

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Dovilė Simonavičiūtė

**TRUMPAREGYSTĖS PROGRESAVIMO
SĄSAJOS SU AKIES FUNKCINIAIS IR
MORFOLOGINIAIS POKYČIAIS BEI
GENETINIAIS ŽYMENIMIS, GYDANT
MAŽOS KONCENTRACIJOS ATROPINO
AKIŲ LAŠAIS**

Daktaro disertacija
Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

Kaunas, 2025

Disertacija rengta 2020–2024 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Akių ligų klinikoje.

Mokslinė vadovė

prof. dr. Reda Žemaitienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkė

prof. dr. Ingrida Janulevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Narės:

prof. dr. Rasa Ugenskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. dr. Alina Kuzminienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Janina Tutkuvienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Jarmila Heissigerova (Karolio universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija bus ginama viešajame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2025 m. liepos 17 d. 13 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Akių ligų klinikos prof. P. Avižonio auditorijoje.

Disertacijos gynimo vietos adresas: Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Dovilė Simonavičiūtė

**RELATIONSHIP BETWEEN MYOPIA
PROGRESSION WITH FUNCTIONAL
AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN
OCULAR PARAMETERS AND GENETIC
MARKERS DURING TREATMENT WITH
LOW-CONCENTRATION ATROPINE
EYE DROPS**

Doctoral Dissertation
Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

Kaunas, 2025

Dissertation has been prepared at the Department of Ophthalmology of the Faculty of Medicine of the Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2020–2024.

Scientific Supervisor

Prof. Dr. Reda Žemaitienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences:

Chairperson

Prof. Dr. Ingrida Janulevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. Dr. Rasa Ugenskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Assoc. Prof. Dr. Alina Kuzminienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Janina Tutkuvienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Jarmila Heissigerova (Charles University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences at 1 p.m. on the 17th of July 2025, in the Prof. P. Avižonis Auditorium of Department of Ophthalmology of Lithuanian University of Health Sciences.

Address: Eiveniu 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania.

TURINYS

SANTRUMPOS	7
ĮVADAS	8
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	10
1.1. Darbo tikslas.....	10
1.2. Uždaviniai	10
1.3. Darbo mokslinis naujumas	10
1.4. Darbo praktinė reikšmė	11
1.5. Autorės indėlis.....	11
2. LITERATŪROS APŽVALGA	13
2.1. Trumparegystės apibrėžimas ir klasifikacija	13
2.2. Trumparegystės epidemiologija	14
2.3. Emetropizacija.....	14
2.4. Tinklainės fiziologija.....	15
2.5. Trumparegystės etiologija	17
2.6. Trumparegystės rizikos veiksniai	19
2.7. <i>COL1A1</i> (rs2075555, rs2269336, rs1107946).....	23
2.8. <i>APLP2</i> (rs7127037).....	24
2.9. Trumparegystės progresavimo kontrolės metodai.....	26
2.9.1. Atropino akių lašai.....	27
2.9.2. Atropino veikimo mechanizmas kontroliuojant trumparegystės progresavimą	28
2.9.3. Atropino akių lašų tyrimai	30
2.9.4. Atropino akių lašai ir gyslainė.....	36
2.9.5. Atropino akių lašų nepageidaujamas poveikis.....	37
2.10. Literatūros apžvalgos santrauka	38
3. TYRIMO METODAI.....	40
3.1. Bioetikos komiteto leidimas	40
3.2. Tyrimo imties tūris	40
3.3. Įtraukimo į tyrimą kriterijai oftalmologiniam tyrimui	40
3.4. Įtraukimo į tyrimą kriterijai genetiniam tyrimui	42
3.5. Tiriamųjų grupių charakteristika	42
3.6. Tyrimo atlikimo eiga	45
3.7. Anketiniai duomenys.....	45
3.8. Oftalmologinis tyrimas.....	45
3.8.1. Regos aštrumo vertinimas	46
3.8.2. Refrakcijos vertinimas cikloplegijoje.....	46
3.8.3. Intraokulinio spaudimo matavimas	47
3.8.4. Akių biometrija	47
3.8.5. Akių biomikroskopija ir oftalmoskopija.....	47
3.8.6. Akių optinė koherentinė tomografija.....	47
3.9. Genų vieno nukleotido variantų tyrimas	48
3.10. Statistinė duomenų analizė.....	51

4. REZULTATAI.....	53
4.1. Tiriamųjų grupių charakteristikos ir oftalmologinio tyrimo rodikliai	53
4.2. Akies biometrinio parametrų pokyčiai 1 metų laikotarpiu	58
4.2.1. Akies ašies ilgio ir sferinio ekvivalento pokyčiai 1 metų laikotarpiu.....	58
4.2.2. Priekinės kameros gylio, lęšiuko storio, ragenos storio centre, keratometrijos ir intraokulinio spaudimo pokyčiai 1 metų laikotarpiu	59
4.2.3. Gyslainės storio pokyčiai 1 metų laikotarpiu	60
4.3. Regos sutrikimų ir skundų dėl akių diskomforto sąsajos su ilgalaikiu mažos koncentracijos atropino akių lašų vartojimu.....	62
4.4. Genų vieno nukleotido variantų sąsajos su trumparegyste	65
4.5. Genų vieno nukleotido variantų sąsajos su sferinio ekvivalento ir akies ašies ilgio pokyčiais trumparegių vaikų grupėje	69
4.5.1. Genų vieno nukleotido variantų sąsajos su sferinio ekvivalento pokyčiu.....	69
4.5.2. Genų vieno nukleotido variantų sąsajos su akies ašies ilgio pokyčiu	76
4.6. Sąsajos tarp pradinio gyslainės storio ir gyslainės storio pokyčių bei pradinio sferinio ekvivalento, pradinio akies ašies ilgio ir jų pokyčių	82
4.7. Gyvensenos ypatumų vertinimas.....	85
4.8. Sferinio ekvivalento bei akies ašies ilgio ir jų pokyčių 1 metų laikotarpiu sąsajos su gyvensenos ypatumais ir antropometriniais rodikliais	85
5. REZULTATŲ APTARIMAS	92
IŠVADOS.....	102
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	103
SUMMARY	104
LITERATŪROS SĄRAŠAS	132
PUBLIKACIJŲ, KURIOSE SKELBIAMI SVARBIAUSI TYRIMŲ REZULTATAI, SĄRAŠAS.....	150
PRIEDAI.....	152
CURRICULUM VITAE	156
PADĖKA.....	157

SANTRUMPOS

AI	– ašies ilgis
AIK	– Akaike informacinis kriterijus (angl. <i>Akaike information criterion</i>)
AUC	– plotas po kreive (angl. <i>area under curve</i>)
D	– dioptrija
DNR	– deoksiribonukleorūgštis
ETDRS	– ankstyvo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas (angl. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>)
GS	– gyslainės storis
HVE	– Hardžio–Veinbergo dėsnis (angl. <i>Hardy–Weinberg equilibrium</i>)
IOS	– intraokulinis spaudimas
KMI	– kūno masės indeksas
K1	– plokščiasis keratometrijos meridianas
K2	– stačiasis keratometrijos meridianas
n	– atvejų skaičius
OKT	– optinė koherentinė tomografija
PI	– pasikliautinasis intervalas
PKG	– priekinės kameros gylis
plg.	– palyginti
SE	– sferinis ekvivalentas
SN	– standartinis nuokrypis
ŠS	– šansų santykis
TL–PGR	– tikro laiko polimerazės grandininė reakcija
Val.	– valanda
VNV	– vieno nukleotido variantas

