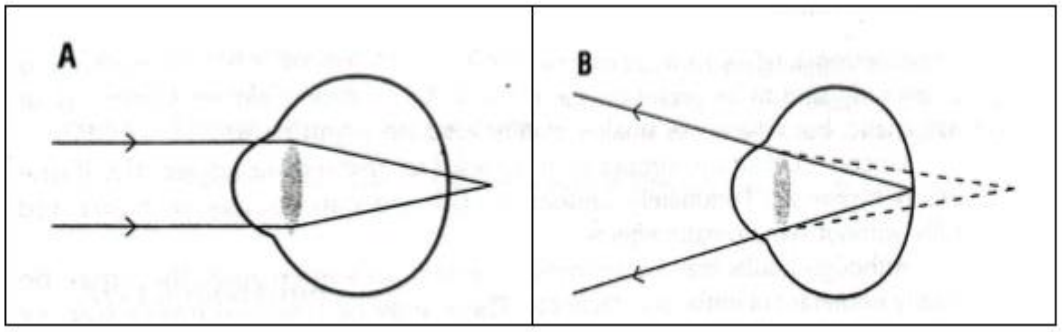
Ara tip miyopi; 1967'de Otsuka tarafından tarif edilmiştir [6]. Erken yaşlarda başlar ve yılda 1 D gibi, değerlerde hızlı bir artış gösterir. Miyopik kresent, dönük disk, incelmiş retina bulguları ile seyreder. Retina dejenerasyonları sıklığı yüksektir. -6 ile -12 D arasında seyreder. Ortalama 30 yaş civarında miyopi artışında duraklama olur. Tüm miyoplar içinde görülme sıklığını Mc Carthy %2-3,2, Matsumara %5-6, Elçioğlu ise %8,3 olarak bulmuştur [7-9]. Görme genelde düzeltmeyle tama çıkmaz.

Dejeneratif miyopi; Dejeneratif miyopiye ilerleyici miyopi, malign miyopi ve fort miyopi gibi isimler de verilmiştir. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda dejeneratif miyopi prevalansı geniş varyasyonlar göstermektedir. Ülkemizde bu oran

%0,9'dur [9]. Hemen daima ilerleyici tarzda göz aksiyel uzunluğunun artması ile karakterize olan ve retinada dejeneratif değişikliklerle seyreden miyopi türüdür. Düzeltilmiş görme keskinliği genelde kötüdür. Görme alanı defektleri, gece görme güçlüğü, renk görme defektleri görülebilmektedir [10, 11]. Gözün aksiyel uzunluğu genelde 26 mm'nin üzerine çıkmıştır. Fundustaki değişikliklerin çoğu 26 mm. üzerinde görülmeye başlar [1]. Normal bulgular saptansa bile 30 yaşından sonra glokom gelişebilir. Bunun yanında şaşılık, katarakt ve retina dekolmanı gibi komplikasyonları vardır [5].

1.4. Hipermetropi

Göze paralel gelen ışınların retina arkasında foküs oluşturmaları durumudur. Ancak göze konverjan gelen ışınlar retina üzerinde foküs oluşturabileceklerinden uzak nokta düzlemi retina arkasındadır (Şekil 1.3) [3].



Şekil 1.3. Hipermetrop gözde uzak nokta düzlemi ve foküs [3].

1.4.1. Hipermetropi Tipleri

Hipermetropi basit ve patolojik olmak üzere ikiye ayrılır [2].

Basit hipermetropi; Basit hipermetropide sebep sıklıkla aksiyel uzunluğun normalden az olmasıdır. Aksiyel uzunluktaki kısalık genellikle 2 mm.'yi geçmeyeceğinden; 6-7 D'den fazla hipermetropi çok nadirdir. İndeks hipermetropisi ise lensin korteksinin kırma indeksinin artmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kurvatür hipermetropisi ise sferik hipermetropi sebebi olarak kabul edilmemektedir[2].

Hipermetropide kişilerin uzağı net görememesi beklenirken, retinal görüntünün bulanıklığına bağlı olarak özellikle gençlerde akomodasyon devreye girerek gözün toplam kırıcılığını arttırır ve görüntü yeniden retina üzerinde odaklanmaya çalışılır. Bu durumda göz uzağa bakarken de akomodasyon yapar. Akomodasyonun kullanılma derecesine bağlı olarak basit hipermetropi latent ve manifest hipermetropi olarak ikiye ayrılır. Latent hipermetropide siliyer kasın tonusuna bağlı olan ve günlük hayatta gevşetilemeyen, ancak atropinle siklopleji yapılarak ortadan kaldırılabilen bir akomodasyon vardır. Manifest hipermetropi toplam hipermetropinin siliyer kas tonusuyla ortadan kaldırılamayan kısmıdır. Bu durumda görüntüyü netleştirebilmek için siliyer kas tonusuna ek olarak aşırı akomodasyon yapılması gerekir. Aşırı akomodasyonla düzeltilebilen hipermetropiye fakültatif hipermetropi, buna rağmen düzeltilemeyen hipermetropiye ise absolü hipermetropi denilir. Absolü hipermetropiyi düzeltebilmek için optik gereçler gereklidir.

Hipermetropideki artmış akomodasyona bağlı olarak refleks konverjansın aşırı stimülasyonu çocuklarda esotropyanın ve deprivasyon ambliyopisinin yaygın sebeplerindendir. Ambliyopi görülmese bile yüksek hipermetroplarda görme keskinliği genellikle tam olmaz. Göreceli lens büyüklüğüne bağlı olarak ön kamaranın sığ olması nedeniyle açı kapanması glokomu hipermetroplarda daha sıktır. Miyoplardaki gibi fundus anomalileri görülmezken, 5 D üzerindeki hipermetroplarda disk hafif hiperemik ve psödopapilödem görüntüsündedir. Fizyolojik çukurluk yoktur ve disk sınırları siliktir, ancak kabarık değildir.

Patolojik Hipermetropi; Nadir olmakla beraber mikroftalmi; arka kutba bası yapan orbita tümörleri, retina dekolmanı, retinayı eleve eden göziçi tümörleri, kornea plana ve lensin travmatik dislokasyonu gibi göz küresindeki deformasyonlar sonucunda ortaya çıkar [2].

1.5. Astigmatizma

Gözün optik sisteminin kurvatüründeki düzensizlikler nedeniyle ışığın değişik meridyenlerde farklı kırılması sonucunda tek bir foküs oluşturulamaması durumudur. Bu durum 1864'te Donders tarafından tarif edilmiştir. Genelde yassı ve dik meridyenler gözde birbirine 90° diktir. İnsanların %95'inde astigmatizma vardır ve %85'i 1 ile 1,25 D'den küçüktür [2, 5].

Meridyenler arasındaki diyoptrik güç farklılığı üniform ise düzenli (regüler), meridyenler arasındaki güç farklılığı optik zonun her yerinde üniform değil ise düzensiz (irregüler) astigmatizmadan söz edilir. İrregüler astigmatizmayı gözlük camı ile düzeltmek mümkün değildir ve sert kontakt lens kullanılması gerekir. Regüler astigmatizmada vertikal meridyen daha kırıcı ise kurala uygun; horizontal meridyen daha kırıcı ise kurala aykırı astigmatizma adını alır. Meridyenler 70-110° ile 160-20° sınırlarının dışında yer alıyorsa buna oblik astigmatizma adı verilir.

Yapısal olarak korneanın ön yüzünde vertikal çapın, horizontal çaptan daha kısa olmasına bağlı olarak 0,50-0,75 D'lik kurala uygun astigmatizma mevcuttur; ancak bu değer kornea arka yüzü ve lense bağlı olarak gelişen 0,25-0,50 D'lik kurala aykırı astigmatizma tarafıdan nötralize edilir. Bu dengenin bozulması halinde astigmatik kusurlar ortaya çıkar. Astigmatizmada en önemli rolü kornea ön yüzü oynar. Lense bağlı ortaya çıkan astigmatizmalara lentiküler astigmatizma denir ve lens kurvatürlerindeki eşitsizlikten çok, lensin hafifçe eğik olmasına bağlı olarak ortaya çıkar [2].

Astigmatizmada göze paralel gelen ışın demeti tek bir noktada değil, Sturm Konoidi formunda iki fokal çizgide odaklanır. Konoidin ön ve arka fokal çizgileri arasındaki mesafe direkt olarak astigmatizma derecesiyle ilişkilidir. Astigmatizma ne kadar büyükse fokal çizgiler arasındaki mesafe o kadar artar. Astigmatizma düzeltilirken silindirik camlarla bu iki fokal çizgi birbiri üzerine getirilerek konoidin tek bir nokta şeklinde kollabe edilmesi amaçlanır. Oluşan fokal nokta retina üzerinde değilse, sferik camlar eklenerek fokal noktanın retina üzerine getirilmesi sağlanır. Sturm Konoidinin iki fokal çizgisi arasında ardı sıra vertikal kesitler alındığında, eliptoid olan kesitlerin iki fokal çizginin tam ortasında horizontal ve vertikal çaplarının eşitlenmesiyle halka şeklini aldığı görülür. Bu halkaya minimal konfüzyon halkası adı

verilir (Şekil 1.4) [2]. Minimal konfüzyon halkası iki fokal çizginin ortalaması diyoptrik değerdeki sferik camla yapılacak düzeltme sonucunda retina üzerinde elde edilecek görüntüyü temsil etmektedir ve bu ortalama değer sferik ekivalan (sferik eşdeğer) olarak adlandırılır. (Sferik Ekivalan = Sferik Diyoptri + Silindirik Diyoptri/2) [3, 12].

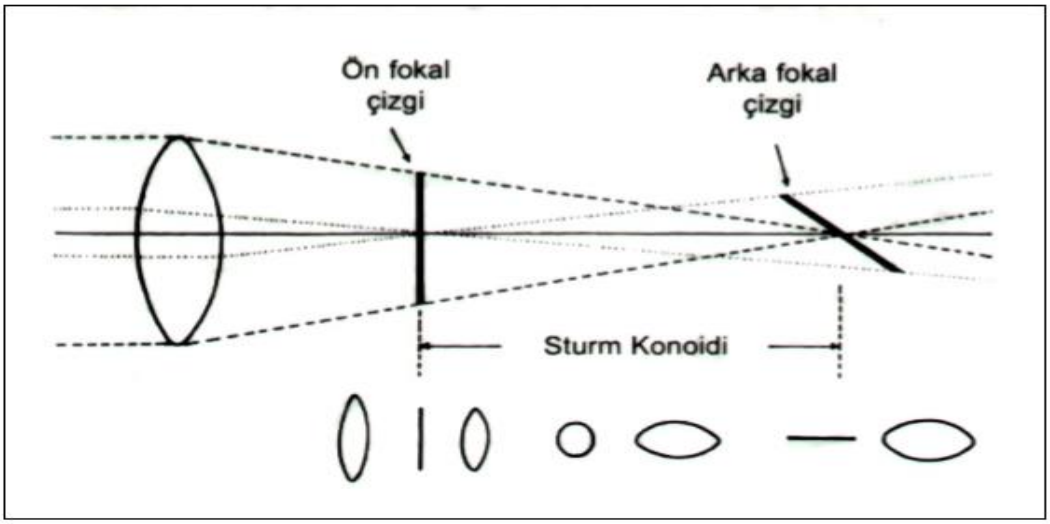
1.5.1 Astigmatizma Tipleri

Astigmatizmalar Sturm Konoidinin ön ve arka fokal çizgilerinin retinaya konumlarına göre 3'e ayrılırlar [2]:

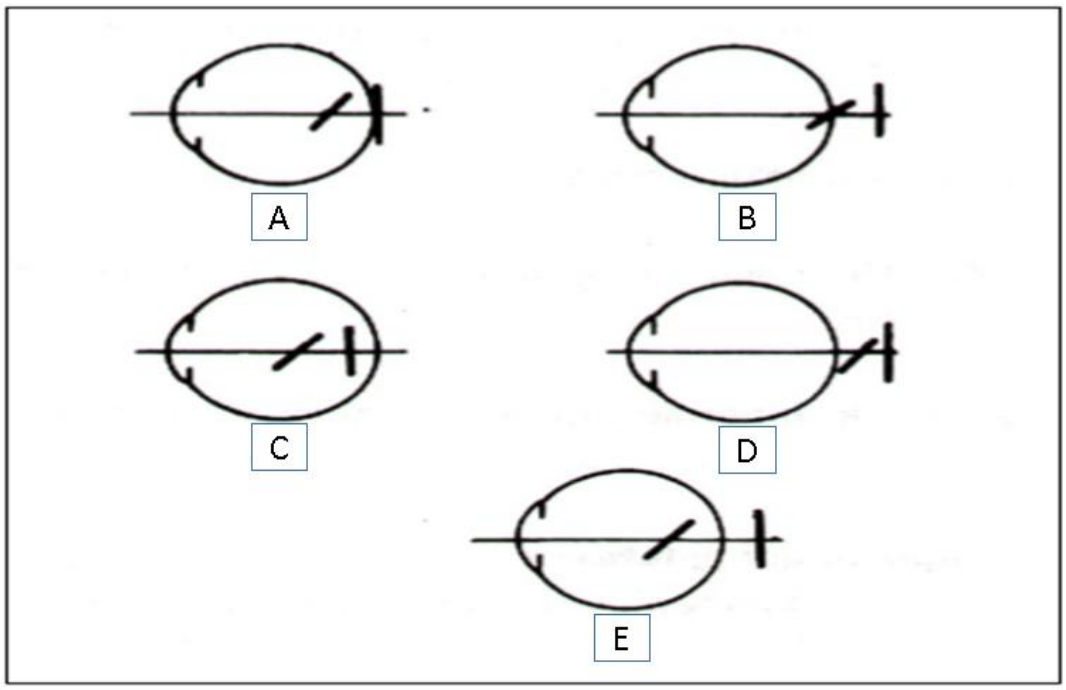
Basit Astigmatizma; Konoidin fokal çizgilerinden biri retina üzerindeyken diğeri retinanın önünde ya da arkasında yer alır (Şekil 1.5) [2, 12].

Kompoze Astigmatizma; Konoidin fokal çizgilerinin her ikisi de retinanın önünde veya arkasında yer alır (Şekil 1.5) [2, 12].

Mikst Astigmatizma; Konoidin fokal çizgilerinden biri retina önündeyken; diğeri arkasında yer alır (Şekil 1.5) [2, 12].



Şekil 1.4. Sturm Konoidi [2].



Şekil 1.5. Çeşitli astigmatizmalarda Sturm Konoidi fokal çizgilerinin retinaya konumları; A-Basit miyopik, B-Basit hipermetropik, C-Kompoze miyopik, D-Kompoze hipermetropik, E-Mikst [12].

1.6. Kırma Kusurlarının Düzeltilmesi

Kırılma kusurlarının tedavisinde ilk yöntem olan gözlük kullanılması bu tedavi seçenekleri içerisinde en basit ve en yaygın olanıdır. Ancak bazı bireyler tarafından kozmetik olarak rahatsız edici bulunmaktadır ve subay, polis, itfaiyeci gibi bazı meslek gruplarında gözlük kullanımı engel teşkil etmektedir. Bunun dışında irregüler astigmatizmalarda veya iki göz arasındaki diyoptri farkının (anizometropi) yüksek olduğu durumlarda gözlükle görme rehabilitasyonu tam olarak sağlanamamaktadır.

Kontakt lensler ise gözlük yerine kullanılan ve gözün korneası üzerine yerleştirilen değişik materyallerden yapılmış araçlardır. İlk olarak Leonardo da Vinci tarafından düşünülmüş ve 1887 de ilk kez C. Müller Albert tarafından camdan üretilmişlerdir. Gözyaşı filmi üzerinde yüzer ve kapakla birlikte hareket ederler. Gözlüğün yaşam konforu üzerindeki dezavantajlarını ortadan kaldırırlar; daha net görme ve daha geniş görme alanı sağlarlar. Ancak temiz ve dikkatli kullanılmadıkları

takdirde ciddi enfeksiyonlara ve lens yapımında kullanılan maddelere karşı allerjik reaksiyona neden olabilirler.

Refraktif cerrahi yöntemleri ise refraksiyon kusurlarının kalıcı olarak düzeltilmesi amacıyla geliştirilen yöntemlerdir. Gerek gözlüğün ve kontakt lenslerin getirdiği estetik, optik, ekonomik ve psikolojik sorunlar; gerekse de bazı meslekler için oluşturdukları engel nedeniyle 1940'lı yıllardan beri gelişerek uygulanmaktadırlar. Refraktif cerrahi başlığı altında toplanan bu yöntemlerin amacı, gözün kırıcı ortamlarında yapılan işlemlerle kırılma kusurlarını ortadan kaldırmaktır [5].

1.7. Kırma Kusurlarının Getirdiği Ekonomik Yük

Kırma kusurları en yaygın göz hastalıklarıdır [13]. ABD ve Batı Avrupada 40 yaş üstü popülasyonda her dört kişiden biri miyop ve her on kişiden biri hipermetroptur [14]. Doğu Asya'nın bazı ülkelerinde ise genç erişkinlerde miyopi sıklığı %70-80'lere ulaşmaktadır [15-17]. 2020'lerde tahminlere göre miyop insan sayısı dünya genelinde 2,5 milyara ulaşacaktır. Diğer bir deyişle her üç kişiden biri miyop olacaktır [14]. Miyopi pek çok durum için risk faktörüdür. Katarakt gelişimi, periferik retinal dejenarasyonlar, glokom, koroidal neovaskülarizasyonlar bunlardan bazılarıdır [18]. Patolojik miyopide ise göz ön-arka aksı anormal uzamakta bununla birlikte retina ve koroidde potansiyel körlükle sonuçlanabilecek değişiklikler oluşmaktadır [19].

Çoğunlukla optik araçlar ya da refraktif cerrahilerle düzeltilmelerine rağmen, düzeltilmemiş ya da az düzeltilmiş kırma kusurları, sanayileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görsel yetersizliğin en sık nedenidir [13, 20-23]. Dünya genelinde 150 milyon insan bu durumdan müzdariptir ve bu kişilerin yaklaşık 8 milyonu fonksiyonel körlük düzeyindedir [24]. 2006 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre ABD de miyopi ve diğer kırma kusurlarının düzeltilmesi için yapılan yıllık harcama 3,8 milyar doları aşmaktadır [23]. 2007 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir çalışmada, düzeltilmemiş kırma kusurlarının neden olduğu görsel kayıplar sonucu oluşan küresel verimlilik kaybı tahminen 268 milyar dolar düzeyindedir [25].

2. GENEL BİLGİLER

Genel kabul gören görüşe göre kırma kusurları biyolojik, çevresel ve davranışsal faktörlerin kompleks sonuçlarıdır [26, 27].

2.1. Kırma Kusurları Üzerindeki Çevresel Etkiler

Otuz yıldan uzun süredir hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, görsel çevrede ve alışkanlıklar üzerinde yapılan manipülasyonlarla skleral büyüme üzerinde etkiler oluşturulabileceği ve bunun sonucunda da kırma kusurları meydana getirilebileceği gösterilmiştir. 1970' lerde yapılan çalışmalarda erken görsel deneyimler sırasında ortaya çıkan değişikliklerle göz küresi büyümesi değiştirilebilmiş ve kırma kusurları ortaya çıkarılabilmiştir [28, 29]. Özellikle görsel deprivasyon uygulanan gözde anormal aks uzaması ve miyopik değişiklerin gelişmesi civcivler, sıçanlar ve maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [28-31]. Benzer olarak erken çocukluk döneminde görmesi azalmış olan gözler takip edildiğinde yine deprivasyonun neden olduğu miyopi gelişimi insanlarda da gösterilmiştir ve görsel gelişim sırasında kritik hassas dönemlerin olduğu ortaya çıkarılmıştır [32-34].

Yapılan hayvan çalışmaları sonucunda çevresel düzenlemeler ile kırma kusurlarının kontrol edilmesi fikri ortaya çıkmıştır. Bu kapsamda yapılan önemli çalışmalarda göz anormal aks uzamasının sadece görsel deprivasyonla değil aynı zamanda optik defokus ile geliştirilebileceği gösterilmiştir [35-38]. Yine civcivler ve primatlar üzerinde yapılan çalışmalarda bir gözünün önüne negatif diyoptirili lens yerleştirilen hayvanın o gözünde kompansatuar olarak artmış aks uzaması ve diğer göze göre yüksek aks değerleri tespit edilmiştir [35-39]. Diğer yandan pozitif diyoptrili lensler yerleştirilerek yapılan deneylerde ise gözün büyümesinde duraklamaya meyil ve diğer göze göre rölatif bir hipermetropi sıklıkla tespit edilmiştir.

Yapılan hayvan çalışmalarından yola çıkılarak insan gözünün büyümesi ve kırma kusurlarının gelişimi ile ilgili çok değerli bilgiler elde edilmiştir. Refraktif kontrolün temel modeli çocukluk döneminde görsel düzenleme ile kontrol edilen mekanizmalara dayandırılmıştır. Bu modelde çevresel etkilerle retinada görsel uyarılmış sinyal kaskadı başlatılır, bu sinyaller koroidin vasküler yapısında etkiler

geliştirir ve en sonunda skleral remodeling üzerinde etkiler gelişir [40-44]. Sklera rijit, sıkı organize bir bağ dokusudur. Gen ekspresyonu, ECM içeriği ve matriks sekrete eden fibroblastlar açısından kıkırdak dokuya benzer [45, 46]. Sonuç olarak, kırma kusurlarıyla ilgili biyolojik mekanizmalar, skleral büyüme ve ECM *remodelingi* (şekillenmesi) ile ilişkilidir.

2.2. Kırma Kusurlarındaki Yaşa Bağlı Değişiklikler

Epidemiyolojik bilgilerin bize gösterdiğine göre refraktif gelişim, dinamik bir süreçtir ve hayatın başından sonuna kadar farklı değerlerde devam eder. Yapılan çalışmalara göre neonatal dönemde kırma kusurları farklı dağılım göstermekle birlikte genellikle hipermetropik değerler alınır [39, 47, 48]. Erken çocukluk döneminde gözde meydana gelen hızlı aks uzaması sonucu bu hipermetropik kırma kusurları giderek azalır [49-52]. 5 yaşa gelindiğinde çocukların çoğu fonksiyonel olarak emetroptur [52-55]. Kırma kusurlarının erken çocukluk döneminde azaltılması, *'visually-guided feedback'* mekanizmasıyla düzenlenen göz büyümesi sonucu oluşan oluşan 'emetropizasyon' sürecidir. Bu hızlı büyüme sürecinden sonra insan gözünde daha küçük refraktif değişiklikler sıklıkla miyopi gelişimi ile sonuçlanır [56]. Okul yıllarına gelindiğinde ise, yaş artışı ile birlikte refraktif dağılım sıklıkla miyopik aralıktadır. Korneal kurvatür, sıklıkla 6 yaş sonrası stabildir ve juvenil ve erişkin çağlarda başlayan miyopinin gelişiminde önemli bir rol oynamaz [57]. Bu nedenle miyopi çoğunlukla yaşın büyümesi ile meydana gelen göz aks uzunluğu artışının sonucudur [49, 58, 59]. Ayrıca geç çocukluk döneminde meydana gelen refraktif değişiklikler etnisite ile bağlantılı olarak farklılıklar gösterir. Miyopi insidansı okul öncesi yıllarda yaşla birlikte artmaya başlar ve 9-12 yaş civarında zirveye ulaşır [56, 60-63]. Genç erişkinlikte ise okuler refraktif değişimler azalır ve miyopi prevalansı stabilize olur. Orta yaş aralığına gelindiğinde (kabaca 40-60 yaş) miyopi prevalansı azalmaya başlar ve sıklıkla kırma kusurları hipermetropik aralıkta tespit edilir [64-66].