IVADAS

Trumparegystė, arba miopija, yra greičiausiai plintanti refrakcijos yda, kuri per pastaruosius dešimtmečius tapo reikšminga visuomenės sveikatos problema. Remiantis epidemiologinių tyrimų duomenimis, trumparegystės paplitimas pasaulyje per pastaruosius dešimtmečius labai padidėjo – nuo 1,41 mlrd. atvejų 2000 m. iki 2,62 mlrd. 2020 m. Prognozuojama, kad iki 2050 m. apie pusė pasaulio gyventojų bus trumparegiai [1]. Didžiausias trumparegystės paplitimas stebimas Rytų ir Pietryčių Azijoje, kur net 80–90 proc. vidurinių mokyklos moksleivių yra trumparegiai [2]. Vakarų šalyse šis rodiklis yra mažesnis – apie 30 proc. 2024 m. atliktos metaanalizės duomenimis, nustatytas trumparegystės paplitimas pasaulyje yra beveik 31 proc. [2]. Didėjantis trumparegystės paplitimas pabrėžia būtinybę gilinti žinias apie šios ligos etiologiją, rizikos veiksnius ir progresavimo kontrolės metodus.

Trumparegystė – daugiaveiksnė liga, kurią lemia aplinkos, gyvensenos ir genetinių veiksnių sąveika. Svarbu paminėti, kad trumparegystė yra tinklainės plyšio, tinklainės atšokos, miopinės geltonosios dėmės degeneracijos, geltonosios dėmės išsisluoksniavimo (angl. *foveoschisis*), ankstyvos glaukomos ir kataraktos rizikos veiksnys [3]. Šių ligų tikimybė didėja progresuojant trumparegystei, o šios akių būklės gali sukelti negrįžtamą regos praradimą [3]. Dauguma šių komplikacijų atsiranda sulaukus vyresnio amžiaus, tačiau trumparegystė dažniausiai išsivysto ir progresuoja mokyklinio amžiaus vaikams, todėl ankstyvas jos valdymas yra itin svarbus [4].

Šiuo metu trumparegystės progresavimo kontrolei naudojamos farmakologinės priemonės, specialūs kontaktiniai lęšiai ar akiniai bei kartotinė raudonos šviesos terapija [5, 6]. Iš šių metodų atropinas, muskarininių receptorių antagonistas, yra plačiausiai pasaulyje vartojama farmakologinė priemonė trumparegystės progresavimui stabdyti [7–10]. Tačiau kol kas atropino veikimo taikiniai ir mechanizmas, optimali lašų koncentracija ir gydymo režimas, siekiant lėtinti trumparegystės progresavimą, nėra visiškai aiškūs ir išlieka mokslinių tyrimų objektas [7–10]. Yra žinoma, kad didesnės atropino akių lašų koncentracijos (pavyzdžiui, 0,5–1,0 proc.) užtikrina geresnę trumparegystės progresavimo kontrolę, tačiau jos dažniau sukelia šalutinius poveikius. Taip pat nutraukus gydymą stebimas ryškus atšokimo (angl. *rebound*) fenomenas – trumparegystė progresuoja greičiau nei įprastai [11–14]. Todėl šiuo metu didžiausias susidomėjimas – mažos koncentracijos atropino akių lašų (0,01–0,05 proc.) veiksmingumo ir saugumo nustatymu [15–17]. Atropino akių lašų gydymasis poveikis trumparegiams vaikams gali būti skirtingas, o veiksniai, kurie padėtų prognozuoti ar keisti atropino lašų veikimą, nėra ži-

nomi [18]. Todėl kompleksiniai tyrimai, visapusiškai nagrinėjantys su trumparegystės progresavimu susijusius veiksnius, yra labai svarbūs.

Šiame tyrime analizuojami trumparegių vaikų akių funkciniai ir morfolginiai pokyčiai 1 metų laikotarpiu, vartojant 0,01 proc. ar 0,03 proc. atropino akių lašus, ir jų sąsajos su gyvensenos ypatumais. Taip pat vertinamas genetinių žymenų, *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) ir *APLP2* (rs7127037), sąsajos su trumparegyste. *COL1A1* (angl. *collagen type I alpha 1*) yra genas, koduojantis pirmojo tipo kolageno alfa grandinę, kuri yra pagrindinė jungiamojo audinio struktūrinė dalis. Nustatyta, kad esant trumparegystei sumažėja I tipo kolageno kaupimasis odenoje [19, 20]. *APLP2* (angl. *amyloid precursor like protein 2*) – genas, koduojantis APLP2 baltymą, kuris yra svarbus refrakcijos vystymuisi [21].

Tikimasi, kad šio darbo rezultatai papildys mokslo žinias ir prisidės prie klinikinių gairių tobulinimo, siekiant stabdyti trumparegystės progresavimą.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

1.1. Darbo tikslas

Tyrimo tikslas – nustatyti trumparegystės progresavimo sąsajas su akies funkciniais ir morfologiniais pokyčiais bei genetiniais žymenimis, gydant mažos koncentracijos atropino akių lašais.

1.2. Uždaviniai

1. Įvertinti ir palyginti trumparegių vaikų akių klinikinę refrakciją ir morfologinius parametrus bei jų pokyčius 1 metų laikotarpiu, gydant mažos koncentracijos (0,01 proc. arba 0,03 proc.) atropino akių lašais.
2. Nustatyti trumparegių vaikų regos sutrikimų ir skundų dėl akių diskomforto sąsajas su ilgalaikiu mažos koncentracijos (0,01 proc. arba 0,03 proc.) atropino akių lašų vartojimu 1 metų laikotarpiu.
3. Nustatyti akių ligomis nesergantiems ir trumparegiams vaikams vieno nukleotido variantus *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) ir *APLP2* (rs7127037) bei įvertinti jų sąsajas su trumparegystės atsiradimu ir progresavimu.
4. Nustatyti trumparegių vaikų akių klinikinės refrakcijos ir morfologinių akių parametrų bei jų pokyčių sąsajas su gyvenamosios veiksniais, gydant mažos koncentracijos (0,01 proc. arba 0,03 proc.) atropino akių lašais.

1.3. Darbo mokslinis naujumas

- Pirmą kartą Lietuvoje atliktas perspektyvusis tyrimas, kurio metu 1 metų stebėti trumparegiai vaikai, gydomi mažos koncentracijos atropino akių lašais.
- Pradiniai tyrimai, vertinantys atropino akių lašų veiksmingumą trumparegystės progresavimo kontrolei, buvo atlikti Azijos šalyse. Pastaruoju metu šie tyrimai vykdomi ir Europoje. Skirtingų populiacijų genetiniai, etniniai bei aplinkos veiksniai gali lemti ir skirtingus gydymo rezultatus. Dėl šios priežasties kitose šalyse gauti duomenys ne visuomet gali būti tiesiogiai pritaikomi būtent Baltijos šalių gyventojams, todėl yra svarbu atlikti naujus tyrimus.
- Šiuo metu trūksta aiškių duomenų apie skirtingose populiacijose nustatomus nepageidaujamus reiškinius, kurie gali lemti gydymo nutraukimą. Šiame moksliniame tyrime pasirinkome analizuoti prieštaringai vertinamos 0,01 proc. ir mūsų duomenimis, iki šiol anksčiau netirtos 0,03 proc. koncentracijos veiksmingumą ir nepageidaujamą poveikį.