2.3. Kırma Kusurlarını Etkileyen Etnik ve Coğrafik Değişimler

Kırma kusurlarının prevalansı ve insidansı konusunda titiz bir çalışma yapmak kullanılan metodoloji, muayene tekniklerinin standardizasyonu gibi etkenler yüzünden oldukça zordur. *The Refractive Error Study in Children* (RESC), standardize örnekleme, muayene protokolü ve diagnostik kriterler kullanılarak, farklı coğrafik bölgelerden 5-15 yaş arası çocuklarda kırma kusurlarının prevalansını saptamak için dizayn edilmiştir [67]. Araştırmalar 8 bölgede yürütülmüştür. Bu bölgeler: Nepal' in kırsalı, Hindistan' ın kırsalı ve şehirleri, Çin, Güney Afrika'da Durban'ın yarı şehirsel bölgeleri, Şili'de Santiago'nun banliyöleri, ve Malezya'nın Kuala Lumpur şehri [68-74]. Çalışmalar 5 yaş civarındaki çocuklarda miyopik kusurların prevalansının düşük olduğunu (Nepal kırsalındaki %0,45 ile Hindistan'da Yeni Delhi'deki %4,29 aralığında) göstermiştir. Ancak 15 yaş civarına gelindiğinde ise kırma kusurlarının prevalansı artmıştır (Nepal kırsalında %0,79, Çin'de kırsalda %48,7, Çin'in Guangzhou kentinde ise %79,9) [17]. Bu çalışmalar yaşa bağlı kırma kusurlarının bölgelere göre değişen dağılımının olduğunu net olarak göstermiştir. İlginç olarak, Çin ve Hindistan'ın şehirlerinde yaşayan çocuklarda daha kırsal bölgelerde yaşayan akranlarına göre daha yüksek sıklıkta miyopi görülmüştür. Kliniğimizde 2011 yılında yapılan bir çalışmada, Eskişehir kent merkezindeki 12 farklı ilkokuldan 721 adet 7-8 yaş aralığındaki çocuk incelenmiş ve katılımcılar arasında; miyopi sıklığı %22,6 hipermetropi sıklığı ise %10,6 olarak bulunmuştur [75]. Farklı çalışmalarda da aynı şekilde şehirlerde yaşayan kişilerde kırsalda yaşayan kişilere göre daha sık miyopi tespit edilmiştir [76-79]. Bölgelere göre bu farklı sonuçların elde edilmesi refraktif gelişim üzerinde güçlü çevresel etkilerin olduğu fikrini sağlamlaştırmaktadır.

RESC çalışmasında Doğu Asya ırklarında belirgin yüksek miyopi prevalansı tespit edilmiştir. Benzer şekilde Avusturalya, ABD ve Birleşik Krallık'tan çıkan çalışmalarda da Doğu Asya kökenli kişiler arasında miyopi prevalansı daha sık tespit edilmiştir [80-82]. Pek çok çalışmada bu sıklık % 80 civarındadır. Bu çalışmalara bakıldığında miyopiye neden olan genetik yatkınlık ya da çevresel-kültürel yatkınlıktan bahsedilebilir.

Genetik ya da kültürel olarak izole toplumlarda yapılan çalışmalar epidemiyolojik çalışmalar bize kırma kusurlarının multifaktöryel alt yapısı hakkında

daha fazla ipucu verebilir. Örneğin, Ortodoks Yahudi toplumunun miyopiden orantısız olarak fazla etkilendiği düşünülür [83, 84]. İsrail'de yapılan bir çalışmada Zylbermann ve ark. Ortodoks Yahudi çocuklarının gittiği okullarda erkek çocukların normal okullardaki akranlarına göre ortalama 2,4 D daha fazla miyopik olduğunu (ortalama kırma kusuru: Ortodoks Yahudi okulundaki erkek çocuklarda -2,9 D, diğer okullardaki erkek çocuklarda -0,50 D) tespit etmişlerdir [84]. Aksine bu farklılık her iki tip okulda eğitim alan kız çocukları arasında tespit edilememiştir (ortalama kırma kusuru: her iki okul tipindeki kız çocuklarında da -0,9 D). İsrailde Ortodoks Yahudi okullarında kız ve erkek çocuklarının eğitim programlarında farklılık söz konusudur. Erkek çocukları uzun süreler yoğun dini metinler okuyarak eğitime devam ederken bu durum kız çocuklarında söz konusu değildir. Zylbermann ve ark. yaptıkları çıkarımda, Ortodoks Yahudi okullarındaki erkek çocuklarının bu uzun süreli ve yoğun okuma periyotlarının erkek çocuklardaki artmış miyopi sıklığının nedeni olduğunu savunmaktadırlar.

2.4. Kırma Kusurlarını Etkileyen Çevresel ve Davranışsal Etkenler

Biriktirdiğimiz epidemiyolojik bilgilere göre miyopi prevalansında son 30-40 yılda dünya genelinde bir artış mevcuttur [15, 85-87]. Bu artış özellikle bazı yerlerde genç erişkinlerin %80'inin etkilendiği Doğu Asya'da göze çarpmaktadır. Lin ve ark. ın çalışmasına göre; Tayvan'da 1983 ve 2000 yılları arasında okul çocuklarında yapılan araştırmada, miyopi sıklığı 1983'te 7, 12, 15 ve 18 yaş grubundaki çocuklarda sırasıyla %5,8, %36,7, %64,2 ve %74 iken, 2000 yılında aynı yaş grubundaki değerler sırasıyla %21, %61, %81 ve %84 olarak tespit edilmiştir [15]. Ayrıca -6 D den daha ağır olan miyopi sıklığı 1983'te %10,9 iken 2000 yılında %21 olarak tespit edilmiştir [15]. Matsumara ve Hirai de yaptıkları çalışmada 1984 ile 1996 yılları arasında Japonya'da bazı okulların çocukları arasında miyopi sıklığının artışını benzer şekilde rapor etmişlerdir [85]. Doğu Asya dışında da bazı toplumlarda miyopi sıklığı artmaktadır. Vitale ve ark. yaptıkları araştırmada 12-54 yaşlar arası Amerikalılarda miyopi sıklığının 1971-72'lerde %25 iken 2000'lerde bu sıklığın %41,6 olarak tespit edildiğini rapor etmişlerdir [87]. Benzer şekilde, İsrail'de 1990-2002 yılları arasında yapılan 900,000 askerin muayene bulguları üzerinde yürütülen bir retrospektif araştırmada, Bar Dayan miyopi sıklığında ciddi bir artış olduğunu rapor etmiştir [86].

Bu toplumlarda birkaç dekadlık kısa süreçlerde genetik yapı değişemeyeceği için miyopi sıklığında meydana gelen bu artışların çevresel ve davranışsal değişikliklerdeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Toplum tabanlı çalışmalarda, miyopi ile sosyoekonomik durum ve eğitim süresi arasında belirgin bir ilişki olduğundan bahsedilmektedir [88-94]. Benzer şekilde yüksek miyopi prevalansı yoğun görsel dikkat ile yapılan işlerde çalışan bireylerde daha yüksek tespit edilmiştir [95-97]. Bu bağlamda eğitim, sosyoekonomik durum ve kişinin işi (yakın çalışma ve uzun süreli yakına odaklanmak gibi risk faktörlerinin göstergesi olarak) miyopi riskini ortaya çıkarmaktadır. Okumanın etkileri üzerinde yapılan çalışmalarla, yakın çalışma aktiviteleri ve miyopi arasındaki ilişki daha yakından gösterilmiştir.

Saw ve ark. yaptıkları çalışmada Çin'de miyopik çocukların miyop olmayan akranlarına göre daha fazla okuma yaptıklarını rapor etmişlerdir [76]. Aynı çalışmacılar farklı bir araştırmalarının sonucu olarak 7-9 yaş grubunda toplam okuma zamanına göre, okunan kitap sayısının, yüksek miyopi açısından daha iyi bir gösterge olduğunu rapor etmişlerdir [98]. Mutti ve ark. miyopik çocukların miyopik olmayan akranlarına göre daha uzun süre okuma yaptıklarını ve ders çalıştıklarını, daha kısa süreli spor aktiviteleri ile meşgul olduklarını rapor etmişlerdir [99]. Bu çalışmaların aksine Avusturalya'dan çıkan bir araştırmada Ip ve ark. 12 yaşındaki okul çocuklarında yakın çalışma ve miyopi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Aynı çalışmada araştırmacılar miyopi ile yakın mesafeden yapılan, uzun süreli ve devamlı yapılan okuma arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir [100]. Literatürde okuma ve miyopi üzerine olan olumsuz etkileri konusunda çelişkili bilgiler de mevcuttur. Singapur'da okul çocukların üzerinde yapılan bir araştırmada yakın çalışmanın miyopiyi kötüleştirmediği bildirilmiştir [101]. Diğer yandan Finlandiya'da yapılan benzer bir çalışmada uzun süreli okuma yapan çocuklarda miyopi progresyonun hızlandığı bildirilmiştir [102].

Yakın çalışma ve okuma ile miyopi arasındaki karmaşık ilişki henüz tam anlamı ile anlaşılamamıştır. Etki ölçümleri, seçilen ölçüm birimleri (yoğunluk, süre, okuma mesafesi, birikim dozu), sonuç tanımları (miyopi, kırma kusuru, progresyon hızı) ya da katılımcıların yaş, etnisite, sosyal durumları gibi değişkenler netleştirilerek yapılmalıdır. Çalışma karakteristiklerindeki bu farklılıklar çelişkili sonuçlara neden

olabilmektedir. Dahası teknolojideki gelişmelerle birlikte bilgisayar, cep telefonları, oyun konsolları gibi araçların hayatımıza girmesiyle yakın çalışma sorusu daha da karmaşık hale gelmiştir. Aslında Doğu Asya'daki artmış miyopi prevalansının, son 30 yılda teknolojide meydana gelen sıçramanın bir sonucu olduğu da savunulmuştur. Yine de elektronik araçların kullanımı ile miyopi gelişimi arasındaki ilişki de direkt olarak henüz ortaya çıkarılamamıştır. Bu konuda yapılacak gelecek çalışmalar konunun aydınlatılması için önemli olacaktır.

Okuma ve yakın çalışma miyopi riskini artırırken spor aktiviteleri ve dış ortamda vakit geçirme gibi diğer çevresel faktörler bu riski azaltmaktadır. Yapılan son çalışmalarada dış ortamda vakit geçirmek ve dış ortam sporları ile ilgilenmenin bu koruyucu etkisi gösterilmiştir [103-105]. Ayrıca dış ortam aktivitelerinin koruyucu etkisi, yakın çalışmadaki azalmanın sonucu olarak gelişiyor gibi görünmemetedir. Jones ve ark. dış ortam aktiviteleri ile miyopi arasındaki ters ilişkiyi genetik olarak predispozan faktörlere sahip çocuklarda (annesi ve babası miyop) göstermişlerdir [103]. Genetik yatkınlığı olsa dahi, anne ve babasının ikisi de miyop olan çocuklarda, haftalık dış ortam aktivitelerinin süresi 5 saatten az olanlarda miyopi riski %60'larda tespit edilmiş ancak haftalık dış ortam aktivitesi 14 saatten fazla olan akranlarında bu risk %20'lerde tespit edilmiştir [103].

Avusturalya ve Singapur'dan gelen bazı araştırma sonuçlarına göre ise dış ortamda vakit geçirmek yapılan iş ya da egzersizden bağımsız olarak miyopi gelişimini engellemektedir [104, 105]. Miyopi progresyonu, dış ortamda geçen ve gün ışığından faydalanılan zamanın daha az olduğu sonbahar ve kış aylarında, ilkbahar ve yaz aylarına göre daha hızlıdır [106]. Güneş ışığı ile ciltten sentezlenen D vitamini düzeylerinin ilkbahar ve yazın artmış olması bu koruyucu etkinin kaynağı olabilir. Son çalışmalardan birinde miyop hastalarda kan D vitamini düzeylerinin miyop olmayanlara göre %20 daha düşük olduğu görülmüştür [107].Bilindiği gibi Asya ülkerinde miyopi prevalansı artmaktadır. Aynı zamanda bu ülkelerde geleneksel bir D vitamini kaynağı olan balığın diyetteki yerini diğer protein ve kalori kaynakları almaktadır[108]. Örneğin Tayvan'da 54-64 yaş arası erkeklerin balıktan aldıkları D vitamini 3,39 mcg/gün iken 6-12 yaş arası erkek çocuklarda bu miktar 1,74mcg/gün olarak bulunmuştur [109]. Diyet ve D vitamini kaynağındaki bu değişimlerin de miyopi prevalansındaki artış üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

2.5. Kırma Kusurları Üzerinde Genetiğin Etkileri

2.5.1. Kırma Kusurlarının Kalıtımı ve Ailsel Yatkınlık

Henüz tamamen aydınlatılamamış olsa da çevresel ve davranışsal faktörler kırma kusurları üzerinde rol oynamaktadırlar. Bunun yanında kırma kusurları üzerinde genetik ve kalıtsal faktörler de mevcuttur. İkizler üzerinde ve belirli aileler üzerinde yapılan çalışmalarda oküler kırma kusurlarının kalıtsal tarafı ortaya konulmuştur [110-117].

Ailesel yatkınlık çalışmalarında, bir sonraki nesilde miyopinin tekrar etme riski (λs) 2-5,61, hipermetropinin tekrar etme riski ise 1,58-4,87 olarak bulunmuştur [114, 115, 118-120]. Daha ağır kırma kusurlarında ailesel yatkınlık, ılımlı kırma kusurlarında olandan daha fazladır [119, 121]. Aksiyel uzunluğu daha fazla olan ailelerin çocuklarında, daha erken yaşlarda gelişimsel miyopi başlamaktadır [122-125]. Yapılan analizlerde, kırma kusurları için kompleks kalıtsal yatkınlık ve çevresel faktörlerin varlığı anlaşılmıştır [126, 127].

Refraksiyon fenotipleri için olan güçlü ailesel etkiler (kalıtsallık ve yatkınlıklar) toplumlardaki kırma kusurlarının dağılımını ortaya çıkarır. Bu gözlem 'çevresel etkiler kırma kusurlarındaki bölgesel ve etnik farklılıkları oluşturmaktadır, ancak toplumsal çeşitlilikler çoğunlukla genetik faktörlere bağlıdır' hipotezi ile uyumludur. Ancak bu konunun netleşmesi ve hangisinin daha fazla etkiye sahip olduğunun anlaşılması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.5.2. Sendromik Kırma Kusurları

Ailesel kırma kusurları tek başlarına (*non - sendromik tipler*) olabildikleri gibi başka sistemik ya da oküler hastalıklarla birlikte (*sendromik tipler*) de olabilmektedirler. Sendromik kırma kusurları çoğunlukla monogenik ya da oligogenik olarak ortaya çıkarlar ve geniş spektrumlu bir klinik presentasyon gösterirler. Bazı sendromik durumlarda miyopi birlikteliği bildirilmiştir: X'e bağlı konjenital durağan gece körlüğü (CSNB; OMIM 310500); X'e bağlı retinitis pigmentoza 2(RP2; OMIM

312600); X'e bağlı Bornholm göz hastalığı (OMIM 310460). X'e bağlı oküler sendromlardaki miyopi, retinal fotoreseptör fonksiyonları ile ilişkili genetik lokasyonlardaki mutasyonlara ikincil gibi görünmektedir (NYX, RP2, MYP1). Miyopi aynı zamanda kalıtsal bağ doku hastalıkları ile birliktelik de gösterebilmektedir. Bunlar arasında, Knobloch sendromu (OMIM 267750), Marfan sendromu (OMIM 154700), Stickler sendromu (tip 1, OMIM 108300; tip 2, OMIM 604841) bulunmaktadır. Knobloch sendromu COL18A1'deki mutasyonlarla ilişkiliyken, Marfan sendromunda fibrillin-1 (FBN1) gen defekti vardır. Bu lokasyonlar kırma kusurlarının yaygın formları ile ilişkili değildir. Stickler sendromu oküler anomaliler (konjenital vitreus defektleri, miyopi, retina dekolmanı) ve eşlik eden işitme kusurları, kas iskelet sistemi anomaliler, kraniofasyal anomaliler ve kardiyak defektleri içerir. Tip1 ve tip2 Stickler sendromları sırasıyla COL2A1 ve COL11A1 bölgelerindeki mutasyonlar sonucu oluşur [128]. İlginç olarak, yapılan iki birbirinden bağımsız çalışmada COL2A1 bölgesindeki polimorfizmlerin (rs1635529) non-sendromik basit miyopi tipleriyle de ilişkili olduğu bildirilmiştir[129, 130]. Bu gen aynı zamanda çeşitli kondrodisplazilerle (OMIM 120140) de alakalıdır.

2.5.3. Miyopi ve Okuler Refraksiyonun Genetik *Linkage* (bağlantı) Çalışmaları

Non-sendromik miyopi ile alakalı ilk genetik lokus (MYP2) 18p11.31, 1998 yılında Young ve ark. tarafından haritalandırılmıştır [131]. Sonrasında yapılan pek çok farklı araştırmayla keşfedilen kırma kusurları ve non-sendromik miyopi tipleri ile ilişkili, 23 farklı lokasyon (MYP2- MYP24) daha OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*)'de yerini almıştır. MYP1 ise sendromik tip X'e bağlı resesif miyopi ile ilşkilidir [132]. Refraktif fenotipler için en azından 7 lokasyon (MYP1, MYP3, MYP6, MYP11, MYP12, MYP14 ve MYP17) farklı çalışmalarda başarıyla replike edilmiştir.[133-142].

Yapılan çalışmalar (*Familial linkage studies*) kırma kusurlarındaki heterojen genetik etyolojiyi ortaya çıkarmıştır. Ailesel kırma kusurları basit Mendelyen kalıtım formlarında görülebilir [131, 138], sistemik ya da oküler sendromların parçası olabilir [19, 132, 139], kompleks ailesel geçiş paternleri olarak izlenebilirler [126]. Geçişin

otozomal dominant tiplerinde, yüksek miyopi ile ilişkili çok sayıda lokasyon tariflenmiştir. [134, 136, 143-146]. Yine de çalışmalar arasındaki küçük metod farklılıkları nedeniyle sonuçlarının genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.

2.5.4. Olası İlişkili Gen Çalışmaları

Pek çok fonksiyonel ve pozisyonel aday genin kırma kusurlarıyla ilişkisi araştırılmıştır. Pozitif ilişkiler, ECM yapısı ve şekillenmesi (remodeling) ile alakalı gen türlerinde sıklıkla bildirilmiştir. ECM yapısını ve remodelingini etkileyen bu genler: kollajenler (COL2A1 [129, 130], COL1A1 [129]); transforming büyüme (growth) faktörleri (TGFB1 [147], TGFB2 [148], TGIF1 [149]); hepatosit büyüme faktörü (HGF[150-152]) ve reseptörü (CMET[153]); insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF1 [154, 155]); matriks metalloproteinazları [156, 157] (MMP1, MMP2, MMP3 ve MMP9); ve proteoglikan lumikan (LUM [158-160]). Bu gen ürünleri ve kollajen arasındaki ilişkilerle, insan sklerasının yapısının %90'ından fazlasını oluşturulmaktadır [46, 161, 162]. Daha önceden de bildirildiği gibi miyopi modellerinde, skleranın aktif büyümesi ve remodelingi söz konusudur. Bu deneysel veriler ve genetik araştırmalar ışığında insan kırma kusurlarının temeli kısmi olarak açıklanması mümkün kılınmıştır, bu genlerdeki varyasyonlar doğrudan sklera dokusundaki ECM yapısını etkilemektedir ve aksiyel uzunluk artışı sonucu miyopi gelişimine neden olmaktadır. Kırma kusurlarının kısmen açıklandığı bu modele göre miyopik sinyaller ile ECM dejenerasyonu hızlanmaktadır.

CLEERE (*Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error*) çalışmasına katılan ailelerin miyopik bireyleri arasında kromozom 12q13.11' deki bazı polimorfizmler anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir[130]. Bu kromozomal lokus COL2A1(collagen, type II, alpha 1) ve VDR (vitamin D [1,25-dihydroxyvitamin D3] receptor) genleri ile yakın bir lokasyondadır. COL2A1 geninin sklerada ECM remodelingi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir[163]. Ancak bu skleral remodeling üzerinde VDR ve dolayısıyla D vitamininin de etkili olduğundan şüphelenilmektedir. D vitaminin kanda serbest dolaşan formu oldukça azdır. Büyük oranda vitamin D *binding* (bağlayıcı) proteine bağlı vaziyette taşınır. Bu protein ile

alakalı genlerde meydana gelen mutasyonların da miyopi ile illişkili olabileceği düşünülmektedir.

HGF ve COL2A1 ılımlı miyopi türleri ile de ilişkisi gösterilmiş genlerdir [129, 130, 150, 151]. Yapılan son çalışmların sonucuna göre matriks metalloproteinaz genlerindeki [156, 157] (MMP1, MMP2, MMP3 ve MMP9) polimorfizmler ile oküler kırma kusurları arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında yüksek miyopi ve ılımlı miyopi gelişimi ile ilişkili ortak biyolojik yolakların varlığından bahsedilir. Matriks metalloproteinazları, ECM yapısını bazı bileşenleri yıkarak düzenleyen, çinko bağımlı enzimlerdir [164]. Bu görevlerinden ötürü de kırma kusurları ile ilişkili olabilmektedir.

2.5.5. Aday Bölge ve Tüm Gen Çalışmaları

Son yapılan aday bölge ve tüm gen çalışmaları (GWAS), farklı genetik bölgelerin refraktif düzenlemede görevli olduğunu ortaya koymuştur [165-168]. Bu *'hipotez free'* yapılan çalışmalar, insanlarda kırma kusurlarının gelişiminin moleküler temeli ile ilişkili yeni genetik bilgiler sağlamıştır.

Yapılan iki çalışmada mitokondriler aracılı hücre ölümü mekanizmalarının kırma kusurlarıyla ilişkili olabileceği savunulmuştur [165, 168]. Andrew ve ark. yaptıkları çalışmada kromozom 3q üzerindeki 3 gen lokasyonunun (MFN1; PSARL (ya da PARL); SOX2OT) kırma kusurlarıyla ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Nakashiki ve ark. 11q24.1 lokasyonundaki polimorfizmin (rs577948) Japon toplumunda artmış yüksek miyopi riski ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir [168]. MFN1, PSARL ve BLID mitokondrilerde eksprese edilirler. PSARL ve BLID mitokondri ilişkili apoptozis ile ilişkilidir. MFN1 geni, hücre dış zarında bulunan mitokondriyal füzyon proteini 1 (MFN1) kodlar. Mitokondrial füzyon kompleks bir süreçtir ve MFN1 proteini bu sürecin ana molekülüdür. Füzyonun erken evrelerinde mitokondriyal bağlanmayı kolaylaştırır. MFN1 mitokondri haraketi üzerinde etkilidir, bu etkiyi optik atrofi 1 (OPA1) ile birlikte yapar. OPA1 mitokondrinin inter-membran boşluğunda, endometriumda ve retinal ganglion hücrelerinde dnein-ilişkili protein olarak yaygın şekilde dağılmış halde bulunur. OPA1 retinal ganglion hücrelerinin sinaptik yapısında esansiyel bir proteindir [169]. Yapılan çalışmalarda, OPA1

delesyonu olan optik atrofili farelerin retinal nöronal hücrelerin dentritlerinde yapısal değişiklikler gösterilmiştir[170]. MFN1, OPA1'i mitokondriyal fonksiyonları düzenleme konusunda asiste eder [171]. MNF1 ve OPA1 hücreleri spontan apopitozdan da koruyucudur [172]. Göz yüksek enerji tüketimi olan bir organdır. Bu nedenle mitokondrilerin fonksiyon değişikliği ile sonuçlanan mutasyonlar miyopi gelişimine neden olabilirler. Mitokondriler aracılı hücre apoptozunun miyopiye nasıl neden olduğu ile ilişkili mekanizmalar henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır ve bu konu yeni araştırmalara muhtaçtır.

Yakın zamanda Avrupa toplumu üzerinde yürütülen GWAS'ta, Hysi ve ark. 15q25 lokasyonunda RASGRF1 yakınındaki bölgede meydana gelen polimorfizmlerin oküler kırma kusurlarıyla güçlü ilişkilerinin olduğunu rapor etmişlerdir [166]. Yaptıkları çalışmada ayrıca RASGRF1' in insan retinasında yoğun olarak eksprese edildiğini ortaya koymuşlardır. RASGRF1 ekspresyonu muskarinik reseptörler ve retinoik asid ile (her ikisi de kırma kusurlarının kontrolünde olası biyolojik mekanizmalar sunmaktadır) regüle edilmektedir [173, 174]. Anti-muskarinik ajanların oküler uzamayı engellemede efektif olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir [175, 176]. Benzer şekilde bu ajanların miyopi progresyonunu yavaşlattığı klinik çalışmalarda da gösterilmiştir [177-179]. Ayrıca Lin ve ark. muskarinik asetilkolin reseptör 1 genindeki (CHRM1) polimorfizmlerin Tayvan toplumunda yüksek miyopi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [180]. Retinoik asidin, civciv ve memelilerde yapılan araştırmalarda, deneysel miyopi indüksiyonu sırasında gözde yaygın olarak eksprese edildiği saptanmıştır [181, 182]. Ayrıca hücre kültürlerinde yapılan araştırmalarda artmış MMP-2 aktivitesini indüklediği de gösterilmiştir [183]. RASGRF1 daha önce miyopi çalışmaları kapsamında pek fazla araştırılmamıştır. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi pek çok substrat üzerinden etki ederek oküler miyopizasyonla ilişkili olması muhtemeldir.

Yaptıkları çalışmada Hysi ve ark. ayrıca Solouki ve ark. 15q14 lokusunda kırma kusurıylarla ilgili bir bölgeyi haritalandırmışlardır [166, 167]. En dikkat çekici ilişki sinyal, GJD2 ve ACTC1 genleri yakınındaki düzenleyici bölgeden polimorfizmlerden kaynaklanmaktadır. Bu iki gen de retinada yaygın olarak eksprese edilen bölgelerdir [167]. GJD2 retinal fotoreseptörlerde, amakrin hücrelerde ve bipolar hücrelerde bulunan nöron spesifik proteini (connexin36) kodlar. Connexin36

memelilerin retinasında rodlarla düzenlenen görsel sinyallerin transmisyonu için esansiyeldir [184, 185]. Fotoreseptörlerle alakalı miyopi hassasiyeti için deliller daha önce yapılan araştımalarda, rod/kon fonksiyonlarını bozan X'e bağlı hastalıklar olarak bildirilmişti [186-191]. GJD2'nin de retinal görsel sinyaller üzerinde etkili olduğu ve kırma kusurlarını etkilediği düşünülmektedir ancak bu konuda bilgiler henüz kısıtlıdır.

Güncel literatür incelendiğinde kırma kusurlarının genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı görülmektedir. Vitamin D'nin miyopi ile ilişkisini öngeren çalışmalar vardır. Dışarıda vakit geçirme her türlü egzersize göre miyopiye karşı daha iyi koruma sağlar. Miyopi soğuk mevsimlerde özellikle kışın daha fazla ilerler. Miyoplarda Vitamin D kanda daha az miktarlarda gösterilmiştir [107]. Hafif ve orta miyoplarda VDR gen polimorfizmi ile ilişki gösteren çalışmalar mevcuttur [192]. Gözün yüksek enerji ihtiyacı mitokondri fonksiyonları ile miyopi arasında ilişkiyi gündeme getirmiş ve bununla ilişkili olabilecek polimorfik bölgeler araştırılmış [193]. HGF ve reseptörü sklera yapısı üzerine etki ederek miyopi gelişimine neden olabilir. Bu etki ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda HGF ve reseptörü ile ilişkili bazı polimorfizmlerin hafif-orta-ağır miyopilerle ilişkileri ortaya konulmuştur [151].

Bu bilgilerden yola çıkarak Eskişehir bölgesindeki populasyonu kırma kusurlarının etyolojisi açısından incelemeye karar verdik. Kısıtlı sayıda farklı çalışmalarda araştırılmış olan 3 farklı gen bölgesini, hem hipermetroplarda, hem de miyoplarda sağlıklı (emetrop) bireylerle karşılaştırmalı olarak incelemeyi planladık. Bu gen bölgeleri: VDR (Vitamin D Reseptör Geni,12q13.11), MFN1 (Mitokondriyal Füzyon Proteini-1Geni, 3q26) ve HGF (Hepatosit Büyüme Faktörü Geni)' dir. Ayrıca çalışmada katılımcılardaki D vitamini eksikliğini de araştırmak üzere alınan tam kan örneklerinde 25(OH) vit D düzeyini çalıştık. Daha önceden bilinen D vitamini eksikliği nedeniyle D vitamini preparatları kullanan katılımcıların sonuçları ayrı tutularak istatistikler yapıldı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 18.05.2016 tarih ve 05 no.'lu kararı ile başladığımız çalışma 1 Aralık 2016 – 31 Temmuz 2017 tarihleri arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'nde yürütülmüştür.

Çalışmaya ESOGÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne standart göz muayenesi olmak için başvuran 18-40 yaş arası, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun hastalar alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir; miyop grubunda her iki gözde sikloplejik refraksiyonu her iki temel meridyende en az -0,75 diyoptri olan 18-40 yaş arası olgular yer alacak. Hipermetrop grubunda her iki gözde sikloplejik refraksiyonu her iki temel meridyende en az +0,75 dioptri olan 18-40 yaş arası olgular yer aldı. Kontrol yani emetrop grubunda her iki gözde sikloplejik otorefraksiyonu sferik ekivalan olarak -0,50 ile +0,50 diyoptri aralığındaki 18-40 yaş arası olgular yer aldı. Çalışmaya dışında tutulan hastalar şu şekildedir; kornea ve/veya lense ait hastalıklar (keratokonus vb.), miyopi ile ilişkili genetik hastalıklar (Marfan, retinitis pigmentoza vb.), oküler travma geçirmiş hastalar, geçirilmiş intraoküler cerrahi öyküsü olan hastalar, ROP tedavisi olmuş veya ROP sekeli varlığı tespit edilen olgular.

91 miyop, 45 hipermetrop, 76 emetrop hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada emetropi için kabul edilen aralık -0,50 D ile +0,50 D aralığıdır. Bu aralığın dışında kalan daha negatif değerler ise miyopi grubu ve daha pozitif değerler hipermetropi grubu olarak değerlendirilmiştir. Katılımcılara öncelikle tam göz muayenesi yapılmıştır. Sonrasında çalışma hakkında bilgi verilen katılımcının bilgilendirilmiş gönüllü onam formuna imzası alınmıştır. Katılımcıya 10 dk ara ile toplam 3 defa %1'lik siklopentolat damlatılmış ve sonrasında NIDEK TONOREF II cihazı ile refraksiyon değeri ölçülerek kaydedilmiştir. Katılımcının HAAG STREIT LENSSTAR 900 cihazı ile oküler biyometri ölçümü yapılmıştır. Ölçülen refraksiyon değerleri sağ göz ve sol göz için ayrı ayrı siferik (SİFR ve SİFL) ve astigmatik (ASTR ve ASTL) tam değerleri kaydedilmiştir. Sferik ekivalan (SER ve SEL) değeri üzerinden katılımcı gruplara dahil edilmiştir. Yapılan biyometri ölçümü ile hastanın sikloplejik durumdayken, sağ göz için merkezi korneal kalınlığı (MKKR), ön kamara

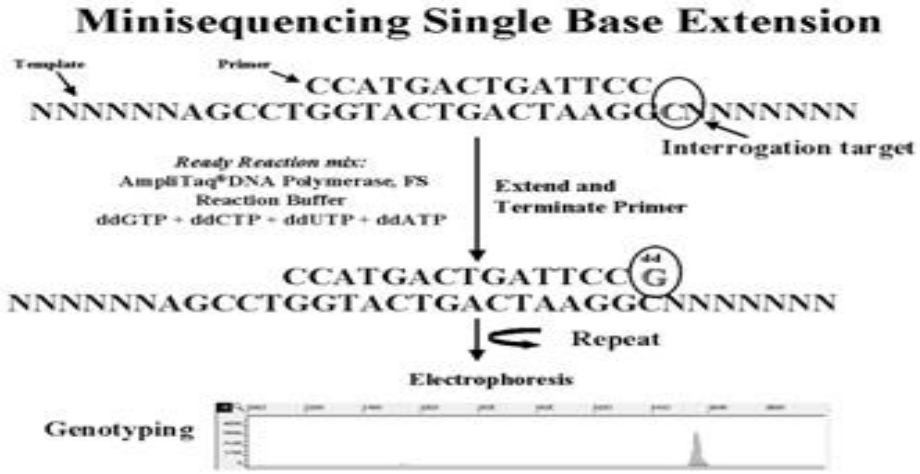
derinliği (ÖKDR), lens kalınlığı (LTR), korneal K1 ve K2 değerleri (K1R, K2R), yine sol göz için korneal kalınlığı (MKKL), ön kamara derinliği (ÖKDL), lens kalınlığı (LTL), korneal K1 ve K2 değerleri (K1L, K2L) değerlendirilmiştir. Katılımcıya sonraki aşamada çalışmanın anket formu doldurtularak kaydı tamamlanmıştır. Kullanılan anket formu EK_1'de verilmiştir. Her katılımcıdan çalışmanın laboratuvar testleri aşamalarında çalışılmak üzere 1 adet kırmızı kapaklı kuru tüpe 5 cc ve 1 adet de mor kapaklı EDTA'lı tüpe yaklaşık 2 cc tam kan örneği alınmıştır. Alınan örnekler +4 ˚C de muhafaza edilmiş ve laboratuvarlara hızla transfer edilmiştir.

3.1. Genetik Analizde Kullanılan Gereç ve Yöntemler

Hasta Grubu: Çalışmada miyop, hipermetrop ve emetrop olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. Toplamda 212 hasta çalışılmıştır. Bu hasta gruplarında 11 farklı polimorfizm, 3130 Dizi Analiz Cihazında SNaPshot (Minisekans) yöntemi ile taranmıştır. Çalışılan polimorfizmler; rs3735520 (HGF-Hepatocyte Growth Geni), rs2286194 (HGF-Hepatocyte Growth Geni), rs17501108 (HGF-Hepatocyte Growth Geni), rs12536657 (HGF-Hepatocyte Growth Geni), rs13098637 (MFN1-Mito Fusion Protein 1), rs7618348 (GNB4-guanine nucleotide binding protein, beta polypeptide 4), rs1544410 (Vitamin D Reseptör Geni), rs7041 (GC -group-specific component (vitamin D binding protein)), rs3819545 (Vitamin D Reseptör Geni), rs2239182 (Vitamin D Reseptör Geni), rs2853559 (Vitamin D Reseptör Geni).

Minisequencing (SNaPshot) Analiz Yöntemi: Minisekans tekniği, işaretlenmemiş oligonukleotid primerleri ve tek bir ddNTP'nin uzamasına dayalı bir tekniktir. Primer uzama reaksiyonu amplifiye olmuş hedef bölgenin pürifiye edilmesinden sonra başlar. Spesifik mini sekans primerleri, incelenecek her bir mutasyon için ayrı ayrı mutasyonun yanındaki tek bir baza uygun tasarlanmıştır. Primerler Taq DNA Polimeraz ve floresan işaretli ddNTP'lerin varlığında komplementer olduğu DNA bölgesine bağlanır. Polimeraz enzimi hedef diziye komplementer olarak her bir primerin 3' ucuna tek bir ddNTP'yi ekler. Reaksiyon sırasında diziye ddNTP'ler eklendiğinde dizi sonlanır. Sonuçta farklı uzunluklarda farklı renklerde DNA fragmentleri oluşur. Bu fragmentler kapiller elektroforez cihazında analiz edilir. Mutasyonlu bölgeye komşu baza uygun primer tasarlanır.

Primerlerde 5’ ucunda nonspesifik poly (dA) veya poly (dGACT) kuyrukları vardır. Bu poly kuyrukları farklı uzunluklardadır ve nonspesifik *background piklerin* oluşumunu önlemek ve diziyi uzatmak için kullanılır. Cihazda analiz sırasında oluşan pikler farklı renkte ortaya çıkar. İlgili bölgede 3 farklı pik görme olasılığı vardır. Homozigot wild piki, homozigot mutant piki ve heterozigot wild-mutant piki. Görülen bu piklere göre analiz yapılır.



Şekil 3.1. Minisekans tekniğinin şematik açıklaması.

3.1.1. Genomik DNA Hazırlanması

Genomik DNA standard protokoller kullanılarak izole edilir. En ideal DNA konsantrasyonu 20 ng/µl.(Gerekli DNA Miktarı 10-50 ng/µl)

Manuel DNA elde etme aşamaları;

- ✓ Kan örneğinden 250 µl alınır. Üzerine 250 µl Buffer BL, 25 µl proteinaz K enzimi eklenir.
- ✓ Tüpler sıcak su banyosuna 56°C 30 dk bekletilir.
- ✓ Süre sonunda tüplerdeki örneklerin üzerine 260 µl etanol eklenir. Örnekler spin kolonlara aktarılır.
- ✓ 10.000 rpm’de 1 dk santrifüj edilir. Alttaki tüp atılır.
- ✓ Spin kolon yeni bir tüpe konulur. Üzerine 500 µl HB Buffer eklenir.
- ✓ 10.000 rpm’de 1 dk santifüj edilir.

- ✓ Alttaki sıvı dökülür. Spin kolonun üzerine 600 µl Wash Buffer eklenir. 10.000 rpm'de 1 dk santrifüj edilir.
- ✓ Bu işlem iki kere tekrarlanarak yıkama işlemi gerçekleştirilmiş olur.
- ✓ Tüpler değiştirilmeden tekrar 10.000 rpm'de 1 dk santrifüj edilir.
- ✓ Spin kolonlar yeni bir tüpe alınır ve üzerine 100 µl Elution Buffer eklenir. 10.000 rpm'de 1 dk santifüj edilir.
- ✓ Aynı tüplerin üzerine yine 100 µl Elution Buffer eklenir. 10.000 rpm'de 1 dk santrifüj edilir.
- ✓ Spin kolonlar atılır. Ependorf tüp içerisindeki DNA solüsyonu kullanılıncaya kadar -20°C'de saklanır.

3.1.2.Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) Amplifikasyonu

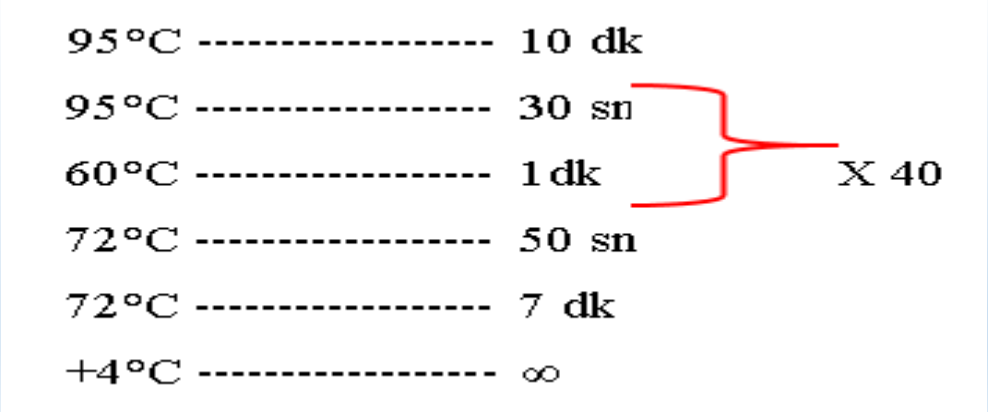
PZR İçin Örneklerin Hazırlanması; Elde edilen DNA örnekleri PZR işlemine tabi tutulur. Uygun PZR koşullarında Thermal cycler "PE GeneAmp PCR System 9700" cihazına örnekler yüklenir. Toplamda 11 farklı polimorfizm 3 ayrı mikste toplanmıştır. Her örnek için 3 ayrı miks oluşturularak, örnek sayısına göre aşağıdaki Tablo 3.1 kullanılarak hesaplamalar yapılır:

Tablo 3.1. PZR Amplifikasyonu için kullanılan kimyasallar ve miktarları.

Bileşen	**Miktar µl**
Multiplex PCR Mix	7,5
GML Taq.Pol.	0,2
Multiplex Primer Mix	2,0
GML Enhancing Buffer	3,0
Genomik DNA (20 ng/µl)	1,5
Toplam	15

3.1.3. PZR Reaksiyonu Aşaması

Hazırlanan mixler Şekil 3.2.' deki thermal cycler programına reaksiyon hacmi 15 µl olacak şekilde ayarlanır ve PZR işlemi yapılır.



Şekil 3.2. Thermal cycler programı.

3.1.4. ExoSAP Reaksiyonu (PZR Ürünlerinin Saflaştırılması)

PZR reaksiyonu sonrası ürünlerin saflaştırılması için Exonuclease I + SAP (Shrimp Alkaline Phosphatase) enzim yöntemi kullanılır. Tüpler PZR cihazına yerleştirilir ve uygun program uygulanır. PZR işlemi için Thermal cycler "PE GeneAmp PCR System 9700" cihazı kullanılmıştır. Her örnek için aşağıdaki Tablo 3.2.'ye göre hesaplama yapılır.

Tablo 3.2. ExoSAP reaksiyonu için kullanılan ürünler ve miktarları.

Bileşen	**Miktar µl**
GML ExoSAP	2.0
PCR Ürünü	5.0

Hazırlanan örnekler aşağıdaki Tablo 3.3.'e göre PZR cihazına yüklenir.

Tablo 3.3. ExoSAP reaksiyonu aşaması.

Aşama	Tanım	Isı (ºC)	Süre
1	Aktivasyon	37	30 dk
2	İnaktivasyon	80	15 dk

3.1.5. Snapshot Reaksiyonu

Belirtilen oranlarda mix hazırlanarak vortexlenir.

Tablo 3.4. Snapshot Reaksiyonu için kullanılan kimyasallar ve miktarları.

Bileşen	Miktar µl
SnapShot Multiplex Kit	2,5
SNP Mix	2.0
ExoSAP Ürünü	3.0
Nucleaz Free Su	2.5
Toplam Hacim	10.0

Tablo 3.5. Snapshot Reaksiyonu aşaması.

Aşama	Tanım	Isı (ºC)	Süre
1	25 Cycle	96	10 sn
		50	5 sn
		60	30 sn
2	Bekleme	4	Sonsuz

3.1.6. “3130 Sekans Cihazı”na yükleme

Tablo 3.6. “3130 sekans cihazı”na yüklenen kimyasallar ve miktarları

Bileşen	**Miktar µl**
SnapShot Ürünü	2,0
Formamide	10
GML 105-Size STD	0,15
Toplam Hacim	**12**

3.2. Kanda 25(OH) Vitamin D Düzeyi Tayininde Kullanılan Gereç ve Yöntemler

- ✓ Öncelikle kahverengi reaktif ambalajındaki 25(OH) vit D kiti 20-30 sn süreyle 2500-3200 rpm de vortekslendi ve cihaza yerleştirildi. Cihazın günlük olarak kontrol kalibrasyonları yapıldı.
- ✓ Daha önceden kırmızı kapaklı kuru tüpe alınmış olan 5 cc tam kan, uygun transfer şartlarında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD ‘Toksikoloji ve İlaç Analiz Laboratuvarı’na transfer edildi. Numune kabul kriterlerine uygun olan örnekler kabul işleminden sonra aynı gün içinde çalışıldı.
- ✓ Laboratuvara gelen örnekler 5000 rpm de 5 dk süreyle santrifüj edildi. Santrifüj edilen örnekler zaman kaybetmeden “Beckman Coulter Access 2” cihazına yüklendi. Yaklaşık 1s 15 dk sonra sonuçlar ng/mL cinsinden elde edildi.
    - 25-80 ng/mL : Normal
    - 10-24 ng/mL : Orta düzeyde vitamin D eksikliği
    - <10 ng/mL : Ciddi düzeyde vitamin eksikliği. Olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analizde Kullanılan Gereç ve Yöntemler

Sürekli veriler Ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare analizi kullanılmıştır. Risk faktörlerin belirlenmesinde İkili Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p<0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 91 adet miyop, 45 adet hipermetrop ve 76 adet emetrop katılımcı yer almıştır. Katılımcıların bulguları ve istatistiksel analizleri bölüm içerisindeki tablolarda ve açıklamalarında verildiği gibidir.

Tablo 4.1. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların yaş, boy ve kilo analizleri.

	Ortalama ± Standart Sapma Medyan (Q1 – Q3)			**p**	**Çoklu Karşılaştırma**
	Grup				
	Miyop (1)	**Hipermetrop (2)**	**Emetrop (3)**		
Yaş (yıl)	**23,47 ± 4,30 23,00 (20,00 - 25,00)**	**31,20 ± 8,02 33,00 (23,75 - 39,25)**	**25,22 ± 6,60 23,00 (20,00 - 28,75)**	**<0,001****	**1-2 1-3 2-3**
Boy (cm)	**171,84 ± 8,84 170,00 (165,00 - 177,00)**	**169,35 ± 9,84 170,00 (160,75 - 176,50)**	**169,51 ± 8,74 170,00 (162,25 - 175,00)**	**0,164***	**-**
Kilo (kg)	**68,19 ± 13,85 66,50 (59,50 - 78,00)**	**71,59 ± 12,99 75,00 (62,00 - 80,00)**	**64,70 ± 13,41 63,00 (54,25 - 74,50)**	**0,010****	**2-3**

* Tek Yönlü Varyans Analizi

** Kruskal Wallis H Testi

Tablo 4.1. ‘ de de görüldüğü gibi hastaların yaş ve kilo değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Gruplar arasında yapılan çoklu karşılaştırmalar da tabloda verilmiştir. Yaş analizinde grup 1-2, 1-3, 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Kilo analizinde grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ancak katılımcıların boyları analiz edildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.2. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların ASTR(sağ gözün astigmatik değeri), ASTL(sol gözün astigmatik değeri) SER(sağ gözün sferik ekivalan değeri), SEL(sol gözün sferik ekivalan değeri) analizleri.

	Ortalama ± Standart Sapma Medyan (Q1 – Q3)			**p**	**Çoklu Karşılaştırma**
	Grup				
	Miyop (1)	**Hipermetrop (2)**	**Emetrop (3)**		
ASTR (D)	**-0,92 ± 0,91 -0,75 (-1,06 - -0,25)**	**0,97 ± 1,13 0,50 (0,25 – 1,00)**	**-0,22 ± 0,38 -0,25 (-0,44 – 0,00)**	**<0,001****	**1-2 1-3 2-3**
ASTL (D)	**-1,04 ± 1,10 -0,75 (-1,25 - -0,25)**	**1,21 ± 1,24 0,75 (0,25 – 1,56)**	**-0,23 ± 0,39 -0,25 (-0,50 – 0,00)**	**<0,001****	**1-2 1-3 2-3**
SER (D)	**-4,17 ± 3,66 -3,50 (-5,03 - -2,00)**	**3,14 ± 2,17 2,56 (1,50 – 4,50)**	**-0,25 ± 0,24 -0,38 (-0,50 - -0,13)**	**<0,001****	**1-2 1-3 2-3**
SEL (D)	**-3,96 ± 3,09 -3,50 (-5,00 - -1,97)**	**3,71 ± 2,34 3,38 (1,59 – 5,03)**	**-0,23 ± 0,27 -0,38 (-0,50 – 0,00)**	**<0,001****	**1-2 1-3 2-3**

** Kruskal Wallis H Testi

Tablo 4.2. ‘ de de görüldüğü gibi hastaların ASTR, ASTL, SER, SEL değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Gruplar arasında yapılan çoklu karşılaştırmalar da tabloda verilmiştir. Her dört analizde de grup 1-2, 1-3, 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 4.3. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların günlük kitap okuma süresi, TV izleme süresi, açık havada geçirlen süre, ekran maruziyeti süresi analizleri.