- Šiame darbe vertinami gretutiniai veiksniai, galintys turėti įtakos atropino akių lašų poveikiui, nes nėra aišku, kodėl nustatomas atropino lašų veiksmingumas skirtingose populiacijose yra toks nevienodas. Šis tyrimas – pirmasis Lietuvoje atliktas trumparegystės progresavimo kontrolės tyrimas. Jame kompleksiskai analizuojamos tos pačios pacientų grupės trumparegystės gydymo atropino akių lašais sąsajos su gyvensenos veiksniais ir genetiniais žymenimis (*COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) ir *APLP2* (rs7127037)).

1.4. Darbo praktinė reikšmė

- Šiame moksliniame tyrime vertinamas mažos koncentracijos atropino akių lašų poveikis trumparegystės eigai bei galimų nepageidaujamų reakcijų atsiradimas Lietuvos vaikų populiacijoje. Pagrindinis trumparegystės progresavimo kontrolės tikslas – sumažinti didelio laipsnio trumparegystės išsivystymo riziką, nes ji didina regai grėsmingų komplikacijų tikimybę vyresnio amžiaus žmonėms. Šių ligų profilaktika vaikystėje, mažinant būsimos trumparegystės laipsnį, yra be galo reikšminga siekiant išsaugoti regos funkciją bei užtikrinti geresnę regos funkcijos lemiamą gyvenimo kokybę.
- Iki šiol nėra galutinai nustatyta, kokia atropino akių lašų koncentracija užtikrina optimalų gydymo veiksmingumą ir mažiausią nepageidaujamų reakcijų riziką. Šis tyrimas suteikia įžvalgų apie 0,01 proc. ir iki šiol netirtos 0,03 proc. atropino akių lašų koncentracijos veiksmingumą bei toleravimą, skiriant šiuos lašus vartoti trumparegiams vaikams. Remiantis šio tyrimo rezultatais, bus galima tiksliau vertinti gydymo atropino akių lašais veiksmingumą klinikinėje praktikoje ir padėti gydytojams praktikams skirti optimaliausią trumparegystės progresavimo kontrolės gydymą.
- Tyrimo rezultatai ne tik papildo esamą tarptautinę mokslo literatūrą, bet ir prisideda prie klinikinių gairių formavimo, siekiant stabdyti trumparegystės progresavimą.

1.5. Autorės indėlis

Autorė parengė dokumentus, reikalingus bioetikos leidimui gauti. Autorė atliko išsamią ir sistemingą mokslo literatūros analizę. Jos metu įvertintos aktualios problemos bei mokslo bazės spragos, kurias siekta papildyti atliktu moksliniu darbu. Autorė parengė ir pateikė prašymus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Mokslo fondui, siekdama gauti finansavimą moksliniams tyrimams finansuoti. LSMU Mokslo fondas patvirtino prašy-

mus ir buvo gautas finansavimas, kuris vėliau tikslingai ir sėkmingai buvo panaudotas genetiniams tyrimams atlikti. Autorė surinko seilių ėminius, reikalingus genetinei analizei. Bendradarbiaudama su LSMU Neuromokslų instituto Oftalmologijos laboratorijos mokslo darbuotojomis, autorė atliko dalies tiriamųjų deoksiribonukleorūgšties (DNR) išskyrimą ir genų variantų nustatymą. Be to, autorė atliko išsamų oftalmologinį akių tyrimą kiekvienam tiriamajam, įskaitant užpakalinio akių segmento optinės koherentinės tomografijos (OKT) tyrimą bei akių biometrijos tyrimą. Kiekvienam tiriamajam detalus akių tyrimas buvo atliekamas tris kartus per 1 metus. Autorė registravo ir sistemino duomenis, atliko statistinę duomenų analizę, interpretavo gautus rezultatus ir vertino jų reikšmingumą atsižvelgdama į tiriamą problematiką. Mokslinio darbo rezultatai buvo paskelbti dviejuose straipsniuose, kurie publikuoti leidiniuose, turinčiuose *Clarivate Analytics Web of Science* (*Ca WoS*) cituojamumo rodiklį. Tyrimo rezultatai pristatyti Lietuvos ir tarptautinėse mokslinėse konferencijose – taip prisidėta prie mokslo pažangos ir žinių sklaidos tiriamoje srityje.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Trumparegystės apibrėžimas ir klasifikacija

Trumparegystė yra labiausiai paplitusi refrakcijos yda, kurios paplitimas per pastaruosius dešimtmečius didėja [1, 2, 22]. Trumparegės akies optinės sistemos laužiamoji geba yra per didelė arba per ilga akies ašis, todėl tolimo objekto vaizdas susidaro prieš tinklainę [23]. Daugiau nei 95 proc. trumparegystės atvejų lemia per ilga akies ašis [23]. Trumparegystės klasifikacija pateikta 2.1.1 lentelėje.

Nekoreguota bei didelio laipsnio trumparegystė gali bloginti trumparegyste sergančių gyvenimo kokybę, mokymosi rezultatus ir riboti įsidarbinimo galimybes [24]. Didelio laipsnio trumparegystė didina regai grėsmingų komplikacijų, pavyzdžiui, glaukomos, ankstyvos kataraktos, miopinės gyslainės neovaskuliarizacijos, geltonosios dėmės išsisklaidymo (angl. *foveoschisis*), tinklainės plyšio ir tinklainės atsokos riziką [3, 25, 26]. Palyginti su trumparegyste nesergančiais, trumparegiams gyslainės neovaskuliarizacijos rizika padidėja 2,2 karto, kai trumparegystė yra nuo $-1,0$ D iki $-2,99$ D, 9,7 karto, kai trumparegystė yra nuo $-3,0$ D iki $-4,99$ D, 40,6 karto, kai trumparegystė yra nuo $-5,0$ D iki $-6,99$ D, 126,8 karto, kai trumparegystė yra nuo $-7,0$ D iki $-8,99$ D ir 348,6 karto, kai trumparegystė yra $-9,0$ D ir mažiau [27]; tinklainės atsokos rizika padidėja 3,1 karto, kai trumparegystė yra nuo $-0,75$ D iki $-2,75$ D, 9,0 kartus, kai trumparegystė yra nuo $-3,0$ D iki $-5,75$ D, 21,5 karto, kai trumparegystė – nuo $-6,0$ D iki $-8,75$ D, 44,2 karto, kai trumparegystė – nuo $-9,0$ D iki $-14,75$ D ir 88,2 karto, kai trumparegystė – $-15,0$ D ir mažiau [27]; ankstyvos kataraktos rizika padidėja 2,1 karto, kai trumparegystė – nuo $-1,0$ D iki $-3,5$ D, 3,1 karto, kai – nuo $-3,5$ D iki $-6,0$ D ir 5,5 karto, kai – mažesnė nei $-6,0$ D [27].

2.1.1 lentelė. Trumparegystės klasifikacija, remiantis Tarptautinio Trumparegystės Instituto (angl. *International Myopia Institute*) pateikta informacija [28]

Terminas	Apibrėžimas
Kokybinis apibrėžimas	
Trumparegystė	Refrakcijos yda, kai šviesos spinduliai, praėję akies optinę sistemą, susikerta prieš tinklainę, esant atpalaiduotai akomodacijai.
Ašinė trumparegystė	Akies būklė, kai trumparegystę lemia per ilga akies ašis.
Refrakcinė trumparegystė	Akies būklė, kai trumparegystę lemia ragenos arba lęšiuko per didelė laužiamoji galia.