	Ortalama ± Standart Sapma Medyan (Q1 – Q3)			p	Çoklu Karşılaştırma
	Grup				
	Miyop (1)	Hipermetrop (2)	Emetrop (3)		
Kitap okuma süresi (saat)	2,73 ± 1,56 3,00 (2,00 - 4,00)	1,37 ± 1,58 1,00 (0,00 - 2,00)	1,59 ± 1,41 1,00 (1,00 - 2,00)	<0,001**	1-2 1-3 2-3
TV izleme süresi (saat)	1,46 ± 1,31 1,00 (1,00 - 2,00)	2,41 ± 1,75 2,00 (1,00 - 3,00)	1,68 ± 1,06 2,00 (1,00 - 2,00)	0,001**	1-2
Açık havada geçirilen süre (saat)	1,62 ± 1,02 2,00 (1,00 - 2,00)	3,28 ± 2,18 3,00 (2,00 - 4,00)	2,61 ± 1,75 2,00 (1,00 - 3,00)	<0,001**	1-2 1-3 2-3
Ekran maruziyeti süresi (saat)	3,76 ± 1,84 3,50 (2,00 - 5,00)	2,41 ± 1,56 2,00 (1,00 - 3,25)	3,63 ± 1,67 3,00 (2,25 - 5,00)	<0,001**	1-2 1-3 2-3

** Kruskal Wallis H Testi

Tablo 4.3. ‘ te de görüldüğü gibi hastaların günlük kitap okuma süresi, TV izleme süresi, açık havada geçirlen süre, ekran maruziyeti süresi arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Gruplar arasında yapılan çoklu karşılaştırmalar da tabloda verilmiştir. Her dört analizde de grup 1-2, 1-3, 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Miyop hastaların kitap okuma süreleri ortalaması ve ekran maruziyeti süresi ortalaması hipermetrop ve emetrop hasta grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Açık havada geçirilen süre ortalaması ve TV izleme süresi ortalaması ise hipermetrop hastalarda miyop ve emetrop hasta gruplarına göre yüksek tespit edilmiştir.

Tablo 4.4. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların ALR(sağ gözün aksiyel uzunluğu), ALL(sol gözün aksiyel uzunluğu), MKKR(sağ gözün merkezi korneal kalınlığı), MKKL(sol gözün merkezi korneal kalınlığı) analizleri.

	Ortalama ± Standart Sapma Medyan (Q1 – Q3)			p	Çoklu Karşılaştırma
	Grup				
	Miyop (1)	Hipermetrop (2)	Emetrop (3)		
ALR (mm)	25,12 ± 1,43 24,88 (24,26 - 25,72)	22,33 ± 1,13 22,25 (21,64 - 23,09)	23,45 ± 0,76 23,35 (22,95 - 23,97)	<0,001**	1-2 1-3 2-3
ALL (mm)	25,05 ± 1,25 24,90 (24,25 - 25,73)	22,13 ± 1,07 22,09 (21,51 - 22,88)	24,14 ± 5,83 23,31 (22,91 - 24,00)	<0,001**	1-2 1-3 2-3
MKKR (µm)	543,36 ± 38,80 547,50 (514,50 - 566,50)	555,91 ± 36,68 553,00 (528,75 - 583,00)	536,68 ± 30,45 531,00 (515,00 - 553,25)	0,012**	2-3
MKKL (µm)	544,47 ± 37,90 542,00 (516,75 - 566,25)	560,04 ± 38,17 561,50 (534,00 - 590,25)	540,43 ± 29,30 535,00 (520,00 - 558,75)	0,011**	2-3

** Kruskal Wallis H Testi

Tablo 4.4. ‘ te de görüldüğü gibi hastaların ALR, ALL, MKKR, MKKL değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Gruplar arasında yapılan çoklu karşılaştırmalar da tabloda verilmiştir. ALR ve ALR analizlerinde grup 1-2, 1-3, 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. MKKR ve MKKL analizlerinde ise grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 4.5. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların ÖKDR(sağ gözün ön kamara derinliği), ÖKDL(sol gözün ön kamara derinliği), LTR(sağ gözün lens kalınlığı), LTL(sol gözün lens kalınlığı) analizleri.

	Ortalama ± Standart Sapma Medyan (Q1 – Q3)			**p**	**Çoklu Karşılaştırma**
	Grup				
	Miyop (1)	**Hipermetrop (2)**	**Emetrop (3)**		
ÖKDR (mm)	**3,26 ± 0,29 3,30 (3,05 - 3,48)**	**2,82 ± 0,32 2,82 (2,55 - 3,08)**	**3,06 ± 0,30 3,10 (2,85 - 3,28)**	**<0,001***	**1-2 1-3 2-3**
ÖKDL (mm)	**3,24 ± 0,29 3,24 (3,04 - 3,42)**	**2,76 ± 0,32 2,72 (2,50 - 3,03)**	**3,03 ± 0,28 3,09 (2,82 - 3,22)**	**<0,001****	**1-2 1-3 2-3**
LTR (mm)	**3,48 ± 0,26 3,48 (3,34 - 3,64)**	**3,73 ± 0,30 3,68 (3,56 - 3,96)**	**3,59 ± 0,25 3,56 (3,41 - 3,73)**	**<0,001****	**1-2 1-3 2-3**
LTL (mm)	**3,51 ± 0,23 3,49 (3,37 - 3,66)**	**3,85 ± 0,53 3,84 (3,58 - 4,05)**	**3,63 ± 0,27 3,62 (3,43 - 3,84)**	**<0,001****	**1-2 1-3 2-3**

* Tek Yönlü Varyans Analizi

** Kruskal Wallis H Testi

Tablo 4.5. ‘ te de görüldüğü gibi hastaların ÖKDR, ÖKDL, LTR, LTL değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Gruplar arasında yapılan çoklu karşılaştırmalar da tabloda verilmiştir. Her dört analizde de grup 1-2, 1-3, 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 4.6. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların K1R(sağ gözün korneal yassı eksen kırıcılığı), K1L(sol gözün korneal yassı eksen kırıcılığı), K2R(sağ gözün korneal dik eksen kırıcılığı), K2L(sol gözün korneal dik eksen kırıcılığı) analizleri.

	Ortalama ± Standart Sapma Medyan (Q1 – Q3)			**p**	**Çoklu Karşılaştırma**
	Grup				
	Miyop (1)	**Hipermetrop (2)**	**Emetrop (3)**		
K1R (D)	**42,43 ± 4,29 42,79 (42,04 - 43,81)**	**42,32 ± 1,66 42,41 (41,35 - 43,27)**	**42,94 ± 1,40 42,97 (41,95 - 43,80)**	**0,091****	**-**
K1L (D)	**43.17 ± 2.88 42.79 (41.98 - 43.89)**	**42.28 ± 1.89 42.33 (40.95 - 43.31)**	**42.95 ± 1.42 42.86 (42.02 - 43.75)**	**0.027****	**1-2 2-3**
K2R (D)	**43,99 ± 1,72 43,93 (43,06 - 44,91)**	**43,46 ± 1,76 43,18 (42,30 - 44,77)**	**43,73 ± 1,53 43,78 (42,71 - 44,80)**	**0,207****	**-**
K2L (D)	**44.60 ± 4.53 44.07 (43.25 - 45.15)**	**43.72 ± 1.83 43.43 (42.63 - 44.78)**	**43.79 ± 1.53 43.73 (42.76 - 44.83)**	**0.143****	**-**

** Kruskal Wallis H Testi

Tablo 4.6. ‘ da da görüldüğü gibi hastaların K1R, K2R, K2L değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir. Ancak K1L değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ve çoklu karşılaştırma analizinde de grup 1-2 ve 2-3 arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tablo 4.7. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların 25(OH) Vitamin D analizleri.

	Ortalama ± Standart Sapma Medyan (Q1 – Q3)			**p**	**Çoklu Karşılaştırma**
	Grup				
	Miyop (1)	**Hipermetrop (2)**	**Emetrop (3)**		
25(OH) Vitamin D seviyesi (ng/mL)	**13,91 ± 5,19 12,86 (10,05 - 17,82)**	**17,80 ± 11,38 14,48 (10,68 - 20,18)**	**14,71 ± 4,41 13,83 (11,19 - 17,95)**	**0,163****	**-**

* Tek Yönlü Varyans Analizi

** Kruskal Wallis H Testi

Tablo 4.7. ‘ de de görüldüğü gibi hastaların 25(OH) Vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir. Ortalama 25(OH) Vitamin D seviyeleri miyoplarda 13,91 ± 5,19, hipermetroplarda 17,80 ± 11,38, emetroplarda 14,71 ± 4,41 olarak tespit edilmiştir. Ancak normal dağılıma uymayan değerler nedeniyle istatistiksel hesaplama gruplardaki medyan değerler üzerinden yapılmıştır. Bu değerler ise miyoplarda 12,86 (10,05 - 17,82), hipermetroplarda 14,48 (10,68 - 20,18), emetroplarda 13,83 (11,19 - 17,95) olarak tespit edilmiştir. Bu medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,163).

Kandaki 25(OH) Vitamin D seviyelerinin güneş ışığından faydalanma süresi ile değiştiği bilinmektedir. Bu nedenle katılımcılar kan alınan tarihlere göre 2’ye ayrılarak kış aylarında (Aralık, Ocak, Şubat, Mart) ve yaz aylarında (Nisan, Mayıs, Haziran, Temmuz) gruplardaki kan 25(OH) Vitamin D düzeyleri kıyaslanmıştır.

Tablo 4.8. Kış aylarında (Aralık, Ocak, Şubat, Mart) çalışmaya dahil edilen katılımcılardan Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların 25(OH) Vitamin D analizleri.

Kış Ayları (Aralık, Ocak, Şubat, Mart)	Ortalama ± Standart Sapma Medyan (Q1 – Q3)			p**
	Miyop (1)	Hipermetrop (2)	Emetrop (3)	
25(OH) Vitamin D seviyesi (ng/mL)	12,93 ± 5,28 12,08 (9,32 - 15,76)	17,34 ± 19,57 10,55 (9,30 - 13,84)	13,14 ± 4,85 12,38 (10,45 - 13,93)	0,850

** Kruskal Wallis H Testi

Tablo 4.8.'de de görüldüğü gibi kış aylarında (Aralık, Ocak, Şubat, Mart) çalışmaya dahil edilen katılımcılardaki kan 25(OH) Vitamin D seviyeleri değerlendirildiğinde medyan değerler, miyop grubunda 12,08 (9,32 - 15,76), hipermetrop grubunda 10,55 (9,30 - 13,84), emetrop grubunda 12,38 (10,45 - 13,93) olarak tespit edilmiştir. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır(p=0,850).

Tablo 4.9. Yaz aylarında (Nisan, Mayıs, Haziran, Temmuz) çalışmaya dahil edilen katılımcılardan Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların 25(OH) Vitamin D analizleri.

Yaz Ayları (Nisan, Mayıs, Haziran, Temmuz)	Ortalama ± Standart Sapma Medyan (Q1 – Q3)			p**
	Miyop (1)	Hipermetrop (2)	Emetrop (3)	
25(OH) Vitamin D seviyesi (ng/mL)	15,72 ± 4,58 14,48 (12,30 - 20,26)	17,95 ± 7,53 16,27 (12,61 - 21,38)	15,25 ± 4,15 15,10 (11,80 - 18,30)	0,405

** Kruskal Wallis H Testi

Tablo 4.9.'da da görüldüğü gibi yaz aylarında (Nisan, Mayıs, Haziran, Temmuz) çalışmaya dahil edilen katılımcılardaki kan 25(OH) Vitamin D seviyeleri değerlendirildiğinde medyan değerler, miyop grubunda 14,48 (12,30 - 20,26), hipermetrop grubunda 16,27 (12,61 - 21,38), emetrop grubunda 15,10 (11,80 - 18,30)

olarak tespit edilmiştir. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır(p=0,850).

Tablo 4.10. Miyop (1), Hipermetrop (2), Emetrop (3) gruplarındaki hastaların cinsiyet, prematurite varlığı, sistemik hastalık varlığı, üniversite mezuniyeti, spor alışkanlığı varlığı, aile öyküsü varlığı açısından kategorik analizi.

		Miyop (1)	Hipermetrop (2)	Emetrop (3)	x^2 ; p*
Cinsiyet	**Erkek**	**44 (%48,4)**	**25 (%55,6)**	**33 (%43,4)**	**1,977**
	Kadın	**47 (%51,6)**	**20 (%44,4)**	**43 (%56,6)**	**0,372**
Prematüre	**Yok**	**89 (%97,8)**	**44 (%97,8)**	**74 (%97,4)**	**0,039**
	Var	**2 (%2,2)**	**1 (%2,2)**	**2 (%2,6)**	**0,981**
Sistematik Hastalık	**Yok**	**79 (%86,8)**	**30 (%66,7)**	**52 (%68,4)**	**9,860**
	Var	**12 (%13,2)**	**15 (%33,3)**	**24 (%31,6)**	**0,007**
Üniversite Mezuniyeti	**Yok**	**16 (%17,6)**	**29 (%64,4)**	**22 (%28,9)**	**29,242**
	Var	**75 (%82,4)**	**16 (%35,6)**	**54 (%71,1)**	**<0,001**
Spor Alışkanlığı	**Yok**	**66 (%72,6)**	**29 (%64,4)**	**47 (%61,8)**	**2,090**
	Var	**25 (%27,4)**	**16 (%35,6)**	**29 (%38,2)**	**0,352**
Aile Öyküsü	**Yok**	**26 (%28,6)**	**28 (%62,2)**	**50 (%65,8)**	**25,731**
	Var	**65 (%71,4)**	**17 (%37,8)**	**26 (%34,2)**	**<0,001**

* Pearson Ki-Kare Testi

Tablo 4.10. incelendiğinde miyop (1), hipermetrop (2) ve emetrop (3) gruplarındaki hastaların 3 parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği göze çarpmaktadır. Sistemik hastalık varlığı miyop (1) grubunda 12 (%13,2) hastada, hipermetrop (2) grubunda 15 (%33,3) hastada, emetrop (3) grubunda 24 (%31,6) hastada saptanmıştır. Miyop (1) grubunda sistemik hastalık varlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür(p=0,007). Üniversite mezuniyeti varlığı miyop (1) grubunda 75 (%82,4) hastada, hipermetrop (2) grubunda 16 (%35,6) hastada, emetrop (3) grubunda 54 (%71,1) hastada saptanmıştır. Miyop (1) ve emetrop (3) gruplarında üniversite mezuniyeti istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur(p=<0,001). Aile öyküsü varlığı miyop (1) grubunda 65 (%71,4) hastada, hipermetrop (2) grubunda 17 (%37,8) hastada, emetrop (3) grubunda 26 (%34,2)

hastada saptanmıştır. Miyop (1) grubunda aile öyküsü varlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir(p=<0,001).

Tablo 4.11. Çalışılmış olan polimorfizmler.

SNP No	Gen Adı	RS numarası	Mutasyon Noktası
1	HGF (Hepatocyte Growth Geni)	rs3735520	g.81771623 C>T c.-1652 C>T
2	HGF (Hepatocyte Growth Geni)	rs2286194	g.81726133 A>T c.1041-116 A>T
3	HGF (Hepatocyte Growth Geni)	rs17501108	g.81774578 C>A
4	HGF (Hepatocyte Growth Geni)	rs12536657	g.81720892 T>C c.1154-45 T>C
5	MFN1 (Mito Fusion Protein 1)	rs13098637	g.179375026 T>C c.976-194 T>C
6	GNB4 (guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 4)	rs7618348	g.179426951 G>A c.-42-709 G>A
7	VDR (vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D3) receptor)	rs1544410	g.47846052 C>T c.1024+283 G>A
8	GC (group-specific component (vitamin D binding protein))	rs7041	g.71752617 T>G c.1296 T>G
9	VDR (vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D3) receptor)	rs3819545	g.47871223 A>G c.147-6046 T>C
10	VDR (vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D3) receptor)	rs2239182	g.47861628 A>G c.277+3419 A>G
11	VDR (vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D3) receptor)	rs2853559	g.47889022 T>C c.68 -6248 T>C

Tablo 4.11.' de çalışmada incelenen SNP'ler (*single nucleotide polymorphism*), ilgili gen adları, *"reference SNP"* (rs) numaraları ve mutasyon

noktaları verilmiştir. Bu genlerden HGF (Hepatocyte Growth Geni) ile ilgili olan rs2286194 polimorfizmi incelendiğinde tüm bireylerde genotip AA (sağlıklı) olarak bulunmuştur. Bu nedenle bu polimorfizm ile ilgili istatistiksel analiz ve tablo yapılmamıştır. Diğer genler ve polimorfizmler ile ilgili bilgiler şu şekildedir:

Tablo 4.12. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs3735520 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs3735520	Miyop (n= 91)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
CC	**23**	**25**	**Referans**		
TT	**19**	**18**	**0,872(0,370-2,056)**	**0,099**	**0,754**
CT	**49**	**33**	**0,620(0,302-1,270)**	**1,718**	**0,191**
C Allel	**95**	**83**	**Referans**		
T Allel	**87**	**69**	**0,908(0,590-1,397)**	**0,193**	**0,661**

Tablo 4.12.'de de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ' nin rs3735520 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı CC genotipe sahip miyop bireylerin sayısı 23, mutant TT genotipe sahip miyop birey sayısı 19 ve taşıyıcı CT genotipe sahip miyop birey sayısı 49'dur. Sağlıklı CC genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 25, mutant TT genotipe sahip emetrop birey sayısı 18 ve taşıyıcı CT genotipe sahip emetrop birey sayısı 33'tür. Miyoplardaki C allel sayısı 95, T allel sayısı 87'dir. Emetroplardaki C allel sayısı 83, T allel sayısı 69'dur. rs3735520 polimorfizmi incelendiğinde miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.13. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs17501108 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs17501108	Miyop (n= 91)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
CC	65	60	Referans		
AA					
CA	26	16	0,667(0,326-1,363)	1,244	0,266
C Allel	156	136	Referans		
A Allel	26	16	0,706(0,367-1,360)	1,065	0,302

Tablo 4.13.'te de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ' nin rs17501108 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı CC genotipe sahip miyop bireylerin sayısı 65, mutant AA genotipe sahip miyop birey sayısı 0 ve taşıyıcı CA genotipe sahip miyop birey sayısı 26'dır. Sağlıklı CC genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 60, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 0 ve taşıyıcı CA genotipe sahip emetrop birey sayısı 16'dır. Miyoplardaki C allel sayısı 156, A allel sayısı 26'dır. Emetroplardaki C allel sayısı 136, A allel sayısı 16'dır. rs17501108 polimorfizmi incelendiğinde miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.14. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs12536657 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs12536657	Miyop (n= 91)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	52	50	Referans		
CC	5	3	0,624(0,142-2,750)	0,394	0,533
TC	34	23	0,704(0,365-1,356)	0,293	0,294
T Allel	136	123	Referans		
C Allel	44	29	0,729(0,431-1,232)	1,383	0,240

Tablo 4.14.'te de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ' nin rs12536657 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip miyop bireylerin sayısı 52, mutant CC genotipe sahip miyop birey sayısı 5 ve taşıyıcı TC genotipe sahip miyop birey sayısı 34'tür. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 50, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 3 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 23'tür. Miyoplardaki T allel sayısı 136, C allel sayısı 44'tür.

Emetroplardaki T allel sayısı 123, C allel sayısı 29'dur. rs12536657 polimorfizmi incelendiğinde miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.15. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs13098637 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs13098637	Miyop (n= 91)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	**80**	**66**	**Referans**		
CC	**3**	**0**	**0,001(0,001-0,001)**	**2,435**	**0,999**
TC	**8**	**10**	**1,515(0,566-4,058)**	**0,690**	**0,408**
T Allel	**168**	**142**	**Referans**		
C Allel	**14**	**10**	**0,845(0,371-1,924)**	**0,154**	**0,695**

Tablo 4.15.'te de görüldüğü gibi MFN1 (Mito Fusion Protein 1) ' nin rs13098637 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip miyop bireylerin sayısı 80, mutant CC genotipe sahip miyop birey sayısı 3 ve taşıyıcı TC genotipe sahip miyop birey sayısı 8'dir. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 66, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 0 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 10'dur. Miyoplardaki T allel sayısı 168, C allel sayısı 14'tür. Emetroplardaki T allel sayısı 142, C allel sayısı 10'dur. rs13098637 polimorfizmi incelendiğinde miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.16. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs7618348 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs7618348	Miyop (n= 91)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
GG	**24**	**24**	**Referans**		
AA	**34**	**12**	**0,353(0,148-0,841)**	**5,684**	**0,019**
GA	**33**	**40**	**1,212(0,584-2,515)**	**0,267**	**0,605**
G Allel	**81**	**88**	**Referans**		
A Allel	**101**	**64**	**0,642(0,414-0,995)**	**3,927**	**0,048**

Tablo 4.16.'ta da görüldüğü gibi GNB4 (guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 4) ' ün rs7618348 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı GG genotipe sahip miyop bireylerin sayısı 24, mutant AA genotipe sahip miyop birey sayısı 34 ve taşıyıcı GA genotipe sahip miyop birey sayısı 33'tür. Sağlıklı GG genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 24, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 12 ve taşıyıcı GA genotipe sahip emetrop birey sayısı 40'tır. Miyoplardaki G allel sayısı 81, A allel sayısı 101'dir. Emetroplardaki G allel sayısı 88, A allel sayısı 64'tür. rs7618348 polimorfizmi incelendiğinde miyop ve emetrop gruplarda **genotip(p=0,019) ve allel(p=0,048) sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir**.

Tablo 4.17. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs1544410 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs1544410	Miyop (n= 91)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
GG	**8**	**9**	**Referans**		
AA	**34**	**30**	**0,784(0,269-2,290)**	**0,198**	**0,657**
GA	**49**	**37**	**0,671(0,236-1,906)**	**0,565**	**0,454**
G Allel	**65**	**55**	**Referans**		
A Allel	**117**	**97**	**0,980(0,626-1,533)**	**0,008**	**0,929**

Tablo 4.17.'de de görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) 'nin rs1544410 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı GG genotipe sahip miyop bireylerin sayısı 8, mutant AA genotipe sahip miyop birey sayısı 34 ve taşıyıcı GA genotipe sahip miyop birey sayısı 49'dur. Sağlıklı GG genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 9, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 30 ve taşıyıcı GA

genotipe sahip emetrop birey sayısı 37'dir. Miyoplardaki G allel sayısı 65, A allel sayısı 117'dir. Emetroplardaki G allel sayısı 55, A allel sayısı 97'dir. rs1544410 polimorfizmi incelendiğinde miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.18. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs7041 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs7041	Miyop (n= 91)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	**15**	**18**	**Referans**		
GG	**32**	**28**	**0,729(0,311-1,710)**	**0,529**	**0,468**
TG	**44**	**30**	**0,568(0,248-1,300)**	**1,810**	**0,181**
T Allel	**74**	**66**	**Referans**		
G Allel	**108**	**86**	**0,893(0,578-1,380)**	**0,259**	**0,610**

Tablo 4.18.'de de görüldüğü gibi GC (group-specific component (vitamin D binding protein)) ' nin rs7041 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip miyop bireylerin sayısı 15, mutant GG genotipe sahip miyop birey sayısı 32 ve taşıyıcı TG genotipe sahip miyop birey sayısı 44'tür. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 18, mutant GG genotipe sahip emetrop birey sayısı 28 ve taşıyıcı TG genotipe sahip emetrop birey sayısı 30'dur. Miyoplardaki T allel sayısı 74, G allel sayısı 108'dir. Emetroplardaki T allel sayısı 66, G allel sayısı 86'dır. rs7041 polimorfizmi incelendiğinde miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.19. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs3819545 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs3819545	Miyop (n= 91)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	**26**	**32**	**Referans**		
CC	**11**	**10**	**0,739(0,272-2,009)**	**0,353**	**0,553**
TC	**54**	**34**	**0,512(0,261-1,002)**	**3,859**	**0,051**
T Allel	**106**	**98**	**Referans**		
C Allel	**76**	**54**	**0,769(0,494-1,197)**	**1,353**	**0,245**

Tablo 4.19.'da da görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) ' nin rs3819545 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip miyop bireylerin sayısı 26, mutant CC genotipe sahip miyop birey sayısı 11 ve taşıyıcı TC genotipe sahip miyop birey sayısı 54'tür. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 32, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 10 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 34'tür. Miyoplardaki T allel sayısı 106, C allel sayısı 76'dır. Emetroplardaki T allel sayısı 98, C allel sayısı 54'tür. rs3819545 polimorfizmi incelendiğinde miyop ve emetrop gruplarda **genotip açısısından istatistiksel fark anlamlılığa yakındır(p=0,051)**. Allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.20. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs2239182 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs2239182	Miyop (n= 91)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
AA	**27**	**20**	**Referans**		
GG	**17**	**10**	**0,794(0,300-2,099)**	**0,216**	**0,642**
AG	**47**	**46**	**1,321(0,652-2,679)**	**0,439**	**0,440**
A Allel	**101**	**86**	**Referans**		
G Allel	**87**	**66**	**0,891(0,580-1,369)**	**0,277**	**0,599**

Tablo 4.20.'de de görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor)' nin rs2239182 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı AA genotipe sahip miyop bireylerin sayısı 27, mutant GG genotipe sahip miyop birey sayısı 17 ve taşıyıcı AG genotipe sahip miyop birey sayısı 47'dir. Sağlıklı AA genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 20, mutant GG genotipe sahip emetrop birey sayısı 10 ve taşıyıcı AG

genotipe sahip emetrop birey sayısı 46'dır. Miyoplardaki A allel sayısı 101, G allel sayısı 87'dir. Emetroplardaki A allel sayısı 86, G allel sayısı 66'dır. rs2239182 polimorfizmi incelendiğinde miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.21. Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs2853559 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs2853559	Miyop (n= 91)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	**24**	**27**	**Referans**		
CC	**21**	**18**	**0,762(0,303-1,758)**	**0,407**	**0,524**
TC	**46**	**31**	**0,599(0,292-1,223)**	**1,991**	**0,160**
T Allel	**94**	**85**	**Referans**		
C Allel	**88**	**67**	**0,842(0,547-1,296)**	**0,608**	**0,436**

Tablo 4.21.'de de görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) ' nin rs2853559 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip miyop bireylerin sayısı 24, mutant CC genotipe sahip miyop birey sayısı 21 ve taşıyıcı TC genotipe sahip miyop birey sayısı 46'dır. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 27, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 18 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 31'dir. Miyoplardaki T allel sayısı 94, C allel sayısı 88'dir. Emetroplardaki T allel sayısı 85, C allel sayısı 67'dir. rs2853559 polimorfizmi incelendiğinde miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.22. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs3735520 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs3735520	Hipermetrop (n= 45)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
CC	**24**	**25**	**Referans**		
TT	**6**	**18**	**2,880(0,978-8,485)**	**3,827**	**0,055**
CT	**15**	**33**	**2,112(0,922-4,836)**	**3,170**	**0,077**
C Allel	**63**	**83**	**Referans**		
T Allel	**27**	**69**	**1,830(1,058-3,162)**	**4,685**	**0,030**

Tablo 4.22.'de de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ' nin rs3735520 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı CC genotipe sahip hipermetrop bireylerin sayısı 24, mutant TT genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 6 ve taşıyıcı CT genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 15'tir. Sağlıklı CC genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 25, mutant TT genotipe sahip emetrop birey sayısı 18 ve taşıyıcı CT genotipe sahip emetrop birey sayısı 33'tür. Hipermetroplardaki C allel sayısı 63, T allel sayısı 27'dir. Emetroplardaki C allel sayısı 83, T allel sayısı 69'dur. rs3735520 polimorfizmi incelendiğinde hipermetrop ve emetrop gruplarda **genotip açısından anlamlılığa yakın(p=0,055) ve allel sayısı açısından(p=0,030) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.**

Tablo 4.23. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs17501108 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs17501108	Hipermetrop (n= 45)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
CC	**33**	**60**	**Referans**		
AA					
CA	**12**	**16**	**0,733(0,310-1,734)**	**0,479**	**0,480**
C Allel	**78**	**136**	**Referans**		
A Allel	**12**	**16**	**0,765(0,349-1,675)**	**0,435**	**0,509**

Tablo 4.23.'te de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ' nin rs17501108 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı CC genotipe sahip hipermetrop bireylerin sayısı 33, mutant AA genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 0 ve taşıyıcı

CA genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 12'dir. Sağlıklı CC genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 60, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 0 ve taşıyıcı CA genotipe sahip emetrop birey sayısı 16'dır. Hipermetroplardaki C allel sayısı 78, A allel sayısı 12'dir. Emetroplardaki C allel sayısı 136, A allel sayısı 16'dır. rs17501108 polimorfizmi incelendiğinde hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.24. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs12536657 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs12536657	Hipermetrop (n= 45)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	**23**	**50**	**Referans**		
CC	**5**	**3**	**0,276(0,061-1,255**	**3,024**	**0,096**
TC	**17**	**23**	**0,622(0,280-1,382)**	**1,366**	**0,244**
T Allel	**63**	**123**	**Referans**		
C Allel	**27**	**29**	**0,550(0,301-1,004)**	**3,791**	**0,052**

Tablo 4.24.'te de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ' nin rs12536657 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip hipermetrop bireylerin sayısı 23, mutant CC genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 5 ve taşıyıcı TC genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 17'dir. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 50, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 3 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 23'tür. Hipermetroplardaki T allel sayısı 63, C allel sayısı 27'dir. Emetroplardaki T allel sayısı 123, C allel sayısı 29'dur. rs12536657 polimorfizmi incelendiğinde hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Ancak **allel sayısı açısından fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakındır(p=0,052).**

Tablo 4.25. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs13098637 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs13098637	Hipermetrop (n= 45)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	39	66	Referans		
CC	2	0	0,001(0,001-0,001)	3,281	0,999
TC	4	10	1,477(0,434-5,030)	0,393	0,533
T Allel	82	142	Referans		
C Allel	8	10	0,722(0,282-1,848)	0,438	0,509

Tablo 4.25.'te de görüldüğü gibi MFN1 (Mito Fusion Protein 1) ' nin rs13098637 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip hipermetrop bireylerin sayısı 39, mutant CC genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 2 ve taşıyıcı TC genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 4'tür. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 66, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 0 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 10'dur. Hipermetroplardaki T allel sayısı 82, C allel sayısı 8'dir. Emetroplardaki T allel sayısı 142, C allel sayısı 10'dur. rs13098637 polimorfizmi incelendiğinde hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.26. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs7618348 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs7618348	Hipermetrop (n= 45)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
GG	10	24	Referans		
AA	8	12	0,625(0,196-1,993)	0,425	0,427
GA	27	40	0,617(0,255-1,495)	0,283	0,285
G Allel	47	88	Referans		
A Allel	43	64	0,795(0,471-1,340)	0,737	0,390

Tablo 4.26.'da da görüldüğü gibi GNB4 (guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 4) ' ün rs7618348 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı GG genotipe sahip hipermetrop bireylerin sayısı 10, mutant AA genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 8 ve taşıyıcı GA genotipe sahip hipermetrop birey sayısı

27’dir. Sağlıklı GG genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 24, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 12 ve taşıyıcı GA genotipe sahip emetrop birey sayısı 40’tır. Hipermetroplardaki G allel sayısı 47, A allel sayısı 43’tür. Emetroplardaki G allel sayısı 88, A allel sayısı 64’tür. rs7618348 polimorfizmi incelendiğinde hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.27. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs1544410 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs1544410	Hipermetrop (n= 45)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
GG	**4**	**9**	**Referans**		
AA	**24**	**30**	**0,556(0,152-2,027)**	**0,805**	**0,373**
GA	**17**	**37**	**0,967(0,261-3,586)**	**0,002**	**0,960**
G Allel	**25**	**55**	**Referans**		
A Allel	**65**	**97**	**0,888(0,510-1,549)**	**0,173**	**0,677**

Tablo 4.27.’de de görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) ‘nin rs1544410 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı GG genotipe sahip hipermetrop bireylerin sayısı 4, mutant AA genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 24 ve taşıyıcı GA genotipe sahip miyop birey sayısı 17’dir. Sağlıklı GG genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 9, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 30 ve taşıyıcı GA genotipe sahip emetrop birey sayısı 37’dir. Hipermetroplardaki G allel sayısı 25, A allel sayısı 65’tir. Emetroplardaki G allel sayısı 55, A allel sayısı 97’dir. rs1544410 polimorfizmi incelendiğinde hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.28. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs7041 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs7041	Hipermetrop (n= 45)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	**5**	**18**	**Referans**		
GG	**26**	**28**	**0,299(0,097-0,922)**	**4,677**	**0,299**
TG	**14**	**30**	**0,595(0,184-1,930)**	**0,755**	**0,595**
T Allel	**24**	**66**	**Referans**		
G Allel	**66**	**86**	**0,474(0,270-0,833)**	**6,793**	**0,009**

Tablo 4.28.'de de görüldüğü gibi GC (group-specific component (vitamin D binding protein)) ' nin rs7041 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip hipermetrop bireylerin sayısı 5, mutant GG genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 26 ve taşıyıcı TG genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 14'tür. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 18, mutant GG genotipe sahip emetrop birey sayısı 28 ve taşıyıcı TG genotipe sahip emetrop birey sayısı 30'dur. Hipermetroplardaki T allel sayısı 24, G allel sayısı 66'dır. Emetroplardaki T allel sayısı 66, G allel sayısı 86'dır. rs7041 polimorfizmi incelendiğinde hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Ancak **allel sayısı açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0,009).**

Tablo 4.29. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs3819545 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs3819545	Hipermetrop (n= 45)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	**9**	**32**	**Referans**		
CC	**15**	**10**	**0,188(0,063-0,557)**	**9,716**	**0,003**
TC	**21**	**34**	**0,455(0,182-1,140)**	**2,880**	**0,093**
T Allel	**39**	**98**	**Referans**		
C Allel	**51**	**54**	**0,421(0,248-0,717)**	**10,285**	**0,001**

Tablo 4.29.'da da görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) ' nin rs3819545 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip hipermetrop bireylerin sayısı 9, mutant CC genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 15

ve taşıyıcı TC genotipe sahip miyop birey sayısı 21'dir. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 32, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 10 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 34'tür. Hipermetroplardaki T allel sayısı 39, C allel sayısı 51'dir. Emetroplardaki T allel sayısı 98, C allel sayısı 54'tür. rs3819545 polimorfizmi incelendiğinde hipermetrop ve emetrop gruplarda **genotip(p=0,003) ve allel sayısı(p=0,001) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür**.

Tablo 4.30. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs2239182 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs2239182	Hipermetrop (n= 45)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
AA	**5**	**20**	**Referans**		
GG	**10**	**10**	**0,250(0,067-0,931)**	**4,500**	**0,039**
AG	**30**	**46**	**0,383(0,130-1,132)**	**3,150**	**0,083**
A Allel	**40**	**86**	**Referans**		
G Allel	**50**	**66**	**0,614(0,364-1,036)**	**3,335**	**0,068**

Tablo 4.30.'da da görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor)' nin rs2239182 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı AA genotipe sahip hipermetrop bireylerin sayısı 5, mutant GG genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 10 ve taşıyıcı AG genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 30'dur. Sağlıklı AA genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 20, mutant GG genotipe sahip emetrop birey sayısı 10 ve taşıyıcı AG genotipe sahip emetrop birey sayısı 46'dır. Hipermetroplardaki A allel sayısı 40, G allel sayısı 50'dir. Emetroplardaki A allel sayısı 86, G allel sayısı 66'dır. rs2239182 polimorfizmi incelendiğinde hipermetrop ve emetrop gruplarda **genotip açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir(p=0,039).** Ancak allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.31. Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs2853559 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs2853559	Hipermetrop (n= 45)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	16	27	Referans		
CC	10	18	1,067(0,396-2,870)	0,898	0,898
TC	19	31	0,967(0,417-2,243)	0,006	0,937
T Allel	51	85	Referans		
C Allel	39	67	1,031(0,610-1,740)	0,013	0,910

Tablo 4.31.'de de görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) ' nin rs2853559 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip hipermetrop bireylerin sayısı 16, mutant CC genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 10 ve taşıyıcı TC genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 19'dur. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 27, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 18 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 31'dir. Hipermetroplardaki T allel sayısı 51, C allel sayısı 88'dir. Emetroplardaki T allel sayısı 85, C allel sayısı 67'dir. rs2853559 polimorfizmi incelendiğinde hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.32. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs3735520 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs3735520	Miyop (n= 53)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
CC	13	25	Referans		
TT	12	18	0,780(0,289-2,102)	0,242	0,623
CT	28	33	0,613(0,265-1,417)	1,319	0,252
C Allel	54	83	Referans		
T Allel	52	69	0,814(0,497-1,333)	0,665	0,415

Tablo 4.32.'de de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ' nin rs3735520 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı CC genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop bireylerin sayısı 13, mutant TT genotipe sahip-3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 12 ve taşıyıcı CT genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı

28’dir. Sağlıklı CC genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 25, mutant TT genotipe sahip emetrop birey sayısı 18 ve taşıyıcı CT genotipe sahip emetrop birey sayısı 33’tür. -3,00 D’den daha ağır miyoplardaki C allel sayısı 95, T allel sayısı 87’dir. Emetroplardaki C allel sayısı 83, T allel sayısı 69’dur. rs3735520 polimorfizmi incelendiğinde -3,00 D’den daha ağır miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.33. -3,00 D’den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında r17501108 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs17501108	Miyop (n= 53)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
CC	**42**	**60**	**Referans**		
AA					
CA	**11**	**16**	**1,018(0,430-2,413)**	**0,002**	**0,967**
C Allel	**95**	**136**	**Referans**		
A Allel	**11**	**16**	**1,016(0,458-2,250)**	**0,001**	**0,969**

Tablo 4.33.’te de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ‘ nin rs17501108 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı CC genotipe sahip -3,00 D’den daha ağır miyop bireylerin sayısı 42, mutant AA genotipe sahip -3,00 D’den daha ağır miyop birey sayısı 0 ve taşıyıcı CA genotipe sahip -3,00 D’den daha ağır miyop birey sayısı 11’dir. Sağlıklı CC genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 60, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 0 ve taşıyıcı CA genotipe sahip emetrop birey sayısı 16’dır. -3,00 D’den daha ağır miyoplardaki C allel sayısı 95, A allel sayısı 11’dir. Emetroplardaki C allel sayısı 136, A allel sayısı 16’dır. rs17501108 polimorfizmi incelendiğinde -3,00 D’den daha ağır miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.34. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs12536657 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs12536657	Miyop (n= 53)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	29	50	Referans		
CC	3	3	0,580(0,110-3,064)	0,420	0,521
TC	21	23	0,635(0,301-1,342)	1,422	0,234
T Allel	79	123	Referans		
C Allel	27	29	0,690(0,382-1,246)	1,502	0,220

Tablo 4.34.'te de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ' nin rs12536657 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop bireylerin sayısı 29, mutant CC genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 3 ve taşıyıcı TC genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 21'dir. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 50, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 3 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 23'tür. -3,00 D'den daha ağır miyoplardaki T allel sayısı 79, C allel sayısı 27'dir. Emetroplardaki T allel sayısı 123, C allel sayısı 29'dur. rs12536657 polimorfizmi incelendiğinde -3,00 D'den daha ağır miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.35. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs13098637 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs13098637	Miyop (n= 53)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	48	66	Referans		
CC	1	0	0,001(0,001-0,001)	1,359	1,000
TC	4	10	1,818(0,538-6,144)	0,947	0,336
T Allel	100	142	Referans		
C Allel	6	10	1,174(0,428-3,210)	0,091	0,763

Tablo 4.35.'te de görüldüğü gibi MFN1 (Mito Fusion Protein 1) ' nin rs13098637 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop bireylerin sayısı 48, mutant CC genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop

birey sayısı 1 ve taşıyıcı TC genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 4'tür. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 66, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 0 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 10'dur. -3,00 D'den daha ağır miyoplardaki T allel sayısı 100, C allel sayısı 6'dır. Emetroplardaki T allel sayısı 142, C allel sayısı 10'dur. rs13098637 polimorfizmi incelendiğinde -3,00 D'den daha ağır miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.36. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs7618348 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs7618348	Miyop (n= 53)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
GG	**14**	**24**	**Referans**		
AA	**19**	**12**	**0,368(0,139-0,980)**	**4,090**	**0,045**
GA	**20**	**40**	**1,167(0,499-0,980)**	**0,126**	**0,722**
G Allel	**48**	**88**	**Referans**		
A Allel	**58**	**64**	**0,602(0,366-0,991)**	**3,985**	**0,046**

Tablo 4.36.'da da görüldüğü gibi GNB4 (guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 4) ' ün rs7618348 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı GG genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop bireylerin sayısı 14, mutant AA genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 19 ve taşıyıcı GA genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 20'dir. Sağlıklı GG genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 24, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 12 ve taşıyıcı GA genotipe sahip emetrop birey sayısı 40'tır. -3,00 D'den daha ağır miyoplardaki G allel sayısı 48, A allel sayısı 58'dir. Emetroplardaki G allel sayısı 88, A allel sayısı 64'tür. rs7618348 polimorfizmi incelendiğinde -3,00 D'den daha ağır miyop ve emetrop gruplarda **genotip(p=0,045) ve allel sayısı(p=0,046) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir**.

Tablo 4.37. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs1544410 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs1544410	Miyop (n= 53)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
GG	5	9	Referans		
AA	15	30	1,111(0,316-3,904)	0,027	0,869
GA	33	37	0,623(0,190-2,047)	0,615	0,435
G Allel	43	55	Referans		
A Allel	63	97	1,204(0,723-2,004)	0,509	0,476

Tablo 4.37.'de de görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) 'nin rs1544410 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı GG genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop bireylerin sayısı 5, mutant AA genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 15 ve taşıyıcı GA genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 33'tür. Sağlıklı GG genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 9, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 30 ve taşıyıcı GA genotipe sahip emetrop birey sayısı 37'dir. -3,00 D'den daha ağır miyoplardaki G allel sayısı 43, A allel sayısı 63'tür. Emetroplardaki G allel sayısı 55, A allel sayısı 97'dir. rs1544410 polimorfizmi incelendiğinde -3,00 D'den daha ağır miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.38. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs7041 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs7041	Miyop (n= 53)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	9	18	Referans		
GG	18	28	0,778(0,287-2,105)	0,245	0,778
TG	26	30	0,577(0,222-1,502)	1,281	0,577
T Allel	44	66	Referans		
G Allel	62	86	0,925(0,561-1,526)	0,093	0,760

Tablo 4.38.'de de görüldüğü gibi GC (group-specific component (vitamin D binding protein)) ' nin rs7041 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop bireylerin sayısı 9, mutant GG genotipe sahip -3,00

D'den daha ağır miyop birey sayısı 18 ve taşıyıcı TG genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 26'dır. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 18, mutant GG genotipe sahip emetrop birey sayısı 28 ve taşıyıcı TG genotipe sahip emetrop birey sayısı 30'dur. -3,00 D'den daha ağır miyoplardaki T allel sayısı 44, G allel sayısı 62'dir. Emetroplardaki T allel sayısı 66, G allel sayısı 86'dır. rs7041 polimorfizmi incelendiğinde -3,00 D'den daha ağır miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.39. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs3819545 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs3819545	Miyop (n= 53)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	**14**	**32**	**Referans**		
CC	**8**	**10**	**0,547(0,178-1,679)**	**1,126**	**0,292**
TC	**31**	**34**	**0,480(0,217-1,062)**	**3,328**	**0,070**
T Allel	**39**	**98**	**Referans**		
C Allel	**47**	**54**	**0,457(0,267-0,782)**	**8,224**	**0,004**

Tablo 4.39.'da da görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) ' nin rs3819545 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop bireylerin sayısı 14, mutant CC genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 8 ve taşıyıcı TC genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 31'dir. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 32, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 10 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 34'tür. -3,00 D'den daha ağır miyoplardaki T allel sayısı 39, C allel sayısı 47'dir. Emetroplardaki T allel sayısı 98, C allel sayısı 54'tür. rs3819545 polimorfizmi incelendiğinde -3,00 D'den daha ağır miyop ve emetrop gruplarda genotip açısısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. **Ancak allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir(p=0,004).**

Tablo 4.40. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs2239182 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs2239182	Miyop (n= 53)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
AA	12	20	Referans		
GG	8	10	0,750(0,232-2,424)	0,231	0,631
AG	33	46	0,836(0,360-1,945)	0,172	0,678
A Allel	57	86	Referans		
G Allel	49	66	0,893(0,543-1,468)	0,199	0,656

Tablo 4.40.'ta da görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor)' nin rs2239182 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı AA genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop bireylerin sayısı 12, mutant GG genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 8 ve taşıyıcı AG genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 33'tür. Sağlıklı AA genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 20, mutant GG genotipe sahip emetrop birey sayısı 10 ve taşıyıcı AG genotipe sahip emetrop birey sayısı 46'dır. -3,00 D'den daha ağır miyoplardaki A allel sayısı 57, G allel sayısı 49'dur. Emetroplardaki A allel sayısı 86, G allel sayısı 66'dır. rs2239182 polimorfizmi incelendiğinde -3,00 D'den daha ağır miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.41. -3,00 D'den daha ağır Miyop ve Emetrop gruplar arasında rs2853559 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs2853559	Miyop (n= 53)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	15	27	Referans		
CC	10	18	1,000(0,369-2,713)	0,001	0,999
TC	28	31	0,615(0,273-1,386)	1,384	0,241
T Allel	58	85	Referans		
C Allel	48	47	0,668(0,397-1,125)	2,295	0,130

Tablo 4.41.'de de görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) ' nin rs2853559 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop bireylerin sayısı 15, mutant CC genotipe sahip -3,00

D'den daha ağır miyop birey sayısı 10 ve taşıyıcı TC genotipe sahip -3,00 D'den daha ağır miyop birey sayısı 28'dir. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 27, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 18 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 31'dir. -3,00 D'den daha ağır miyoplardaki T allel sayısı 58, C allel sayısı 48'dir. Emetroplardaki T allel sayısı 85, C allel sayısı 67'dir. rs2853559 polimorfizmi incelendiğinde miyop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.42. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs3735520 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs3735520	Hipermetrop (n= 19)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
CC	9	25	Referans		
TT	1	18	6,480(0,753-55,796)	2,819	0,089
CT	9	33	1,320(0,457-3,810)	1,454	0,608
C Allel	27	83	Referans		
T Allel	11	69	2,041(0,944-4,409)	2,733	0,098

Tablo 4.42.'de de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ' nin rs3735520 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı CC genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop bireylerin sayısı 9, mutant TT genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 1 ve taşıyıcı CT genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 9'dur. Sağlıklı CC genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 25, mutant TT genotipe sahip emetrop birey sayısı 18 ve taşıyıcı CT genotipe sahip emetrop birey sayısı 33'tür. +3.00 D'den daha ağır hipermetroplardaki C allel sayısı 27, T allel sayısı 11'dir. Emetroplardaki C allel sayısı 83, T allel sayısı 69'dur. rs3735520 polimorfizmi incelendiğinde +3.00 D'den daha ağır hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.43. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs17501108 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs17501108	Hipermetrop (n= 19)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
CC	15	60	Referans		
AA					
CA	4	16	1,000(0,291-3,432)	0,001	0,999
C Allel	34	136	Referans		
A Allel	4	16	0,999(0,328-3,025)	0,001	0,999

Tablo 4.43.'te de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ' nin rs17501108 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı CC genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop bireylerin sayısı 15, mutant AA genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 0 ve taşıyıcı CA genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 4'tür. Sağlıklı CC genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 60, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 0 ve taşıyıcı CA genotipe sahip emetrop birey sayısı 16'dır. +3.00 D'den daha ağır hipermetroplardaki C allel sayısı 34, A allel sayısı 4'tür. Emetroplardaki C allel sayısı 136, A allel sayısı 16'dır. rs17501108 polimorfizmi incelendiğinde +3.00 D'den daha ağır hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.44. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs12536657 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs12536657	Hipermetrop (n= 19)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	8	50	Referans		
CC	4	3	0,120(0,023-0,639)	5,184	**0,013**
TC	7	23	0,526(0,170-1,624)	1,273	0,264
T Allel	23	123	Referans		
C Allel	15	29	0,362(0,169-0,770)	7,106	**0,008**