2.1.1 lentelės tęsinys

Terminas	Apibrėžimas
Antrinė trumparegystė	Akies būklė, kai trumparegystę lemia vienas specifinis veiksnys, kuris nėra nustatytas trumparegystės rizikos veiksnys, pavyzdžiui, vartojami vaistai, ragenos ligos ar kt.
Kiekybinis apibrėžimas	
Trumparegystė	Būklė, kai akies sferinis ekvivalentas yra $\leq -0,50$ D, esant atpalaiduotai akomodacijai.
Žemo laipsnio trumparegystė	Būklė, kai akies sferinis ekvivalentas yra $\leq -0,50$ D ir $> -6,0$ D, esant atpalaiduotai akomodacijai.
Didelio laipsnio trumparegystė	Būklė, kai akies sferinis ekvivalentas yra $\leq -6,0$ D, esant atpalaiduotai akomodacijai.
Iki–trumparegystė (angl. <i>premyopia</i>)	Būklė, kai vaiko akies refrakcija yra $\leq +0,75$ D, bet $> -0,50$ D ir kai anksčiau, refrakcijos bei kitų rizikos veiksnių derinys sudaro prielaidą, kad ateityje vaikas bus trumparegis.
Struktūrinės trumparegystės komplikacijos	
Patologinė trumparegystė	Didelio laipsnio trumparegystė, kartu esant ir geltonosios dėmės pokyčiams (miopinei makulopatijai, užpakalinei stafilomai) bei pablogėjusiam geriausiam koreguotam regos aštrumui.
Miopinė geltonosios dėmės degeneracija	Dažniausiai didelio laipsnio trumparegystė, kartu esant geltonosios dėmės atrofijai, Brucho membranos pažeidimams, gyslainės neovaskuliarizacijai, Fukso dėmei (angl. <i>Fuchs spot</i>).

2.2. Trumparegystės epidemiologija

Apie 30 proc. pasaulio populiacijos yra trumparegiai ir prognozuojama, kad apie pusė pasaulio gyventojų arba penki milijardai žmonių iki 2050 m. taps trumparegiais, kurių 10 proc. bus didelio laipsnio trumparegiai [1]. Manoma, kad 2050 m. trumparegystės paplitimas Azijoje bus 65 proc. populiacijos, Vakarų Europoje – 56 proc., Centrinėje Europoje – 54 proc., o Rytų Europoje – 50 proc. populiacijos [1]. Trumparegystė dažniau nustatoma gerai ekonomiškai išsivysčiusiose Azijos ir Ramiojo vandenyno regiono šalyse (atitinkamai paplitimas 51,6 proc. ir 53,4 proc.), tačiau paplitimas kasmet didėja ir Europoje (Vakarų Europoje 36,7 proc., Centrinėje Europoje 34,6 proc., Rytų Europoje 32,2 proc.) [1]. Trumparegystės paplitimo padidėjimas sutapo su urbanizacija, didesniu dėmesiu švietimui ir sumažėjusiu laiko praleidimu lauke [29, 30]. Trumparegystės paplitimas skiriasi priklausomai nuo geografinių veiksnių ir etninių ypatybių [31]. Trumparegystės paplitimas mažiau nei 10 proc. vaikų stebimas Afrikoje ir Pietų Amerikoje [31].

2.3. Emetropizacija

Emetropizacija – tai natūralus, savireguliacinis akies refrakcijos vystymosi procesas, užtikrinantis, kad akies optinės savybės atitiktų akies ašies ilgį

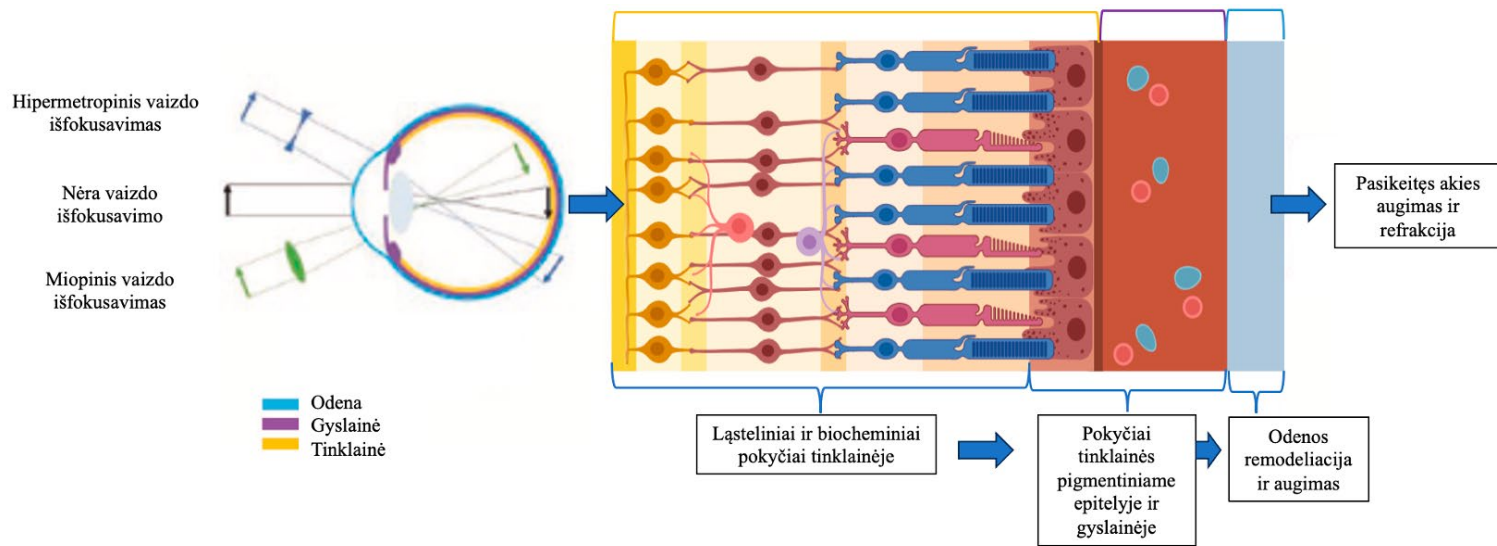
(AI). Manoma, kad šio proceso metu hipermetropinis į tinklainę projektuojamo vaizdo išfokusavimas skatina akies AI didėjimą t.y. akies augimą. Šis procesas leidžia vaizdą fokusuoti į tinklainę ir sukurti taisyklingą akies refrakciją [32].

Manoma, kad ragenos ir lęšiuko laužiamoji geba daugiausiai yra nulemta genetiškai, o pats akies AI didėjimas vyksta dėl biocheminių ir biodinaminių pokyčių odenoje. Emetropizacijos metu yra reguliuojamas akies augimas, kad akies AI taptų suderintas su optinių terpių židinio nuotoliu [33]. Kai šis suderinimas pasiekiamas, akis tampa emetropė – vaizdas fokusuojamas tinklainėje [33].

Emetropizacijai įtaką daro aplinkos ir genetiniai veiksniai, tačiau jų tarpusavio sąveika bei tikslūs mechanizmai iki šiol yra mokslinių tyrimų objektas. Jei dėl tam tikrų priežasčių emetropizacijos procesas sutrinka, atsiranda klinikinės refrakcijos ydos, pavyzdžiui, trumparegystė [32].