Tablo 4.44.'te de görüldüğü gibi HGF (Hepatocyte Growth Geni) ' nin rs12536657 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip +3.00 D'den daha

ağır hipermetrop bireylerin sayısı 8, mutant CC genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 4 ve taşıyıcı TC genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 7'dir. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 50, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 3 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 23'tür. +3.00 D'den daha ağır hipermetroplardaki T allel sayısı 23, C allel sayısı 15'tir. Emetroplardaki T allel sayısı 123, C allel sayısı 29'dur. rs12536657 polimorfizmi incelendiğinde +3.00 D'den daha ağır hipermetrop ve emetrop gruplarda **genotip(p=0,013) ve allel sayısı(p=0,008) açısından istaristiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.**

Tablo 4.45. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs13098637 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs13098637	Hipermetrop (n= 19)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	17	66	Referans		
CC					
TC	2	10	1,288(0,258-6,437)	0,052	0,758
T Allel	36	142	Referans		
C Allel	2	10	1,268(0,296-5,344)	0,089	0,766

Tablo 4.45.'te de görüldüğü gibi MFN1 (Mito Fusion Protein 1) ' nin rs13098637 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop bireylerin sayısı 17, mutant CC genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 0 ve taşıyıcı TC genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 2'dir. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 66, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 0 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 10'dur. +3.00 D'den daha ağır hipermetroplardaki T allel sayısı 36, C allel sayısı 2'dir. Emetroplardaki T allel sayısı 142, C allel sayısı 10'dur. rs13098637 polimorfizmi incelendiğinde +3.00 D'den daha ağır hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.46. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs7618348 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs7618348	Hipermetrop (n= 19)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
GG	3	24	Referans		
AA	3	12	0,500(0,087-2,860)	0,622	0,436
GA	16	40	0,385(0,099-1,489)	3,146	0,166
G Allel	22	88	Referans		
A Allel	22	64	0,727(0,373-1,417)	0,864	0,353

Tablo 4.46.'da da görüldüğü gibi GNB4 (guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 4) ' ün rs7618348 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı GG genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop bireylerin sayısı 3, mutant AA genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 3 ve taşıyıcı GA genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 16'dır. Sağlıklı GG genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 24, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 12 ve taşıyıcı GA genotipe sahip emetrop birey sayısı 40'tır. +3.00 D'den daha ağır hipermetroplardaki G allel sayısı 22, A allel sayısı 22'dir. Emetroplardaki G allel sayısı 88, A allel sayısı 64'tür. rs7618348 polimorfizmi incelendiğinde +3.00 D'den daha ağır hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.47. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs1544410 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs1544410	Hipermetrop (n= 19)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
GG	2	9	Referans		
AA	8	30	0,833(0,149-4,650)	0,043	0,835
GA	9	37	0,914(0,167-4,984)	0,011	0,917
G Allel	13	55	Referans		
A Allel	25	97	0,917(0,439-1,919)	0,052	0,820

Tablo 4.47.'de de görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) 'nin rs1544410 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı GG genotipe sahip

+3.00 D'den daha ağır hipermetrop bireylerin sayısı 2, mutant AA genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 8 ve taşıyıcı GA genotipe sahip miyop birey sayısı 9'dur. Sağlıklı GG genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 9, mutant AA genotipe sahip emetrop birey sayısı 30 ve taşıyıcı GA genotipe sahip emetrop birey sayısı 37'dir. +3.00 D'den daha ağır hipermetroplardaki G allel sayısı 13, A allel sayısı 25'tir. Emetroplardaki G allel sayısı 55, A allel sayısı 97'dir. rs1544410 polimorfizmi incelendiğinde +3.00 D'den daha ağır hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.48. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs7041 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs7041	Hipermetrop (n= 19)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	**1**	**18**	**Referans**		
GG	**11**	**28**	**0,141(0,017-1,191)**	**4,098**	**0,072**
TG	**7**	**30**	**0,238(0,027-2,096)**	**1,912**	**0,196**
T Allel	**9**	**66**	**Referans**		
G Allel	**29**	**86**	**0,404(0,182-0,900)**	**4,957**	**0,026**

Tablo 4.48.'de de görüldüğü gibi GC (group-specific component (vitamin D binding protein)) ' nin rs7041 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop bireylerin sayısı 1, mutant GG genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 11 ve taşıyıcı TG genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 7'dir. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 18, mutant GG genotipe sahip emetrop birey sayısı 28 ve taşıyıcı TG genotipe sahip emetrop birey sayısı 30'dur. +3.00 D'den daha ağır hipermetroplardaki T allel sayısı 9, G allel sayısı 29'dur. Emetroplardaki T allel sayısı 66, G allel sayısı 86'dır. rs7041 polimorfizmi incelendiğinde +3.00 D'den daha ağır hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Ancak **allel sayısı açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0,026).**

Tablo 4.49. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs3819545 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs3819545	Hipermetrop (n= 19)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	6	32	Referans		
CC	6	10	0,313(0,082-1,189)	3,070	0,088
TC	7	34	0,911(0,276-3,001)	0,024	0,878
T Allel	19	98	Referans		
C Allel	19	54	0,511(0,271-1,120)	2,692	0,101

Tablo 4.49.'da da görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) ' nin rs3819545 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop bireylerin sayısı 6, mutant CC genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 6 ve taşıyıcı TC genotipe sahip miyop birey sayısı 7'dir. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 32, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 10 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 34'tür. +3.00 D'den daha ağır hipermetroplardaki T allel sayısı 19, C allel sayısı 19'dur. Emetroplardaki T allel sayısı 98, C allel sayısı 54'tür. rs3819545 polimorfizmi incelendiğinde +3.00 D'den daha ağır hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.50. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs2239182 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs2239182	Hipermetrop (n= 19)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
AA	3	20	Referans		
GG	2	10	0,750(0,107-5,238)	0,085	0,772
AG	14	46	0,493(0,127-1,907)	1,081	0,305
A Allel	20	86	Referans		
G Allel	18	66	0,853(0,421-1,726)	0,192	0,661

Tablo 4.50.'de de görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor)' nin rs2239182 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı AA genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop bireylerin sayısı 3, mutant GG genotipe sahip

+3.00 D'den daha ağır hipermetrop birey sayısı 2 ve taşıyıcı AG genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 14'tür. Sağlıklı AA genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 20, mutant GG genotipe sahip emetrop birey sayısı 10 ve taşıyıcı AG genotipe sahip emetrop birey sayısı 46'dır. +3.00 D'den daha ağır hipermetroplardaki A allel sayısı 20, G allel sayısı 18'dir. Emetroplardaki A allel sayısı 86, G allel sayısı 66'dır. rs2239182 polimorfizmi incelendiğinde +3.00 D'den daha ağır hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 4.51. +3.00 D'den daha ağır Hipermetrop ve Emetrop gruplar arasında rs2853559 polimorfizm analizi.

Genotip/Allel rs2853559	Hipermetrop (n= 19)	Emetrop (n= 76)	OR (%95 GA)	x^2	Olasılık Değeri
TT	**7**	**27**	**Referans**		
CC	**4**	**18**	**1,167(0,298-4,571)**	**0,049**	**0,825**
TC	**8**	**31**	**1,005(0,322-3,135)**	**0,001**	**0,994**
T Allel	**22**	**85**	**Referans**		
C Allel	**16**	**67**	**1,407(0,698-2,838)**	**0,895**	**0,344**

Tablo 4.51.'de de görüldüğü gibi VDR (vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor) ' nin rs2853559 polimorfizmi incelendiğinde sağlıklı TT genotipe sahip +3.00 D'den daha ağır hipermetrop bireylerin sayısı 7, mutant CC genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 4 ve taşıyıcı TC genotipe sahip hipermetrop birey sayısı 8'dir. Sağlıklı TT genotipe sahip emetrop bireylerin sayısı 27, mutant CC genotipe sahip emetrop birey sayısı 18 ve taşıyıcı TC genotipe sahip emetrop birey sayısı 31'dir. +3.00 D'den daha ağır hipermetroplardaki T allel sayısı 22, C allel sayısı 16. Emetroplardaki T allel sayısı 85, C allel sayısı 67'dir. rs2853559 polimorfizmi incelendiğinde +3.00 D'den daha ağır hipermetrop ve emetrop gruplarda genotip ve allel sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine muayene olmak için başvuran, 18-40 yaş arası 212 olguda tamamladığımız çalışmada, kırma kusurlarına etkisi olabileceğini öne sürdüğümüz üç farklı gen bölgesinde onbir tek nükleotid polimorfizm (SNP) bölgesini analiz ettik. Ayrıca çevresel değişkenleri miyop (grup 1), hipermetrop (grup 2) ve emetrop (grup 3) olgularda karşılaştırdık. Grupların biyometrik özelliklerine baktığımızda, ortalama değerlere ve istatistiksel analizlere göre grup 1 olguların aksiyel miyop ve grup 2 olguların aksiyel hipermetropi olguları olduğu görülmektedir. Grup 2 olguların ortalama yaşları (31), miyop (23) ve emetrop (25) gruplarına göre anlamlı olarak daha ileri olduğundan, ortalama vücut ağırlığını da hipermetroplarda daha fazla olduğunu düşünüyoruz. Ancak vücut ağırlığında tespit ettiğimiz istatistiksel farkın, kırma kusuru gelişimi ile ilişkili olduğu yorumunu yapacağımız bir veriye sahip değiliz. Genetik analizimiz sonucunda grup 1 ile 3 arasında 11 SNP bölgesinin 1'inde (**VDR geninde rs7618348 SNP**) anlamlı fark tespit ettik. Ayrıca bir diğer bölgede (**VDR geninde rs3819545 SNP**) p değeri anlamlılık düzeyine çok yakındı (p=0,051). Aynı karşılaştırmayı grup 2 ile grup 3 arasında yaptığımızda ise 11 SNP bölgesinin 4'ünde (**VDR geninde rs3819545 ve rs2239182 SNP bölgeleri, group-specific component (vitamin D binding protein) geninde rs7041 SNP, HGF geninde rs3735520 SNP**) anlamlı fark tespit ettik. Ayrıca bir diğer bölgede (**HGF geninde rs12536657**) p değeri anlamlılık düzeyine çok yakındı (p=0,052). Çevresel farklar açısından değerlendirdiğimizde günlük kitap okuma ve ekran maruziyeti süresi (saat) miyoplarda anlamlı olarak fazlayken, açık havada geçirilen süre hipermetroplarda en fazlaydı. Açık havada geçirilen sürenin kırma kusurlarına etkisi üzerine literatürde yapılan çalışmalar mevcuttur [103-107]. Biz de bu çalışmalara dayanarak serum vitamin D düzeylerini gruplar arası karşılaştırdık. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da vitamin D düzeyleri ortanca değerleri hipermetroplarda en yüksekken, miyoplarda en düşük seviylerdeydi.

Emetropizasyon olayı mevcut kırma kusurunun emetrop olması için gerekli biyometrik değişikliklerin bilinen veya bilinmeyen çeşitli faktörler neticesinde gerçekleşmesidir. Bu fizyolojik olaydaki bozulmalar kırma kusurlarının gelişmesine

neden olur. Emetropizasyonun en hızlı gerçekleştiği dönem ilk bir yaşken, 6-7 yaşına kadar devam eder [52]. Bu fenomenin kişiden kişiye farklılıklar göstermesi, aktif ve pasif faktörler neticesinde emetropizasyon olayının değişikliklere uğramasıyla açıklanır. Aktif faktörler dendiğinde retinada oluşan görüntünün etkisiyle emetropizasyonun gerçekleşmesi veya bozulması algılanır. Bu faktörler başta yakın çalışma ve eğitim düzeyi etkisi olmak üzere, beslenme, boy, kilo, spor alışkanlığı vb. çevresel etkenlerdir [39]. Pasif faktörler ise bilinen bilinmeyen genetik faktörleri kapsar.

Aktif faktörler ile öncelikle miyopinin ilişkisi araştırılmıştır. Yakın çalışma ve entellektüel seviye ile miyopinin direkt ilişkisi uzun zamandır bilinen bir gerçektir [88-94]. Bunun yanında doğumsal katarakt, bebeklik çağında intravitreal kanama, kapak düşüklükleri, deneysel hayvan çalışmalarında deprivasyon miyopisinin oluşturulması ve prematüre retinopatisinde periferik lasere bağlı olarak gelişen bulanıklığın miyopiyi tetiklemesi retinada oluşan görüntünün emetropizasyondaki yerini göstermektedir [194, 195]. Retinadaki görüntünün bozulması sonucu gelişen kimyasal olaylar, görüntünün retinaya düşmesini sağlayacak biyometrik değişikliklere yol açar. Bu hipotezden yola çıkarak, miyopinin durdurulmasında bifokal gözlükler, orthokeratoloji lensleri miyopinin durdurulmasında denenmiş, ancak kısmi bir etki elde edilmiştir [196, 197]. Bu yöntemlerle görüntü retinanın önüne düşürülerek aksiyel uzamanın durdurulması hedeflenmiştir. Çalışmamızda mevcut literatürle uyumlu olarak üniversite mezunu oranlarını, günlük kitap okuma ve ekran maruziyeti sürelerini miyopi grubunda anlamlı olarak fazla bulduk. Ekran maruziyeti süresi içerisinde bilgisayar, dizüstü bilgisayar, akıllı telefon ve benzeri teknolojik aletlerin kullanımını değerlendirdik. Lin ve ark. üç yıl takip ettikleri okul çağı çocuklarında günlük yakın çalışma süresi ile miyopi arasında ilişki göstermişlerdir [198]. Guo ve ark.'da çalışma mesafesinin de, toplam çalışma süresi gibi anlamlı olduğunu göstermişlerdir [199]. Öner ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da okuma ve yazma için harcanan toplam süre ile miyopi gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir [200]. Ancak aynı çalışmada televizyon izleme ve bilgisayar kullanımı süreli farklı değişkenler olarak karşılaştırılmış ve miyopi ile ilişkisiz bulunmuştur. Biz çalışmamızda ortalama televizyon izleme süresini anlamlı olarak hipermetroplarda fazla bulduk. Televizyon izlemenin yakından yapılan bir aktivite olmaması ve eğitim

seviyesiyle ters orantılı olmasına bağlı olarak, miyopi grubundan düşük olduğunu düşündük.

Dış ortamda geçirilen süreyle miyopi gelişimi riskinin ters orantılı olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Xiong ve ark. yaptıkları metanalizde dışarıda geçirlen sürenin miyopnin başlangıç yaşı ve miyopinin ilerlemesi üzerine doğru orantılı olarak etki ettikleri bildirilmiştir [201]. Spor alışkanlığının da miyopi gelişme riskini azaltacağı düşünülerek çalışmalar yapılmıştır. Bu şekilde dışarıda geçirilen süre artarken, yakın çalışma süresi azalacaktır. Lin ve ark. 13-17 yaş 386 okul çağı çocuğunda yaptıkları anket sonuçlarına göre dışarıda yapılan spor aktivitesinin miyopi gelişimini azaltttığını göstermişlerdir [202]. Biz de çalışmamızda açık havada geçirilen ortalama toplam saat değerini en düşük miyopik grupta elde ederken, en yüksek değerleri hipermetropik grupta elde ettik ($p<0,001$). Spor alışkanlığını sorguladığımızda, miyopik grupta %27,4'lük bir evet cevabı elde ederken, bu oran grup 2 ve 3'te sırasıyla %35 ve 38 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dışarıda geçirilen toplam süreyle miyopi arasında elde ettiğimiz anlamlı ilişkiyi, spor alışkanlığı ile gösteremedik. Bunu toplumsal olarak spor yapma alışkanlığımızın az olmasıyla ve dışarıda geçirilen ortalama süreyi daha çok kırsal bölgelerde yaşayan insanların arttırmasıyla açıklamaya çalıştık. Kırsal kesimlerde yaşayan insanlarda miyopinin daha az ve hafif geliştiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır [68-79, 203]. Dış ortamda geçirilen süreyle orantılı olarak güneş maruziyetinin artacağı düşüncesiyle tüm olgularda serumda vitamin D düzeylerine baktık. Hem kış, hem de yaz aylarında ortalama vitamin D seviyeleri miyopik grupta en düşük seviyede iken, hipermetropik grupta en yüksekti. Tüm mevsim ortalamalarına bakıldığında grup 1'de 13,91 ng/mL iken, grup 2'de bu değer 17,80 ng/ml idi. Ancak miyopik gruptaki ortalama vitamin D düzeyindeki bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Tideman ve ark. 2666 çocukta yaptıkları çalışmada, dışarıda geçirilen toplam aktivite süresinden bağımsız olarak, serumda düşük vitamin D seviyeleriyle aksiyel miyopi arasında anlamlı ilişki göstermişlerdir [204]. Miyopinin kışın daha fazla ilerlediği de literatürde bildirilmiştir [107].

Kırma kusurlarında genetik faktörler ile ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır. OMIM tarandığında miyopi ile ilişkisi olduğu gösterilen mutant bölgelerin sayısı 24'e ulaşmıştır. Bu çalışmaların çoğunda otozomal dominant geçiş

gösterilmiş ve olguların çoğu eksi 5 D ve daha ağır miyoplardır [205]. Biz çalışmamızda hafif ve orta-ağır miyopi ile hafif ve orta-ağır hipermetropi olgularını iki ayrı grupta ve emetrop olguları da üçüncü bir grup olarak analiz ettik. Bu güne kadar literatürde kısıtlı sayıda çalışılmış ve yapılan az sayıda çalışmada hafif-orta düzeyde miyopiyle ilişkisi gösterilmiş üç farklı gende farklı SNP bölgelerini analiz ettik [151, 192, 193]. Türkiye'de ilk kez yaptığımız bu çalışmada birbirinden farklı üç yolak üzerinden emetropizasyon etki edebileceği öne sürülen üç farklı gen çalışılmıştır. Bugüne kadar, kısıtlı sayıda farklı çalışmalarda analiz edilmiş üç bölgenin aynı çalışmada, miyopi ve kontrol grubu dışında hipermetroplarda da analiz edilmiş olması çalışmayı değerli kılmaktadır.

HGF geni sklera yapısı üzerine etki ederek aksiyel uzunluğu ve dolayısıyla miyopi gelişimini etkileyebilir. Skleradaki değişikliklerin farklı gen bölgeleri tarafından yönetildiği ve bunun da emetropizasyon sürecinde önemi vurgulanmaktadır [206]. Yanovitch ve ark. 649 olguda yaptıkları çalışmada hafif-orta düzeyde miyopi ile 7 HGF SNP bölgesi ile ilişki göstermişlerdir [151]. Han ve ark.'da HGF gen polimorfizmi ile yüksek miyopi arasında ilişki göstermişlerdir [152]. Ayrıca Veerappan ve ark. hafif miyopi ile HGF polimorfizmi arasında ilişki göstermişlerdir [150]. Biz çalışmamızda HGF SNP bölgeleri ile miyopi arasında anlamlı ilişki gösteremedik. Sadece HGF rs3735520 SNP ile hipermetropi görülme sıklığı arasında ilişki gösterebildik. Yanovitch ve ark. aynı bölgenin hafif-orta düzeyde miyopi grubu ile olan bağlantısını yayınlamışlardır. Bu SNP'de Grup 2 ve 3'ü karşılaştırdığımızda T aleli görülmesinin hipermetropi gelişme ihtimalini 4,7 kat arttırdığını gösterdik (p=0,03). Sadece yüksek hipermetropları (>+3 D) aldığımızda HGF rs3735520 SNP bölgesi ile gösterdiğimiz ilişki, olgu sayının azalmasına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,098). Ayrıca HGF geni rs12536657 SNP bölgesinde C aleli görülmesi ile hipermetropide belli bir artış elde edilmiş olsa da, bu değer istatistiksel anlamlılığın altında kaldı (p=0.052). Aynı analizi sadece >+3 D üzeri hipermetropları (n=19) dahil ederek yaptığımızda, hem CC genotipi, hem de C aleli ile hipermetropi arasında anlamlı ilişki gösterdik. CC genotipi ile hipermetropi görülme sıklığı 5 kat artarken (p=0,013), C aleli ile 7 kat artış gösterdik (p=0,008). Hipermetropi ile HGF arasındaki bu ilişki literatürde ilk kez çalışmamızda gösterilmiştir. Mitokondriyal füzyon protein 1 (MFN1) geninde rs13098637 SNP bölgesi araştırdığımızda başka bir bölgeydi.

Gözün yüksek enerji ihtiyacının mitokondri ile miyopi arasında ilişkinin düşünülmesine neden olmuştur. Hafif-orta miyopi olguları ile ilişkili polimorfik bir bölgeyi Zou ve ark. tarafından Çin toplumunda gösterilmiştir [193]. 100 miyopi ve 100 sağlık kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada, MFN1 geninde rs13098637 SNP bölgesi ile hafif orta düzeyde miyopi ile ilişki bulmuşlardır. Biz de aynı bölgeyi analiz ettik, ancak bir fark saptamadık.

Dışarıda geçirilen süre ve spor aktivitelerinin miyopi karşı koruyuculuğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir [103]. Bu koruyucu etkinin hangi yolaktan gerçekleştiği kesin bilinmemektedir. Ancak yapılan analizlerde her türlü spor aktivitesine göre, dışarıda geçirilen toplam sürenin daha ön planda olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [104]. Gün ışığına maruziyette artışın direkt etkisi ve ciltte üretilen vitamin D'nin güneş maruziyet ile dolaylı artışının bu koruyucu etkide rol aldığını gösteren analizler vardır [107]. Asyalılarda vitamin D'den yoksun beslenmenin de miyopi görülme sıklığında artışa sebep olabileceği öne sürülmüştür [109]. Tüm bu yayınlara dayanarak vitamin D reseptörü ve vitamin D'yi bağlayıcı protein genlerindeki SNP'lerin miyopi ilişkisi olabileceği düşünülerek çalışmalar yapılmıştır [207]. Vitamin D reseptörü ve vitamin D'yi düzenleyici genler tüm oküler dokularda ekprese edilir [207]. Ayrıca VDR geni miyopi ile ilişkili olduğu gösterilmiş bir genin (MYP-3 geni) komşuluğundadır [208]. Vitamin D'nin kendisi kadar, vitamin D reseptörü ve ilişkili genlerin de miyopi ile ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. Öncelikle vitamin D'nin ve ilişkili genlerin aksiyel uzama ve diğer biyometrik ölçümleri düzenleyerek emetropizasyon sürecinde önemli olduğu düşünülmektedir [207]. Biz de çalışmamızda miyop, hipermetrop ve kontrol gruplarında VDR geninde 4 SNP bölgesini, vitamin D bağlayıcı protein geninde 1 SNP bölgesini ve VDR geni ile ilişkili olan GNB4 (guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 4) geninde 1 SNP bölgesini analiz ettik. Miyopi ve emetropi grubunun karşılaştırdığımızda analiz edilen 6 SNP'den 1'inde istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. GNB4 geninde rs7618348 SNP bölgesinde AA genotipi ile miyopi ilişkili tespit ettik (p=0,019). 1 bölgede ise fark istatistiksel olarak anlamlı p değerine çok yakındı. VDR geninde rs3819545 SNP bölgesinde TC genotipi ile miyopi artışı görülmüştür (p=0,051). Rs3819545 SNP için aynı analizi, -3 D'den daha ağır miyopi olgularını (n=53) kontrol grubuyla karşılaştırarak tekrarladığımızda; C alel frekansı için istatistiksel olarak anlamlı ilişki

yakaladık (p=0,004). Mutti ve ark. yaptıkları çalışmada 88 olguda VDR geninde 4 farklı SNP ile orta düzeyde miyopi arası ilişki göstermişlerdir [192]. Bu bölgelerden bir tanesi bizim çalışmamızda muhtemel ilişkiyi gösterdiğimiz rs3819545 SNP'dir.

VDR geni ve ilişkili genler ile ilgili SNP analizini hipermetropi grubu ile emetropi grubu arasında karşılaştırdığımızda literatür ile uyumsuz sonuçlar elde ettik. Grup 2 ile grup 3 arasında VDR geninde rs3819545 SNP'inde C aleli görülmesiyle ile hipermetropinin görülme sıklığında 10 kat artış (p=0,001), rs2239182 SNP'inde GG genotipi ile hipermetropi görülme sıklığında 4,5 kat artış (p=0,039) gösterdik. Aynı iki grubun karşılaştırılmasında vitamin D bağlayıcı protein geninde rs7041 SNP bölgesinde G aleli görülmesiyle hipermetropinin görülme sıklığında 6,8 kat artış gösterdik (p=0,009). VDR geninde rs3819545 SNP ile hem miyopi, hem de hipermetropi gelişiminin ilişkili olduğunu gösterdik. Bu çelişkili sonucun farklı yolaklar üzerinden emetropizasyonun etkilenmesiyle açıklanabileceğini düşünüyoruz. Aynı analizleri +3 D'den daha ağır hipermetropları sağlıklı grupla karşılaştırdığımızda, olgu sayısının (n=19) düşüklüğünden dolayı sadece 1 SNP'de anlamlı fark elde ettik. Vitamin D bağlayıcı protein geninde rs7041 SNP bölgesinde G aleli görülmesiyle hipermetropinin 5 kat arttığını gösterdik (p=0,026). Geniş ailelerde yapılan çalışmalarda ebeveynlerin çocuklarında miyopi görülme riski 2-5,6 kat görülme riski bildirilirken, bu oran hipermetropide 1,58-4,87 olarak bildirilmiştir [209]. Miyopinin ebeveynlerden geçişi genetik faktörlerin yanı sıra, aynı etnik ve kültürel özelliklerin bir arada yaşanmasının, yani aynı çevresel faktörlerin paylaşılmasının da büyük etkisine bağlı olduğu ileri [209]. Biz çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak miyopi grubunda ebeveynlerde miyopi varlığı (%71) hipermetropi grubuna (%38) göre belirgin olarak yüksektir. Ancak genetik yatkınlık açısından hipermetropi grubunda elde ettiğimiz veriler daha anlamlıydı. Üç grubun karşılaştırılmalı analizine göre araştırdığımız 11 SNP bölgesinin 5'inde hipermetropi riskinin anlamlı düzeyde arttığını gösterirken, miyopi için ise sadece 2 SNP ile anlamlı bir ilişki gösterdik. Kitap okuma süresi, açık havada geçirilen süre, ekran maruziyeti, üniversite mezuniyeti ve aile öyküsü açısından yapılan karşılaştırmalarda genel olarak literatürle uyumlu olarak miyopik grup ile diğer gruplar arasında anlamlı farklar tespit ettik. Yani çevresel faktörlerin miyopi gelişiminde daha etkili olduğunu, ancak kısmen

bazı bölgelerin genetik yatkınlığı da arttırabileceğini öne sürdük. Hipermetropik grupta ise genetik yatkınlığın daha önemli olabileceğini düşündük.

Dış ortamda geçirilen sürenin miyopik grupta daha az olması ve bununla da paralel olarak serum vitamin D seviyelerinin daha düşük bulmamız literatürle uyumlu gözükmektedir [103-107, 201]. Ancak aynı ilişkiye dayanarak VDR genindeki polimorfizmlerin miyopi gelişiminde önemli olabileceğini öne sürmüş olmamıza rağmen literatürle uyumsuz olarak çalışmamızda VDR geninde incelediğimiz 6 SNP bölgesinin 3'ünde hipermetropi ile ilişki tespit ettik [192]. Miyopik grupta ise ancak 2 SNP bölgesinde ilişki tespit ettik. Vitamin D düzeylerini ve dış ortamda geçirilen sürelerdeki farkı göz önünde bulundurduğumuzda VDR genindeki farklılıkların hipermetropi ile olan ilişkisini bilinmeyen farklı bir yolaktan açıklamamız gerektiğini düşünmekteyiz. Literatürle yine uyumusuz olarak, HGF geninde incelediğimiz 4 SNP bölgesinin 2'sinde hipermetropi ile ilişki bulurken, miyopi ile ilişki gösteremedik [150]. HGF gen polimorfizmi ile hipermetropi ilişkisinin de bu büyüme faktörünün farklı bilinmeyen bir yolaktan emetropizasyonu etkilediğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kırma kusurları ile genetik yatkınlığın ilişkisini Türkiye'de ilk kez araştırdık. Yabancı literatürde de ilk kez seçtiğimiz üç farklı gen ile ilişkili SNP'leri, üç farklı kırma kusuru grubunda analiz ettik. Bunun sonucunda da öncelikle ilk kez hipermetropi ile VDR ve HGF genlerinde çeşitli SNP'lerin ilişkisini gösterdik. Bunlar çalışmamızı güçlendiren ana faktörlerdi. Olgu sayısının daha yüksek olması durumunda elde edeceğimiz sonuçların kısmen değişebileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanında genetik analiz yöntemi olarak seçtiğimiz SNaPshot (Minisekans) yöntemi popülerliği artan bir yöntem olmasına rağmen bazı dezavantajlara sahiptir. Bu yöntem tek bir analizde birçok polimorfizmi hızlıca tarar. Ancak sonuçların değerlendirilmesi aşamasında karşılaşılan önemli bir problem olabilmektedir. Bu problem artefakt pikleridir. Bu nedenle yöntemin laboratuvar şartlarına uygun olarak optimize edilememesi durumunda, artefakt pikleri yanlış pozitifliğe neden olabilir [210]. Anket sonuçlarımıza göre çevresel faktörler üzerine analizler yaptık. Bu anket sorularının; benzer şekilde oluşturulmuş miyopi, hipermetropi ve emetropi gruplarında tekrarlanması gerekmektedir. İkinci kez benzer fenotipik özelliklere sahip farklı olgularda tekrarlanan anket sonuçlarının analizi ile çevresel faktörler üzerine yaptığımız yorumların doğrulanması da çalışmamızın güvenilirliğini arttıracaktır.

Çalışmamızın hem hipermetropi hem de miyopide genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin etkisinin aydınlatılması konusunda yol göstereceğini ve ülkemizde benzer çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

On sekiz ve kırk yaş arası bireylerde miyopi ve hipermetropiye, genetik yatkınlık ve çevresel faktörleri değerlendirmek üzere yapmış olduğumuz çalışmada; vitamin D reseptörü, mitokondriyal füzyon proteini-1 ve hepatosit büyüme faktörü genlerindeki bazı polimorfizmler araştırılıldı. Ayrıca katılımcılardaki D vitamini eksikliği çevresel ve davranışsal farklılıklar değerlendirildi.

Genetik analizimiz sonucunda miyopi grubu ile emetropi grubu arasında 11 SNP bölgesinin 1'inde (**VDR geninde rs7618348 SNP**) anlamlı fark tespit ettik. Ayrıca bir diğer bölgede (**VDR geninde rs3819545 SNP**) p değeri anlamlılık düzeyine çok yakındı. Aynı karşılaştırmayı hipermetropi grubu ile emetropi grubu arasında yaptığımızda ise 11 SNP bölgesinin 4'ünde (**VDR geninde rs3819545 ve rs2239182 SNP bölgeleri, group-specific component (vitamin D binding protein) geninde rs7041 SNP, HGF geninde rs3735520 SNP**) anlamlı fark tespit ettik. Ayrıca bir diğer bölgede (**HGF geninde rs12536657**) p değeri anlamlılık düzeyine çok yakındı.

Miyopi ve hipermetropi üzerine çevresel ve davranışsal etkileri sorguladığımız anketin sonuçlarında ise çevresel ve davranışsal etkilerin miyopi üzerine daha çok etki ettiğini tespit ettik. Ayrıca katılımcılarda D vitamini eksikliğini de araştırdık. Miyopi grubunda kan 25(OH) vitamin D seviyesinin emetropi ve hipermetropi gruplarına kıyasla hafif daha düşük olduğunu tespit ettik.

Aynı çalışmanın daha fazla olgu içerecek şekilde ve takip muayeneleri de dahil edilerek tekrarlanmasının kırma kusurlarının gelişimindeki etyolojiler konusunda bizlere daha çok ışık tutacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Yanoff M, Duker JS. Optics and refraction. Ophthalmology. Mosby, London; 2. 8. 1998.
2. Güler C, Gözün Refraktif Durumu, Muayene Yöntemleri, Bölüm 4, Temel Göz Hastalıkları, 1. Baskı, Aydın P, Akova YA eds, Ankara, Güneş Kitabevi, 2001, 93-102. 2001.
3. Thall EH, Miller KM, Rosenthall P, Schechter RJ, Steinert RF, Beardsley TL. The human eye as an optical system, Chapter 3, Optics, Refraction and Contact Lenses, Section 3, Basic and Clinical Science Course, Denny M, Taylor F, eds, San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 1999-2000.
4. Pruett RC. Pathologic Myopia In:Albert DM,Jacobiec FA,eds, Principles and practice of ophthalmology, Philadelphia:WB Saunders. 1994:878-82.
5. Özçetin H,Şener B. Gözde kırılma kusurları ve uyum, Miyopi ve Tedavisi, Nobel Tıp Kitabevleri,Bursa; 63-95. 2002.
6. Otsuka J. Research on the etiology and treatment of myopia.Acta Soc. Ophthalmol. Spn. 211-212. 1967:7.
7. McCarty CA, Taylor HT. Myopia and vision. Amer. J. Ophthalmol. 525-527. 2000.
8. Matsumara H., Hirai H. Prevalance of myopia and refractive changes in students from 3 to 7 years of age. Surv. Ophthalmol. 109-115. 1998:44(suppl.).
9. Elçioğlu M.,Elçioğlu T.,Soylu T. Okul çocuklarında göz hastalıklarının taranması.26.Ulusal Türk Oftalmoloji Kong.Bült.Bursa, 76-79. 1992.
10. Gürdağ T,Gündüz K, Okka M ve ark. Miyoplarda retina hassasiyetinin bilgisayarlı otomatik perimetri ile değerlendirilmesi. Türk Oft Gaz. 170-176. 1998;28.
11. Özkağnıcı A, Kamış Ü, Zengin N. Santral retinal dejenerasyonu olmayan miyopik gözlerde renk görme. T.Oft.Gaz. 393-396. 2002;32:.

12. Bengisu Ü. Göz Hastalıkları, 4. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, Kırılma Kusurları, Bölüm 1, 1998.: p. 1-21.

13. Pizzarello L, Abiose A, Ffytche T, et al. VISION 2020: The Right to Sight: a global initiative to eliminate avoidable blindness. Arch Ophthalmol. 2004; 122:615–620. [PubMed: 15078680].

14. Kempen JH, Mitchell P, Lee KE, et al. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. Arch Ophthalmol. 2004; 122:495–505. [PubMed: 15078666].

15. Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, et al. Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildren: 1983 to 2000. Annals of the Academy of Medicine, Singapore. 2004; 33:27–33.

16. Wu HM, Seet B, Yap EP, et al. Does education explain ethnic differences in myopia prevalence? A population-based study of young adult males in Singapore. Optom Vis Sci. 2001; 78:234–239. [PubMed: 11349931].

17. He M, Zeng J, Liu Y, et al. Refractive error and visual impairment in urban children in southern China. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45:793–799. [PubMed: 14985292].

18. Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, et al. Myopia and associated pathological complications. Ophthalmic Physiol Opt. 2005; 25:381–391. [PubMed: 16101943].

19. Curtin BJ. The Myopias: Basic Science and Clinical Management. Philadelphia: Harper & Row. 1985.

20. Munoz B, West SK, Rodriguez J, et al. Blindness, visual impairment and the problem of uncorrected refractive error in a Mexican-American population: Proyecto VER. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43:608–614. [PubMed: 11867574].

21. Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. Arch Ophthalmol. 2000; 118:819–825. [PubMed: 10865321].

22. VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, et al. Cause-specific prevalence of bilateral visual impairment in Victoria, Australia: the Visual Impairment Project. Ophthalmology. 2001; 108:960– 967. [PubMed: 11320028].

23. Vitale S, Cotch MF, Sperduto R, et al. Costs of refractive correction of distance vision impairment in the United States, 1999–2002. Ophthalmology. 2006; 113:2163–2170. [PubMed: 16996610].

24. Holden BA, Fricke TR, Ho SM, et al. Global vision impairment due to uncorrected presbyopia. Arch Ophthalmol. 2008; 126:1731–1739. [PubMed: 19064856].

25. Smith TS, Frick KD, Holden BA, et al. Potential lost productivity resulting from the global burden of uncorrected refractive error. Bull World Health Organ. 2009; 87:431–437. [PubMed: 19565121]

26. Hornbeak DM, Young TL. Myopia genetics: a review of current research and emerging trends. Curr Opin Ophthalmol. 2009; 20:356–362. [PubMed: 19587595].

27. McBrien NA, Young TL, Pang CP, et al. Myopia: Recent Advances in Molecular Studies; Prevalence, Progression and Risk Factors; Emmetropization; Therapies; Optical Links; Peripheral Refraction; Sclera and Ocular Growth; Signalling Cascades; and Animal Models. Optom Vis Sci. 2008.

28. Sherman SM, Norton TT, Casagrande VA. Myopia in the lid-sutured tree shrew (Tupaia glis). Brain Res. 1977; 124:154–157. [PubMed: 843938].

29. Wallman J, Turkel J, Trachtman J. Extreme myopia produced by modest change in early visual experience. Science. 1978; 201:1249–1251. [PubMed: 694514].

30. Cakmak AI, Basmak H, Gursoy H, Ozkurt M, Yildirim N, Erkasap N, Bilgec MD, Tuncel N, Colak E, Vasoactive intestinal peptide, a promising agent for myopia?, Int J Ophthalmol. 2017 Feb 18;10(2):211-216. doi: 10.18240/ijo.2017.02.05. eCollection 2017.

31. Wiesel TN, Raviola E. Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. Nature. 1977; 266:66–68. [PubMed: 402582].

32. Rabin J, Van Sluyters RC, Malach R. Emmetropization: a vision-dependent phenomenon. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981; 20:561–564. [PubMed: 7216673].

33. Hoyt CS, Stone RD, Fromer C, et al. Monocular axial myopia associated with neonatal eyelid closure in human infants. Am J Ophthalmol. 1981; 91:197–200. [PubMed: 7468734]

34. Meyer C, Mueller MF, Duncker GI, et al. Experimental animal myopia models are applicable to human juvenile-onset myopia. Surv Ophthalmol. 1999; 44 (Suppl 1):S93–102. [PubMed: 10548121].

35. Graham B, Judge SJ, The effects of spectacle wear in infancy on eye growth and refractive error in the marmoset (Callithrix jacchus). Vision Res. 1999; 39:189–206. [PubMed: 10326130].

36. Smith EL 3rd, Hung LF, Harwerth RS. Effects of optically induced blur on the refractive status of young monkeys. Vision Res. 1994; 34:293–301. [PubMed: 8160365].

37. Irving EL, Sivak JG, Callender MG. Refractive plasticity of the developing chick eye. Ophthalmic Physiol Opt. 1992; 12:448–456. [PubMed: 1293533].

38. Schaeffel F, Glasser A, Howland HC. Accommodation, refractive error and eye growth in chickens. Vision Res. 1988; 28:639–657. [PubMed: 3195068].

39. Siegwart JT Jr, Norton TT., Binocular lens treatment in tree shrews: Effect of age and comparison of plus lens wear with recovery from minus lens-induced myopia. Exp Eye Res. 2010.

40. Crewther DP, The role of photoreceptors in the control of refractive state. Prog Retin Eye Res. 2000; 19:421–457. [PubMed: 10785617].

41. Nickla DL, Wallman J., The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res. 2010; 29:144–168. [PubMed: 20044062].

42. Rymer J, Wildsoet CF., The role of the retinal pigment epithelium in eye growth regulation and myopia: a review. Vis Neurosci. 2005; 22:251–261. [PubMed: 16079001].

43. Rada JA, Shelton S, Norton TT., The sclera and myopia. Exp Eye Res. 2006; 82:185–200. [PubMed: 16202407].

44. Wildsoet C, Wallman J., Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks. Vision Res. 1995; 35:1175–1194. [PubMed: 7610579].

45. Seko Y, Azuma N, Takahashi Y, et al., Human sclera maintains common characteristics with cartilage throughout evolution. PLoS One. 2008; 3:e3709. [PubMed: 19002264].

46. Rada JA, Johnson JM, Sclera. In: Krachmer J, Mannis M, Holland E, editors. Cornea. St. Louis: Mosby; 2004.

47. Cook RC, Glasscock RE, Refractive and ocular findings in the newborn. Am J Ophthalmol. 1951; 34:1407–1413. [PubMed: 14877971].

48. Saunders KJ, Early refractive development in humans. Surv Ophthalmol. 1995; 40:207–216. [PubMed: 8599156].

49. Larsen JS, The sagittal growth of the eye. IV. Ultrasonic measurement of the axial length of the eye from birth to puberty. Acta Ophthalmol (Copenh). 1971; 49:873–886. [PubMed: 5172264].

50. Fledelius HC, Christensen AC, Reappraisal of the human ocular growth curve in fetal life, infancy, and early childhood. Br J Ophthalmol. 1996; 80:918–921. [PubMed: 8976706].

51. Sorsby A, Benjamin B, Sheridan M, et al. Refraction and its components during the growth of the eye from the age of three. Medical Research Council Memorandum. 1961; 301:1–67. [PubMed: 13915328].

52. Gwiazda J, Thorn F, Bauer J, et al. Emmetropization and the progression of manifest refraction in children followed from infancy to puberty. Clinical Vision Sciences. 1993; 8:8.

53. Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA, et al. Axial growth and changes in lenticular and corneal power during emmetropization in infants. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46:3074–3080. [PubMed: 16123404].

54. Morgan IG, Rose KA, Ellwein LB, Is emmetropia the natural endpoint for human refractive development? An analysis of population-based data from the refractive error study in children (RESC). Acta Ophthalmol. 2009.

55. Morgan I, Rose K, How genetic is school myopia? Prog Retin Eye Res. 2005; 24:1–38. [PubMed: 15555525].

56. Zadnik K, The Glenn A. Fry Award Lecture (1995). Myopia development in childhood. Optom Vis Sci. 1997; 74:603–608. [PubMed: 9323731].

57. Zadnik K, Manny RE, Yu JA, et al. Ocular component data in schoolchildren as a function of age and gender. Optom Vis Sci. 2003; 80:226–236. [PubMed: 12637834] .

58. Fledelius HC, Ophthalmic changes from age of 10 to 18 years. A longitudinal study of sequels to low birth weight. IV. Ultrasound oculometry of vitreous and axial length. Acta ophthalmologica. 1982; 60:403–411. [PubMed: 7136552].

59. Zadnik K, Mutti DO, Mitchell GL, et al. Normal eye growth in emmetropic schoolchildren. Optom Vis Sci. 2004; 81:819–828. [PubMed: 15545807].

60. Edwards MH, The development of myopia in Hong Kong children between the ages of 7 and 12 years: a five-year longitudinal study. Ophthalmic Physiol Opt. 1999; 19:286–294. [PubMed: 10645384].

61. Zhao J, Mao J, Luo R, et al. The progression of refractive error in school-age children: Shunyi district, China. Am J Ophthalmol. 2002; 134:735–743. [PubMed: 12429251].

62. Fan DS, Lam DS, Lam RF, et al. Prevalence, incidence, and progression of myopia of school children in Hong Kong. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45:1071–1075. [PubMed: 15037570].

63. Saw SM, Tong L, Chua WH, et al. Incidence and progression of myopia in Singaporean school children. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46:51–57. [PubMed: 15623754].

64. Lee KE, Klein BE, Klein R, et al. Changes in refraction over 10 years in an adult population: the Beaver Dam Eye study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43:2566–2571. [PubMed: 12147586.

65. Guzowski M, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Five-year refractive changes in an older population: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2003; 110:1364–1370. [PubMed: 12867393].

66. Wu SY, Yoo YJ, Nemesure B, et al. Nine-year refractive changes in the Barbados Eye Studies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46:4032–4039. [PubMed: 16249477].

67. Negrel AD, Maul E, Pokharel GP, et al. Refractive Error Study in Children: sampling and measurement methods for a multi-country survey. Am J Ophthalmol. 2000; 129:421–426. [PubMed: 10764848].

68. Pokharel GP, Negrel AD, Munoz SR, et al. Refractive Error Study in Children: results from Mechi Zone, Nepal. Am J Ophthalmol. 2000; 129:436–444. [PubMed: 10764850].

69. Murthy GV, Gupta SK, Ellwein LB, et al. Refractive error in children in an urban population in New Delhi. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43:623–631. [PubMed: 11867576].

70. Dandona R, Dandona L, Srinivas M, et al. Refractive error in children in a rural population in India. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43:615–622. [PubMed: 11867575].

71. Zhao J, Pan X, Sui R, et al. Refractive Error Study in Children: results from Shunyi District, China. Am J Ophthalmol. 2000; 129:427–435. [PubMed: 10764849].

72. Naidoo KS, Raghunandan A, Mashige KP, et al. Refractive error and visual impairment in African children in South Africa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44:3764–3770. [PubMed: 12939289].

73. Maul E, Barroso S, Munoz SR, et al. Refractive Error Study in Children: results from La Florida, Chile. Am J Ophthalmol. 2000; 129:445–454. [PubMed: 10764851].

74. Goh PP, Abqariyah Y, Pokharel GP, et al. Refractive error and visual impairment in school-age children in Gombak District, Malaysia. Ophthalmology. 2005; 112:678–685. [PubMed: 15808262].

75. Gursoy H, Basmak H, Yaz Y, Colak E, Vision Screening in Children Entering School: Eskisehir, Turkey, Ophthalmic Epidemiology, 2013; 20(4): 232–238.

76. Saw SM, Hong RZ, Zhang MZ, et al. Near-work activity and myopia in rural and urban schoolchildren in China. J Ped Ophthalmol Strab. 2001; 38:149–155.

77. Czepita D, Mojsa A, Zejmo M, Prevalence of myopia and hyperopia among urban and rural schoolchildren in Poland. Annales Academiae Medicae Stetinensis. 2008; 54:17–21. [PubMed: 19127805].

78. Ip JM, Rose KA, Morgan IG, et al. Myopia and the urban environment: findings in a sample of 12year-old Australian school children. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49:3858–3863. [PubMed: 18469186].

79. Uzma N, Kumar BS, Khaja Mohinuddin Salar BM, et al. A comparative clinical survey of the prevalence of refractive errors and eye diseases in urban and rural school children. Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie. 2009; 44:328–333. [PubMed: 19491992].

80. Ip JM, Huynh SC, Robaei D, et al. Ethnic differences in refraction and ocular biometry in a population-based sample of 11–15-year-old Australian children. Eye (Lond). 2008; 22:649–656. [PubMed: 17277756].

81. Kleinstein RN, Jones LA, Hullett S, et al. Refractive error and ethnicity in children. Arch Ophthalmol. 2003; 121:1141–1147. [PubMed: 12912692].

82. Rudnicka AR, Owen CG, Nightingale CM, et al. Ethnic differences in the prevalence of myopia and ocular biometry in 10–11 year old children: the Child Heart And Health Study in England (CHASE). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010.

83. Ben-Simon GJ, Peiss M, Anis E, et al. Spectacle use and reduced unaided vision in third grade students: a comparative study in different educational settings. Clin Exp Optom: J Aus Optom Assoc. 2004; 87:175–179.

84. Zylbermann R, Landau D, Berson D, The influence of study habits on myopia in Jewish teenagers. J Ped Ophthalmol Strab. 1993; 30:319–322.

85. Matsumura H, Hirai H, Prevalence of myopia and refractive changes in students from 3 to 17 years of age. Surv Ophthalmol. 1999; 44 (Suppl 1):S109–115. [PubMed: 10548123].