2.4. Tinklainės fiziologija

Tyrimuose su gyvūnais nustatyta, kad akys geba adaptuotis prie miopinio ar hipermetropinio vaizdo išfokusavimo, reguliuodamos akies AI taip, kad jis atitiktų pakitusią židinio plokštumą [33]. Nustatyta, kad miopinis vaizdo išfokusavimas, sukurtas naudojant plusinius lęšius, lemia gyslainės sustorėjimą, akies AI sumažėjimą ir toliaregystės atsiradimą [34]. Priešingai, hipermetropinis vaizdo išfokusavimas, sukurtas naudojant minusinius lęšius, lemia gyslainės plonėjimą, akies AI padidėjimą ir trumparegystės atsiradimą [34]. Šis adaptacijos mechanizmas pirmą kartą buvo aprašytas 1988 m. tyrimuose su viščiukais [34]. Tyrimai su gyvūnais taip pat atskleidė, kad tinklainėje susidarantis vaizdo išfokusavimas, kai matomas neryškus vaizdas, inicijuoja biocheminę signalizacijos kaskadą, kuri sukelia ląstelinius ir biocheminius pokyčius tinklainėje ir tinklainės pigmentiniame epitelyje, kurie lemia pokyčius gyslainėje bei odenoje. Dėl to keičiasi akies augimas ir refrakcija (2.4.1 pav.) [35]. Tiek tyrimuose su gyvūnais, tiek su žmonėmis nustatyta, kad trumparegių akių gyslainė yra plonesnė, palyginti su emetropų ar toliaregių akimis [36–39].



2.4.1 pav. Biocheminė signalų kaskada, reguliuojanti akies augimą ir refrakciją

Adaptuota iš: M. Ang, T. Y. Wong (eds.), Updates on Myopia,
https://doi.org/10.1007/978-981-13-8491-2_15

2.5. Trumparegystės etiologija

Hipermotropinio periferinio vaizdo išfokusavimo teorija

Trumparegiamis būdingas periferinis hipermetropinis vaizdo išfokusavimas, kuris atsiranda, kai į tinklainę projektuojamo vaizdo plokštuma yra plokštesnė nei akies užpakalinio poliaus išsigaubimas. Manoma, kad šis vaizdo išfokusavimas gali skatinti akies augimą ir dalyvauti trumparegystės atsiradime [40]. Mutti ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad periferinis hipermetropinis vaizdo išfokusavimas buvo stebimas 2 metus emetropams, kurie vėliau tapo trumparegiais [41]. Tačiau kito tyrimo rezultatai neparodė reikšmingų sąsajų tarp santykinio hipermetropinio periferinio vaizdo išfokusavimo ir trumparegystės pradžios, jos progresavimo greičio bei akies AI didėjimo [42]. Keliose Azijos šalyse atlikti tyrimai nepatvirtino reikšmingos sąsajos tarp hipermetropinio periferinio vaizdo išfokusavimo ir trumparegystės progresavimo 3–15 metų vaikams ir paaugliams [43, 44]. Nors hipermetropinis vaizdo išfokusavimas yra plačiai aptariamas kaip galimas trumparegystės atsiradimo veiksnys, šiuo metu trūksta tvirtų ir vienareikšmių šią teoriją patvirtinančių įrodymų.

Nepakankamos akomodacijos teorija

Akomodacija – tai procesas, kurio metu akis, keisdama savo laužiamąją gebą, prisitaiko matyti arti esančius objektus. Nustatyta, kad trumparegiai vaikai, žiūrėdami iš arti, akomoduoja mažiau nei jų bendraamžiai emetropai [45]. Nepakankamos akomodacijos teorija grindžiama hipoteze, kad intensyvi akomodacija sukelia ilgalaikį hipermetropinį vaizdo išfokusavimą centrinėje tinklainės dalyje. Manoma, kad šis procesas skatina akies AI didėjimą, o tai lemia trumparegystės atsiradimą ir progresavimą [45]. Tačiau tyrimų rezultatai prieštaringi. Remiantis kohortinio tyrimo duomenimis, akomodacijos sutrikimas ikimokyklinio amžiaus vaikams nebuvo nustatytas nei prieš trumparegystės pradžią, nei jos pradžioje, tačiau buvo nustatytas jau esant trumparegystei [46]. Berntsen ir bendraautorių tyrimo duomenimis, akomodacijos sutrikimas, pasireiškiantis jau esant trumparegystei, nesusijęs su šios ligos progresavimu [47]. Remiantis šiais duomenimis, daroma prielaida, kad hipermetropinis vaizdo išfokusavimas centrinėje tinklainės dalyje, atsirandantis dėl nepakankamos akomodacijos žiūrint iš arti, greičiausiai yra trumparegystės pasekmė, o ne jos priežastis [46, 47]. Šią išvadą patvirtina ir kiti tyrimai, kurie nenustatė reikšmingos sąsajos tarp nepakankamos akomodacijos ir trumparegystės atsiradimo [48, 49].

Aukštesnės eilės aberacijų teorija

Aukštesnės eilės aberacijos – tai optiniai defektai, bloginantys vaizdo kokybę ir veikiančys regos funkciją. Šios aberacijos kinta priklausomai nuo vizualinio diametro, amžiaus ir akomodacijos galimybių [50]. Lęšiuko formos ir padėties pokyčiai daugiausiai lemia optinių aberacijų kitimą akomodacijos metu. Mokslinių tyrimų duomenys rodo, kad centrinės ir periferinės aukštesnės eilės aberacijos skiriasi priklausomai nuo refrakcijos ydos tipo ir gali būti susijusios su trumparegystės atsiradimu ir progresavimu [50–53]. Zhang ir kolegų atliktame tyrime reikšmingai daugiau aukštesnės eilės aberacijų nustatyta vaikams, kurių trumparegystė progresavo sparčiai ($\leq -0,50$ D per metus), palyginti su vaikais, kurių trumparegystės progresavimas buvo lėtesnis (iki $-0,50$ D per metus) [52]. Panašius rezultatus pateikė ir Yazar su kolegomis – jų tyrime nustatyta, kad trumparegiai vaikai turėjo daugiau aukštesnės eilės aberacijų nei emetropai ir toliaregiai [53]. Tačiau kiti tyrimai pateikė prieštarigus rezultatus [54, 55]. Kai kurie tyrimai atskleidė, kad didesnės aukštesnės eilės aberacijos buvo susijusios su lėtesniu trumparegystės progresavimu ir mažesniu akies AI didėjimu [54, 55]. Tačiau Philip ir kolegų atliktas 5 metų trukmės tyrimas neparodė jokios sąsajos tarp aukštesnės eilės aberacijų ir trumparegystės atsiradimo ar progresavimo, o kituose tyrimuose iš viso nebuvo nustatyta sąsajų tarp aukštesnės eilės aberacijų ir refrakcijos ydų [56–59]. Taigi atsižvelgiant į šiuos prieštarigus duomenis, aukštesnės eilės aberacijų vaidmuo trumparegystės etiologijoje ir progresavime išlieka neviseškai aiškus.

„OFF“ kanalų perstimuliavimo teorija

„ON“ ir „OFF“ kanalai yra tarp tinklainės fotoreceptorių ir tinklainės bipolinių ląstelių [60]. Tyrimų su gyvūnais duomenimis, selektyvus tinklainės „ON“ ar „OFF“ kanalų slopinimas ar aktyvinimas gali daryti įtaką emetropizacijos procesui ir refrakcijos vystymuisi, o trumparegystė gali būti siejama su mažesniu „ON“ kanalų aktyvumu [60, 61]. Nustatyta, kad žmonių tinklainės „ON“ ir „OFF“ kanalai yra selektyviai aktyvuojami, priklausomai nuo teksto kontrasto poliariškumo: juodas tekstas baltame fone aktyvina „OFF“ kanalus, o baltas tekstas juodame fone – „ON“ kanalus [62]. Taip pat nustatyta, kad aktyvinant „ON“ kanalus didėja gyslainės storis (GS), o aktyvinant „OFF“ kanalus – mažėja [63]. Gyslainės plonėjimas dažnai nustatomas prieš trumparegystės pradžią, o gyslainės sustorėjimas siejamas su lėtesniu akies augimu [64, 65]. Be to, nustatyta, kad „ON“ bipolinės ląstelės sąveikauja su dopaminerginėmis amakrininėmis ląstelėmis ir gali skatinti dopamino, kuris slopina akies augimą, išsiskyrimą [66, 67]. Šis mechanizmas vis dar tiriamas, o geresnis jo supratimas leistų selektyviai keičiant kanalų aktyvumą paveikti akies augimą [61].

Apibendrinant, galima teigti, kad nors yra įvairių teorijų, aiškinančių trumparegystės atsiradimo ir progresavimo mechanizmus, šios ligos etiologija išlieka prieštaringa, o vieningų duomenų, patvirtinančių trumparegystės atsiradimo modelį, mokslas dar nerado.

2.6. Trumparegystės rizikos veiksniai

Atliktų tyrimų duomenimis, trumparegystės paplitimas, progresavimas ir profilaktika priklauso nuo įvairių rizikos veiksnių, kurie toliau ir bus aptariami (2.6.1 lentelė).

2.6.1 lentelė. Rizikos veiksniai, siejami su trumparegystės paplitimu ir progresavimu

Veiksniai	Paaiškinimas
Tautybė	Rytų Azijos gyventojai turi didesnę riziką tapti trumparegiais, ypač didelio laipsnio [68–71].
Lytis	Tyrimų duomenimis, mergaitės turi didesnę riziką tapti trumparegėmis nei berniukai [68, 70–73].
Amžius, kada prasideda trumparegystė	Trumparegystė jaunesnio amžiaus vaikams progresuoja greičiau nei vyresnio amžiaus, o sparčiausias progresavimas stebimas 6–12 metų vaikams [68, 71, 74–76].
Tėvų trumparegystė	Trumparegystės atsiradimo rizika didėja, jei vienas arba abu tėvai yra trumparegiai. Jei abu tėvai trumparegiai, didesnė greito progresavimo rizika [68, 77–79].
Laikas, praleistas lauke	Ilgesnis buvimas lauke rekomenduojamas siekiant sumažinti trumparegystės atsiradimo riziką ar atitolinti jos pradžią [68, 71, 80–84].
Išsilavinimas/ ilgalaikis darbas į arti	Ilgalaikis žiūrėjimas iš arti (kartu su trumpesne buvimo lauke trukme) didina trumparegystės atsiradimo riziką [22, 68, 82, 85].

Lytis: kai kurių tyrimų duomenimis, trumparegystės paplitimas didesnis tarp mergaičių nei berniukų [68, 70, 86, 87]. Rudnicka ir kolegų tyrimo duomenimis, paauglystėje baltaodės merginos buvo du kartus dažniau trumparegės nei baltaodžiai vaikinai [70].

Aplinkos ir gyvenamosios aplinkos veiksniai: didėjantis trumparegystės paplitimas negali būti paaiškinamas vien genetiniais veiksniais, nes genetiniai pokyčiai vyksta daug lėčiau nei stebimas trumparegystės atvejų didėjimas [88]. Nustatyta, kad trumparegystės paplitimas gali skirtis net tarp tos pačios etninės kilmės žmonių, priklausomai nuo gyvenamosios aplinkos [89, 90]. Rose ir kolegų atliktas tyrimas atskleidė mažesnę trumparegystės paplitimą tarp Sidnėjuje gyvenančių žmonių, palyginti su gyvenančiais Singapūre, nors tiriamųjų etninė kilmė buvo ta pati [91]. Pagrindiniai analizuojami aplinkos ir gyvenamosios aplinkos veiksniai yra žiūrėjimas iš arti, buvimas lauke trukmė ir ekranų

naudojimo įpročiai. Metaanalizės duomenimis, didesnis trumparegystės paplitimas ir greitesnis progresavimas nustatytas vaikams, kurie daugiau laiko praleidžia prieblandoje ar silpnai apšviestoje aplinkoje bei daugiau laiko užsiima nepertraukiamu darbu į artį (mažesniu nei 20–30 cm atstumu nuo akių) [85, 92–96]. 22 metus trukęs kohortinis tyrimas parodė, kad veikla, reikalaujanti ilgalaikio žiūrėjimo iš arti, yra susijusi su didesniu trumparegystės laipsniu suaugus [97]. Intensyvus skaitymas taip pat siejamas su trumparegystės atsiradimu, tačiau vis dar nėra aiškus tikslus mechanizmas [98]. Manoma, kad juodo teksto skaitymas baltame fone aktyvina tinklainės „OFF“ kanalus, sukelia gyslainės plonėjimą ir lemia akies AI didėjimą [63]. Atvirkščiai, baltas tekstas juodame fone daugiau aktyvina „ON“ kelius tinklainėje, o tai siejama su gyslainės sustorėjimu [63]. Nustatyta, kad išsilavinimo lygis stipriai koreliuoja su trumparegystės paplitimu [99–104]. Europoje ir Azijoje atlikti tyrimai atskleidė, kad aukštesnysis išsilavinimas ir geresni akademiniai pasiekimai yra susiję su didesniu trumparegystės paplitimu. Žinoma, kad pokyčiai švietimo sistemoje, tokie kaip ilgesnės mokymosi valandos ir intensyvesnė ugdymo programa, prisideda prie išaugusio trumparegystės atvejų skaičiaus [99, 104–106]. Atitinkamai, regionuose, kuriuose gyventojų išsilavinimo lygis žemesnis, trumparegystės paplitimas yra mažesnis [107, 108].

Norint sumažinti artimo darbo poveikį akims, rekomenduojama laikytis bent 30 cm atstumo nuo skaitomo teksto, užtikrinti tinkamą apšvietimą ir daryti reguliarias pertraukas [95, 109, 110]. Tačiau nėra vieningos nuomonės dėl artimo darbo poveikio trumparegystės atsiradimui ir progresavimui, nes, kai kurių tyrimų duomenimis, trumparegystės vystymasis ir jos progresavimas nėra tiesiogiai susiję su artimo darbo intensyvumu ar trukme [111–113].