86. Bar Dayan Y, Levin A, Morad Y, et al. The changing prevalence of myopia in young adults: a 13year series of population-based prevalence surveys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46:2760– 2765. [PubMed: 16043848].

87. Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL, 3rd. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971–1972 and 1999–2004. Arch Ophthalmol. 2009; 127:1632–1639. [PubMed: 20008719].

88. Wensor M, McCarty CA, Taylor HR, Prevalence and risk factors of myopia in Victoria, Australia. Arch Ophthalmol. 1999; 117:658–663. [PubMed: 10326965].

89. Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, et al. Education, socioeconomic status, and ocular dimensions in Chinese adults: the Tanjong Pagar Survey. Br J Ophthalmol. 2002; 86:963–968. [PubMed: 12185116].

90. Sperduto RD, Seigel D, Roberts J, et al. Prevalence of myopia in the United States. Arch Ophthalmol. 1983; 101:405–407. [PubMed: 6830491].

91. Au Eong KG, Tay TH, Lim MK, Education and myopia in 110,236 young Singaporean males. Singapore Med J. 1993; 34:489–492. [PubMed: 8153707].

92. Wang Q, Klein BE, Klein R, et al. Refractive status in the Beaver Dam Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994; 35:4344–4347. [PubMed: 8002254].

93. Katz J, Tielsch JM, Sommer A, Prevalence and risk factors for refractive errors in an adult inner city population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997; 38:334–340. [PubMed: 9040465].

94. Shimizu N, Nomura H, Ando F, et al. Refractive errors and factors associated with myopia in an adult Japanese population. Japan J Ophthalmol. 2003; 47:6–12. [PubMed: 12586171].

95. McBrien NA, Adams DW, A longitudinal investigation of adult-onset and adult-progression of myopia in an occupational group. Refractive and biometric findings. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997; 38:321–333. [PubMed: 9040464].

96. Simensen B, Thorud LO, Adult-onset myopia and occupation. Acta ophthalmologica. 1994; 72:469–471. [PubMed: 7825415].

97. Tokoro T, Effect of visual display terminal (VDT) work on myopia progression. Acta ophthalmologica Supplement. 1988; 185:172–174. [PubMed: 2853531].

98. Saw SM, Zhang MZ, Hong RZ, et al. Near-work activity, night-lights, and myopia in the Singapore-China study. Arch Ophthalmol. 2002; 120:620–627. [PubMed: 12003612].

99. Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, et al. Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43:3633–3640. [PubMed: 12454029].

100. 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. [PubMed: 18579757].

101. Saw SM, Nieto FJ, Katz J, et al. Factors related to the progression of myopia in Singaporean children. Optom Vis Sci. 2000; 77:549–554. [PubMed: 11100893].

102. Parssinen O, Hemminki E, Klemetti A, Effect of spectacle use and accommodation on myopic progression: final results of a three-year randomised clinical trial among schoolchildren. Br J Ophthalmol. 1989; 73:547–551. [PubMed: 2667638].

103. Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, et al. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48:3524–3532. [PubMed: 17652719].

104. Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. Ophthalmology. 2008; 115:1279–1285. [PubMed: 18294691].

105. Dirani M, Tong L, Gazzard G, et al. Outdoor activity and myopia in Singapore teenage children. Br J Ophthalmol. 2009; 93:997–1000. [PubMed: 19211608].

106. Fulk GW, Cyert LA, Parker DA. Seasonal variation in myopia progression and ocular elongation. Optom Vis Sci. 2002;79:46–51.

107. Mutti DO, Marks AR. Blood levels of vitamin D in teens and young adults with myopia. Optom Vis Sci. In press 2011 Mar;88(3):377-82.

108. Zhai F, Wang H, Du S, et al. Lifespan nutrition and changing socio-economic conditions in China. Asia Pac J Clin Nutr. 2007; 16(suppl 1):374–382.

109. Lee MS, Li HL, Hung TH, et al. Vitamin D intake and its food sources in Taiwanese. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17:397–407.

110. Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, et al. Genes and environment in refractive error: the twin eye study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42:1232–1236. [PubMed: 11328732].

111. Dirani M, Chamberlain M, Shekar SN, et al. Heritability of refractive error and ocular biometrics: the Genes in Myopia (GEM) twin study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47:4756–4761. [PubMed: 17065484].

112. Lyhne N, Sjolie AK, Kyvik KO, et al. The importance of genes and environment for ocular refraction and its determiners: a population based study among 20–45 year old twins. Br J Ophthalmol. 2001; 85:1470–1476. [PubMed: 11734523].

113. Teikari JM, O'Donnell J, Kaprio J, et al. Impact of heredity in myopia. Hum Hered. 1991; 41:151–156. [PubMed: 1937488].

114. Wojciechowski R, Congdon N, Bowie H, et al. Heritability of refractive error and familial aggregation of myopia in an elderly American population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46:1588–1592. [PubMed: 15851555].

115. Peet JA, Cotch MF, Wojciechowski R, et al. Heritability and familial aggregation of refractive error in the Old Order Amish. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48:4002–4006. [PubMed: 17724179].

116. Klein AP, Suktitipat B, Duggal P, et al. Heritability analysis of spherical equivalent, axial length, corneal curvature, and anterior chamber depth in the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol. 2009; 127:649–655. [PubMed: 19433716].

117. Guggenheim JA, Pong-Wong R, Haley CS, et al. Correlations in refractive errors between siblings in the Singapore Cohort Study of Risk factors for Myopia. Br J Ophthalmol. 2007; 91:781–784. [PubMed: 17135339].

118. Fotouhi A, Etemadi A, Hashemi H, et al. Familial aggregation of myopia in the Tehran eye study: estimation of the sibling and parent offspring recurrence risk ratios. Br J Ophthalmol. 2007; 91:1440–1444. [PubMed: 17494955].

119. Wojciechowski R, Congdon N, Bowie H, et al. Familial aggregation of hyperopia in an elderly population of siblings in. Ophthalmology. 2005; 112:78–83. [PubMed: 15629824].

120. Lee KE, Klein BE, Klein R, et al. Aggregation of refractive error and 5-year changes in refractive error among families in the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol. 2001; 119:1679–1685. [PubMed: 11709020].

121. Farbrother JE, Kirov G, Owen MJ, et al. Family aggregation of high myopia: estimation of the sibling recurrence risk ratio. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45:2873–2878. [PubMed: 15326097].

122. Zadnik K, Satariano WA, Mutti DO, et al. The effect of parental history of myopia on children's eye size. J Am Med Assoc. 1994; 271:1323–1327.

123. Saw SM, Hong CY, Chia KS, et al. Nearwork and myopia in young children. Lancet. 2001; 357:390. [PubMed: 11211020].

124. Goss DA, Jackson TW, Clinical findings before the onset of myopia in youth: 4. Parental history of myopia. Optom Vis Sci. 1996; 73:279–282. [PubMed: 8728496].

125. Wu MM, Edwards MH, The effect of having myopic parents: an analysis of myopia in three generations. Optom Vis Sci. 1999; 76:387–392. [PubMed: 10416933].

126. Klein AP, Duggal P, Lee KE, et al. Support for polygenic influences on ocular refractive error. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46:442–446. [PubMed: 15671267].

127. Ashton GC, Segregation analysis of ocular refraction and myopia. Hum Heredity. 1985; 35:232– 239. [PubMed: 4029963].

128. Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, et al. Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria. American journal of medical genetics Part A. 2005; 138A:199–207. [PubMed: 16152640].

129. Metlapally R, Li YJ, Tran-Viet KN, et al. COL1A1 and COL2A1 genes and myopia susceptibility: evidence of association and suggestive linkage to the COL2A1 locus. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50:4080–4086. [PubMed: 19387081].

130. Mutti DO, Cooper ME, O'Brien S, et al. Candidate gene and locus analysis of myopia. Mol Vis. 2007; 13:1012–1019. [PubMed: 17653045].

131. Young TL, Ronan SM, Drahozal LA, et al. Evidence that a locus for familial high myopia maps to chromosome 18p. Am J Hum Genet. 1998; 63:109–119. [PubMed: 9634508].

132. Schwartz M, Haim M, Skarsholm D. X-linked myopia: Bornholm eye disease. Linkage to DNA markers on the distal part of Xq. Clin Genet. 1990; 38:281–286. [PubMed: 1980096].

133. Farbrother JE, Kirov G, Owen MJ, et al. Linkage analysis of the genetic loci for high myopia on 18p, 12q, and 17q in 51 U.K. families. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45:2879–2885. [PubMed: 15326098].

134. Wojciechowski R, Stambolian D, Ciner E, et al. Genomewide linkage scans for ocular refraction and meta-analysis of four populations in the Myopia Family Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50:2024–2032. [PubMed: 19151385].

135. Zhang Q, Guo X, Xiao X, et al. A new locus for autosomal dominant high myopia maps to 4q22q27 between D4S1578 and D4S1612. Mol Vis. 2005; 11:554–560. [PubMed: 16052171].

136. Hammond CJ, Andrew T, Mak YT, et al. A susceptibility locus for myopia in the normal population is linked to the PAX6 gene region on chromosome 11: a genomewide scan of dizygotic twins. Am J Hum Genet. 2004; 75:294–304. [PubMed: 15307048].

137. Paget S, Julia S, Vitezica ZG, et al. Linkage analysis of high myopia susceptibility locus in 26 families. Mol Vis. 2008; 14:2566–2574. [PubMed: 19122830].

138. Bartsocas CS, Kastrantas AD. X-linked form of myopia. Hum Hered. 1981; 31:199–200. [PubMed: 7262894].

139. Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, et al. Hereditary Progressive Arthro-Ophthalmopathy. Mayo Clin Proc. 1965; 40:433–455. [PubMed: 14299791].

140. Klein AP, Duggal P, Lee KE, et al. Confirmation of linkage to ocular refraction on chromosome 22q and identification of a novel linkage region on 1q. Arch Ophthalmol. 2007; 125:80–85. [PubMed: 17210856].

141. Wojciechowski R, Bailey-Wilson JE, Stambolian D. Fine-mapping of candidate region in Amish and Ashkenazi families confirms linkage of refractive error to a QTL on 1p34-p36. Mol Vis. 2009; 15:1398–1406. [PubMed: 19626131].

142. Li YJ, Guggenheim JA, Bulusu A, et al. An international collaborative family-based wholegenome linkage scan for high-grade myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50:3116–3127. [PubMed: 19324860].

143. Ciner E, Ibay G, Wojciechowski R, et al. Genome-wide scan of African-American and white families for linkage to myopia. Am J Ophthalmol. 2009; 147:512–517. e512. [PubMed: 19026404].

144. Ciner E, Wojciechowski R, Ibay G, et al. Genomewide scan of ocular refraction in AfricanAmerican families shows significant linkage to chromosome 7p15. Genet Epidemiol. 2008; 32:454–463. [PubMed: 18293391].

145. Stambolian D, Ibay G, Reider L, et al. Genomewide linkage scan for myopia susceptibility loci among Ashkenazi Jewish families shows evidence of linkage on chromosome 22q12. Am J Hum Genet. 2004; 75:448–459. [PubMed: 15273935].

146. Wojciechowski R, Moy C, Ciner E, et al. Genomewide scan in Ashkenazi Jewish families demonstrates evidence of linkage of ocular refraction to a QTL on chromosome 1p36. Hum Genet. 2006; 119:389–399. [PubMed: 16501916].

147. Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. The TGFbeta1 gene codon 10 polymorphism contributes to the genetic. Mol Vis. 2006; 12:698–703. [PubMed: 16807529].

148. Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. Sclera-related gene polymorphisms in high myopia. Mol Vis. 2009; 15:1655–1663. [PubMed: 19710942].

149. Lam DS, Lee WS, Leung YF, et al. TGFbeta-induced factor: a candidate gene for high myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44:1012–1015. [PubMed: 12601022].

150. Veerappan S, Pertile KK, Islam AF, et al. Role of the hepatocyte growth factor gene in refractive error. Ophthalmology. 2010; 117:239–245. e231–232. [PubMed: 20005573].

151. Yanovitch T, Li YJ, Metlapally R, et al. Hepatocyte growth factor and myopia:genetic association analyses in a Caucasian population. Mol Vis. 2009; 15:1028–1035. [PubMed: 19471602].

152. Han W, Yap MK, Wang J, et al. Family-based association analysis of hepatocyte growth factor (HGF) gene. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47:2291–2299. [PubMed: 16723436].

153. Khor CC, Grignani R, Ng DP, et al. cMET and refractive error progression in children. Ophthalmology. 2009; 116:1469–1474. 1474.e1461. [PubMed: 19500853].

154. Khor CC, Fan Q, Goh L, et al. Support for TGFB1 as a susceptibility gene for high myopia in individuals of chinese descent. Arch Ophthalmol. 2010; 128:1081–1084. [PubMed: 20697017].

155. Metlapally R, Ki CS, Li YJ, et al. Genetic association of insulin-like growth factor-1 polymorphisms with high-grade myopia in an international family cohort. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51:4476–4479. [PubMed: 20435602].

156. Hall NF, Gale CR, Ye S, et al. Myopia and polymorphisms in genes for matrix metalloproteinases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50:2632–2636. [PubMed: 19279308].

157. Wojciechowski R, Bailey-Wilson JE, Stambolian D. Association of Matrix Metalloproteinase Gene Polymorphisms with Refractive Error in Amish and Ashkenazi families. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010.

158. Chen ZT, Wang IJ, Shih YF, et al. The association of haplotype at the lumican gene with high myopia susceptibility in Taiwanese patients. Ophthalmology. 2009; 116:1920–1927. [PubMed: 19616852].

159. Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. The association between lumican gene polymorphisms and high myopia. Eye (Lond). 2010; 24:1093–1101. [PubMed: 20010793].

160. Wang IJ, Chiang TH, Shih YF, et al. The association of single nucleotide polymorphisms in the 5′-regulatory region of the lumican gene with susceptibility to high myopia in Taiwan. Mol Vis. 2006; 12:852–857. [PubMed: 16902402].

161. Norton TT, Miller EJ. Collagen and protein levels in sclera during normal development, induced myopia, and recovery in tree shrews. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995; 36:S760.

162. Zorn N, Hernandez MR, Norton TT, et al. Collagen gene expression in the developing tree shrew sclera. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992; 33:S1053.

163. Keeley FW, Morin JD, Vesely S. Characterization of collagen from normal human sclera. Exp Eye Res. 1984;39:533–542.

164. Somerville RP, Oblander SA, Apte SS. Matrix metalloproteinases: old dogs with new tricks. Genome Biol. 2003; 4:216. [PubMed: 12801404].

165. Andrew T, Maniatis N, Carbonaro F, et al. Identification and replication of three novel myopia common susceptibility. PLoS Genet. 2008; 4:e1000220. [PubMed: 18846214].

166. Hysi PG, Young TL, Mackey DA, et al. A genome-wide association study for myopia and refractive error identifies a susceptibility locus at 15q25. Nature genetics. 2010; 42:902–905. [PubMed: 20835236].

167. Solouki AM, Verhoeven VJ, van Duijn CM, et al. A genome-wide association study identifies a susceptibility locus for refractive errors and myopia at 15q14. Nature genetics. 2010; 42:897– 901. [PubMed: 20835239].

168. Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, et al. A genome-wide association analysis identified a novel susceptible locus for pathological myopia at 11q24.1. PLoS Genet. 2009; 5:e1000660. [PubMed: 19779542].

169. Williams PA, Piechota M, vonRuhland C, Taylor E, Morgan JE, Votruba M. Opa1 is essential for retinal ganglion cell synaptic architecture and connectivity. 2012;135(Pt2):493-505.

170. Williams PA, Morgan JE, Votruba M. Opa1 deficiency in a mouse model of dominant optic atrophy leads to retinal ganglion cell dendropathy. 2010;133(10):2942-2951.

171. Cipolat S, Martins de Brito O, Dal Zilio B, Scorrano L. OPA1 requires mitofusin 1 to promote mitochondrial fusion. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(45):15927-15932.

172. Davies V, Votruba M. Focus on molecules: the OPA1 protein. Exp Eye Res. 2006;83(5):1003-1004.

173. Mattingly RR, Macara IG. Phosphorylation-dependent activation of the Ras-GRF/CDC25Mm exchange factor by muscarinic receptors and G-protein beta gamma subunits. Nature. 1996; 382:268–272. [PubMed: 8717044].

174. Tonini R, Mancinelli E, Balestrini M, et al. Expression of Ras-GRF in the SK-N-BE neuroblastoma accelerates retinoic-acid-induced neuronal differentiation and increases the functional expression of the IRK1 potassium channel. Eur J Neurosci. 1999; 11:959–966. [PubMed: 10103089].

175. Tigges M, Iuvone PM, Fernandes A, et al. Effects of muscarinic cholinergic receptor antagonists on postnatal eye growth of rhesus monkeys. Optom Vis Sci. 1999; 76:397–407. [PubMed: 10416935].

176. McBrien NA, Moghaddam HO, Reeder AP. Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a nonaccommodative mechanism. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993; 34:205– 215. [PubMed: 8425826].

177. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. Ophthalmology. 2006; 113:2285–2291. [PubMed: 16996612].

178. Tan DT, Lam DS, Chua WH, et al. One-year multicenter, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. Ophthalmology. 2005; 112:84–91. [PubMed: 15629825].

179. Siatkowski RM, Cotter S, Miller JM, et al. 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; 122:1667–1674. [PubMed: 15534128]

180. Lin HJ, Wan L, Tsai Y, et al. Muscarinic acetylcholine receptor 1 gene polymorphisms associated with high myopia. Mol Vis. 2009; 15:1774–1780. [PubMed: 19753311].

181. McFadden SA, Howlett MH, Mertz JR. Retinoic acid signals the direction of ocular elongation in the guinea pig eye. Vision Res. 2004; 44:643–653. [PubMed: 14751549].

182. Mertz JR, Wallman J. Choroidal retinoic acid synthesis: a possible mediator between refractive error and compensatory eye growth. Exp Eye Res. 2000; 70:519–527. [PubMed: 10866000].

183. Nie D, Ishikawa Y, Yoshimori T, et al. Retinoic acid treatment elevates matrix metalloproteinase-2 protein and mRNA levels in avian growth plate chondrocyte cultures. J Cell Biochem. 1998; 68:90–99. [PubMed: 9407317].

184. Deans MR, Volgyi B, Goodenough DA, et al. Connexin36 is essential for transmission of rodmediated visual signals in the mammalian retina. Neuron. 2002; 36:703–712. [PubMed: 12441058].

185. Kihara AH, Paschon V, Cardoso CM, et al. Connexin36, an essential element in the rod pathway, is highly expressed in the essentially rodless retina of Gallus gallus. J Comparative Neurol. 2009; 512:651–663.

186. Metlapally R, Michaelides M, Bulusu A, et al. Evaluation of the X-linked high-grade myopia locus (MYP1) with cone dysfunction and color vision deficiencies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50:1552–1558. [PubMed: 19098318].

187. Michaelides M, Johnson S, Bradshaw K, et al. X-linked cone dysfunction syndrome with myopia and protanopia. Ophthalmology. 2005; 112:1448–1454. [PubMed: 15953640].

188. Young TL, Deeb SS, Ronan SM, et al. X-linked high myopia associated with cone dysfunction. Arch Ophthalmol. 2004; 122:897–908. [PubMed: 15197065].

189. Jacobi FK, Andreasson S, Langrova H, et al. Phenotypic expression of the complete type of Xlinked congenital stationary night blindness in patients with different mutations in the NYX gene. Graefe's Archive Clinical Exp Ophthalmol = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2002; 240:822–828.

190. Sui R, Li F, Zhao J, et al. Clinical and genetic characterization of a Chinese family with CSNB1. Advances in experimental medicine and biology. 2008; 613:245–252. [PubMed: 18188951].

191. Zhang Q, Xiao X, Li S, et al. Mutations in NYX of individuals with high myopia, but without night blindness. Mol Vis. 2007; 13:330–336. [PubMed: 17392683].

192. Mutti DO, Cooper ME, Dragan E, Jones-Jordan LA, Bailey MD, Marazita ML, Murray JC, Zadnik K; CLEERE Study Group. Vitamin D receptor (VDR) and group-specific component (GC, vitamin D-binding protein) polymorphisms in myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jun 1;52(6):3818-24.

193. Zou YC, Lei JH, Wang Y, Xu S. Correlation between polymorphisms in the MFN1 gene and myopia in Chinese population. Int J Ophthalmol. 2015 Dec 18;8(6):1126-30.

194. Cakmak AI, Basmak H, Gursoy H, Ozkurt M, Yildirim N, Erkasap N, Bilgec MD, Tuncel N, Colak E. Vasoactive intestinal peptide, a promising agent for myopia? Int J Ophthalmol. 2017 Feb 18;10(2):211-216.

195. Wildsoet CF. Active emmetropization--evidence for its existence and ramifications for clinical practice. Ophthalmic Physiol Opt. 1997 Jul;17(4):279-90.

196. Cho P, Cheung SW. Protective Role of Orthokeratology in Reducing Risk of Rapid Axial Elongation: A Reanalysis of Data From the ROMIO and TO-SEE Studies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 Mar 1;58(3):1411-1416.

197. Leo SW. Current approaches to myopia control. Curr. Opin. Ophthalmol. 2017 May;28(3):267-275.

198. Lin Z, Vasudevan B, Mao GY, Ciuffreda KJ, Jhanji V, Li XX, Zhou HJ, Wang NL, Liang YB. The influence of near work on myopic refractive change in urban students in Beijing: a three-year follow-up report. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016 Nov;254(11):2247-2255.

199. Guo L, Yang J, Mai J, Du X, Guo Y, Li P, Yue Y, Tang D, Lu C, Zhang WH. Prevalence and associated factors of myopia among primary and middle school-aged students: a school-based study in Guangzhou. Eye (Lond). 2016 Jun;30(6):796-804.

200. Öner V, Bulut A, Oruç Y, Özgür G. Influence of indoor and outdoor activities on progression of myopia during puberty. Int Ophthalmol. 2016 Feb;36(1):121-5.

201. Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T, Zang J, Zou H, Zhu J, Lv M, He X, Xu X. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review. Acta Ophthalmol. 2017 Sep;95(6):551-566.

202. Lin Z, Vasudevan B, Jhanji V, Mao GY, Gao TY, Wang FH, Rong SS, Ciuffreda KJ, Liang YB. Near work, outdoor activity, and their association with refractive error. Optom Vis Sci. 2014 Apr;91(4):376-82.

203. Guo Y, Liu LJ, Xu L, Lv YY, Tang P, Feng Y, Meng M, Jonas JB. Outdoor activity and amyopia among primary students in rural and urban regions of Beijing. Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):277-83.

204. Tideman JW, Polling JR, Voortman T, Jaddoe VW, Uitterlinden AG, Hofman A, Vingerling JR, Franco OH, Klaver CC Low serum vitamin D is associated with axial length and risk of myopia in young children. Eur J Epidemiol. 2016 May;31(5):491-9.

205. Wu PC, Huang HM, Yu HJ, Fang PC, Chen CT. Epidemiology of myopia. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2016 Nov/Dec;5(6):386-393.

206. Meng B, Li SM, Zhan SY, Wang NL. Research advances in sclera-remodeling relevant gene polymorphisms related to myopia]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2016 Nov 11;52(11):876-880.

207. Rose Y. Reins, Alison M. McDermott. Vitamin D: Implications for Ocular Disease and Therapeutic Potential. Exp Eye Res. 2015 May; 134: 101–110.

208. Annamaneni S, Bindu CH, Reddy KP, Vishnupriya S. Association of vitamin D receptor gene start codon (Fok1) polymorphism with high myopia. Oman J Ophthalmol. 2011 May; 4(2):57-62.

209. Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. Clin Genet. 2011 Apr;79(4):301-20.

210. Fondevila M, Børsting C, Phillips C, de la Puente M, Consortium EN, Carracedo A, Morling N, Lareu MV. Forensic SNP genotyping with SNaPshot: Technical considerations for the development and optimization of multiplexed SNP assays. Forensic Sci Rev. 2017 Jan;29(1):57-76.