Kelių tyrimų rezultatai rodo, kad ilgesnis buvimas lauke yra veiksminga priemonė trumparegystės profilaktikai ar siekiant atitolinti jos pradžią [80, 81, 83, 84, 96, 114]. Tyrimų duomenimis, trumparegystė rečiau atsiranda vasaros mėnesiais, kas gali būti susiję su vaikų mokslo atostogomis ir padidėjusiu vaikų buvimu lauke [115]. Pavyzdžiui, Čekijoje atlikto tyrimo duomenimis, akies AI didėjimas buvo reikšmingai didesnis žiemą nei vasarą (atitinkamai, 0,013 mm/mėn. *p*/g. su –0,001 mm/mėn.) [116]. Kinijoje nustatyta, kad šiauriniuose miestuose, kur ilgesnė šviesi paros dalis, trumparegystės paplitimas yra mažesnis nei pietiniuose regionuose [117]. Skandinavijos šalyse, nors ir yra dideli sezoniniai šviesos svyravimai, trumparegystės paplitimas išlieka stabilus, tikėtina, dėl kultūrinio įpročio praleisti daug laiko lauke [118]. Mokyklinio amžiaus vaikams, siekiant sumažinti trumparegystės riziką ar atitolinti jos pradžią, rekomenduojama būti bent 2 valandas per dieną lauke šviesiu paros metu [4, 68, 119]. Svarbu paminėti, kad yra duomenų, jog ilgesnis buvimas lauke nėra veiksmingas trumparegystės progresavimui stabdyti [80, 120]. Be to, trumparegiams dažnai nustatoma mažesnė vitamino D koncen-

tracija kraujyje nei ne trumparegiams [121–123]. Tačiau ne visi tyrimai patvirtina tiesioginį ryšį tarp vitamino D koncentracijos ir trumparegystės atsiradimo, o pastebėta sąsaja galimai atspindi buvimo lauke poveikį [124, 125]. Todėl manoma, kad vitamino D koncentracija gali būti naudojama kaip lauke praleisto laiko žymuo, o ne trumparegystės rizikos veiksnys [124].

Skaitmeninių prietaisų naudojimas taip pat yra nagrinėjamas kaip galimas trumparegystės rizikos veiksnys [126–135]. Zong ir bendraautorių atliktos metaanalizės išvados atskleidė, kad prie ekranų praleistas laikas yra reikšmingai susijęs su trumparegystės atsiradimu vaikams ir paaugliams [135]. Šios metaanalizės duomenimis, televizoriaus žiūrėjimas ir kompiuterio naudojimas buvo reikšmingai susiję su trumparegystės atsiradimu, tačiau ryšys tarp trumparegystės ir išmaniųjų telefonų naudojimo nebuvo nustatytas [135]. Šie rezultatai leidžia manyti, kad kompiuterio ir televizoriaus ekranai gali turėti didesnę poveikį trumparegystės atsiradimui nei kitų įrenginių ekranai. Indijoje atliktų tyrimų duomenimis, trumparegystė dažniau buvo diagnozuojama vaikams, kurie žiūrėjo televizorių ilgiau nei 2 valandas per dieną ir dažnai žaisdavo kompiuterinius žaidimus [128, 132]. Kita vertus, Foreman ir bendraautorių atliktos metaanalizės duomenimis, išmaniųjų įrenginių, įskaitant mobiliuosius telefonus ir planšetes, naudojimas gali būti susijęs su trumparegystės atsiradimu [136]. Airijoje atlikto tyrimo duomenimis, trumparegystė dažniau buvo nustatoma vaikams, kurie mobiliuoju telefonu naudojos ilgiau nei 3 valandas per dieną, o Danijoje – vaikams, kurie išmaniaisiais įrenginiais naudojos ilgiau nei 6 valandas per dieną [130, 131]. Tačiau kitų tyrimų duomenimis, nebuvo nustatyta sąsajų tarp trumparegystės ir prie ekranų praleisto laiko [83, 137, 138]. Lanca ir bendraautorių atlikta penkių kohortinių tyrimų metaanalizė neatskleidė reikšmingos sąsajos tarp prie ekranų praleisto laiko ir trumparegystės atsiradimo [126]. Khalaf ir bendraautorių atliktos metaanalizės duomenimis, į kurią buvo įtraukta 15 tyrimų, taip pat nenustatyta reikšmingų sąsajų tarp ekranų naudojimo trukmės ir trumparegystės atsiradimo 3–16 metų vaikams [139]. Gali būti, kad skaitmeninių įrenginių naudojimas yra netiesioginis trumparegystės rizikos veiksnys, dėl kurio didėja darbo į artį trukmė ir mažiau laiko būnama lauke [140].

Genetiniai veiksniai: skirtingose šalyse atliktų tyrimų rezultatais nustatyta, kad trumparegių tėvų vaikams yra didesnė trumparegystės atsiradimo rizika [68, 78, 114, 141, 142]. Ip ir kolegų atliktas tyrimas nustatė, kad jei vienas iš tėvų trumparegis, vaikui trumparegystė atsiranda 14,9 proc. atvejų, jei abu tėvai trumparegiai – 43,6 proc. atvejų [79]. Jones ir bendra autoriai skelbia, kad jei abu tėvai trumparegiai, trumparegystės rizika vaikams padidėja 5,07 karto, o jei trumparegis vienas iš tėvų – 2,08 karto [141]. Svarbu paminėti, kad refrakcijos ydos ryšys tarp tėvų ir vaikų gali būti iš dalies paaiškinamas ir tuo, kad šeimos dalijasi ne tik genais, bet ir bendra aplinka bei pana-

šiais gyvensenos ypatumais. Tačiau nustatyta, kad net ir veikiant vienodiems aplinkos veiksniams, tam tikri genų rinkiniai gali būti jautresni specifiniam aplinkos poveikiui. Epigenetinių veiksnių tyrimai atskleidė, kad aplinkos veiksniai (darbas į artį, išsilavinimas) gali sąveikauti su genetiniais ir skatinti trumparegystės atsiradimą [143]. Nustatytos sąsajos tarp tam tikrų genetinių variantų, esančių šalia *GJD2*, *RBFOX1*, *LAMA2*, *KCNQ5* ir *LRRC4C* genų, ir universitetinio lygio išsilavinimo bei polinkio trumparegystei [144]. Suaugusiųjų populiacijos tyrimų duomenys patvirtina, kad aukštesnis išsilavinimo lygis yra susijęs su didesne trumparegystės tikimybe, esant genetiškai polinkui [145, 146].

Trumparegystė taip pat gali būti įgimta ir susijusi su įvairiais genetiniais sindromais ar akių ligomis, tokiomis kaip įgimta glaukoma, įgimtas naktinis aklumas, tinklainės distrofijos bei vitreoretinopatijos [147]. Įgimti sindromai, siejami su didelio laipsnio trumparegyste, yra Marfano, Stiklerio, Ehlers–Danlos, Knoblocho, Dauno ir kiti [147]. Pavyzdžiui, Knoblocho sindromas susijęs su patogeniniu variantu *COL18A1* gene, Marfano sindromas – su *FBN1* geno (koduoja fibriliną–1) pokyčiais, o Stiklerio sindromą lemia patogeniniai variantai *COL2A1* ir *COL11A1* genuose [148, 149]. Sindrominės trumparegystės formos nustatomos retai ir dažniausiai susijusios su geno pokyčiais, veikiančiais jungiamojo audinio struktūrą [150]. Labai didelio laipsnio trumparegystė, nesant nustatyto sindromo, gali būti nulemta pakitimų chromosomose (pavyzdžiui, submikroskopinės mikrodelecijos ar mikroduplikacijos tam tikrose chromosomų srityse gali paveikti akių augimą reguliuojančių genų raišką) arba tam tikrų genų sąveikos (poligenetinė sąveika tarp įvairių genų, atsakingų už odenos biomechaniką, kolageno struktūrą, akies AI ir tinklainės signalus, gali lemti greitai progresuojančią trumparegystę) [151–154].

Didelio masto genomo sąsajų tyrimai (angl. *genome wide association studies*, *GWAS*) nustatė daugiau nei 150 lokusų, susijusių su trumparegyste [155, 156]. Refrakcijos ydų ir trumparegystės konsorciumas (angl. *Consortium for Refractive Error and Myopia*, *CREAM*) bei 23 ir Aš (angl. *23andMe*) tyrimų rezultatai pateikė svarbių įžvalgų nustatant genus, susijusius su neurotransmisija (*GRIA4*), jonų kanalų funkcija (*KCNQ5*), retinoinės rūgšties metabolizmu (*RDH5*), tarpląstelinio matrikso persitvarkymu (*LAMA2*, *BMP2*, *LUM*) ir akies vystymuisi (*SIX6*, *PRSS56*) [155, 157]. Pavyzdžiui, *COL1A1*, *COL2A1*, *COL11A1* (koduoja kolageno baltymus) ir *MMP1*, *MMP2*, *MMP3*, *MMP9*, *MMP10* (koduoja matrikso metaloproteinazes) yra genai reikšmingi tarpląsteliniam matriksui ir odenos biomechanikai [147, 158–160]. *RBFOX1* yra svarbus nervų sistemos vystymuisi ir siejamas su didelio laipsnio trumparegyste, o *KCNMA1* genas, atsakingas už kalcio – aktyvuoto kalio kanalų, siejamas su akies augimu ir trumparegystės progresavimu [161–163]. Trum-

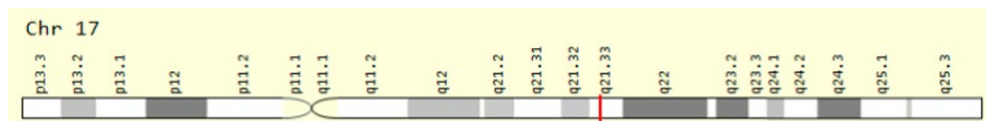
paregystės patogenezėje taip pat dalyvauja genai, reikšmingi akies augimo faktoriams ir jų receptoriams (*HGF*, *TGFβ1*, *TGFβ2*, *MET*, *FGF2*, *FGF10*, *FGFR1*, *FGFR4*) [148]. Augimo faktoriai, pavyzdžiui, TGF-β (angl. *transforming growth factor-beta*) veikia tarpląstelinio matrikso persitvarkymą odenoje, dėl ko odena plonėja ir didėja akies AI [163]. Tyrimų duomenimis, nustatyta didesnė TGF-β koncentracija trumparegėse akyse [164]. Fibroblastų augimo faktorius – 2 (*FGF-2*) ir fibroblastų augimo faktorius – 10 (*FGF-10*) dalyvauja odenos struktūrų persitvarkyme, vystantis trumparegystei [165]. *GJD2* koduoja specifinį baltymą (koneksiną 36 (angl. *Connexin 36*)), kuris yra randamas tinklainės fotoreceptoriuose, amakrininėse ir bipolinėse ląstelėse [166]. Koneksinas 36 yra būtinas perduodant lazdelių regos impulsus ganglinėms ląstelėms tinklainėje [166]. *MYOC* – genas, turintis tris egzonus ir koduojantis baltymą miociliną. Nustatyta, kad *MYOC* geno variantai lemia pirminę atviro kampo glaukomą [167]. *MYOC* raiška nustatoma trabekuliniame tinkle, krumplyne, gyslainėje ir odenoje [167]. Žinoma, kad trumparegiams yra didesnė rizika susirgti atviro kampo glaukoma, o trumparegystė dažniau nustatoma sergantiems glaukoma ar akių hipertenzija [168, 169]. Nors nėra aišku, ar padidėjęs akispūdis yra susijęs su odenos plonėjimu ir akies augimu esant trumparegystei, trumparegiams nustatomas didesnis akispūdis nei emetropams, o tam tikri *MYOC* geno variantai gali būti susiję su trumparegystės atsiradimu [170]. *PAX6* yra svarbus adhezijos molekulių, ląstelės–ląstelės signalizacijos molekulių, hormonų ir akies struktūrinių baltymų raiškai, o *PAX6* genas atlieka itin svarbų vaidmenį centrines nervų sistemos ir akies vystymesi [171]. Patogeniniai *PAX6* geno variantai siejami su įvairiomis akių būklėmis, pavyzdžiui, aniridija, geltonosios dėmės hipoplazija, jaunatvine katarakta, tinklainės koloboma, regos nervo struktūriniais pakitimais ir didelio laipsnio trumparegyste [172, 173]. *SFRP1* geno ryšys su trumparegyste buvo patvirtintas GWAS tyrimuose [155, 174]. Šis genas, dalyvaudamas *Wnt* signalų kaskadoje, reguliuoja akies augimą [155, 174].

Genetinių veiksnių sąsajos su trumparegystės atsiradimu jau ilgą laiką yra intensyviai analizuojamos mokslininkų. Šių sąsajų nustatymas yra itin svarbus, nes priežastinių genų identifikavimas galėtų padėti geriau suprasti ligos patogenezę bei kurti veiksmingesnes profilaktikos ir gydymo strategijas. Mūsų tyrime pasirinkome analizuoti *COL1A1* ir *APLP2* genų vieno nukleotido variantų (VNV) sąsajas su trumparegystės atsiradimu ir progresavimu.

2.7. *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946)

COL1A1 (angl. *collagen type I alpha 1*) yra genas, koduojantis pirmojo tipo kolageno alfa grandinę – pagrindinį jungiamojo audinio struktūrinį komponentą. Šis kolagenas sudaro svarbią odenos tarpląstelinio matrikso dalį,

o sumažėjusi jo raiška gali lemti odenos struktūros susilpnėjimą [19, 175]. *COL1A1* genas yra 17 chromosomos ilgojo peties regione (17q21.23) (2.7.1 pav.) [176]. VNV rs1107946 ir rs2269336 yra lokalizuoti *COL1A1* geno pradininko (*sin.* promotoriaus) srityje, todėl gali turėti įtakos transkripcijos faktorių prisijungimui ir atitinkamai – geno raiškai [177, 178]. Tuo tarpu rs2075555 yra lokalizuotas introne ir gali paveikti baltymo raišką [179].



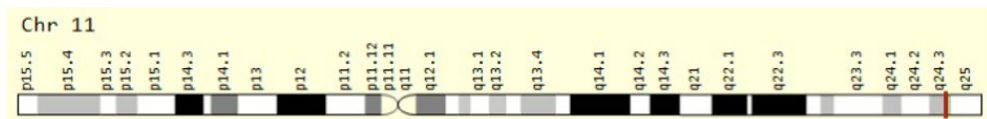
2.7.1 pav. 17 chromosoma ir *COL1A1* geno vieta (raudona linija)

<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=COL1A1&keywords=col1a1>

Kolagenas sudaro apie 90 proc. sausosios odenos masės, kurios didžiąją dalį sudaro būtent I tipo kolagenas [180]. Nustatyta, kad atsiradus trumparegystei, sumažėja I tipo kolageno kaupimasis odenoje, o patologinė trumparegystė yra siejama su molekuliniiais pokyčiais, sukeliančiais odenos plonėjimą, pakitusią jos architektūrą ir akies AI didėjimą [19, 20]. *COL1A1* geno VNV gali būti susiję su skirtingu polinkiu į trumparegystę [181]. Be to, *COL1A1* VNV yra siejami ne tik su odenos struktūros pakitimais, bet ir su tokiais ligomis, kaip osteoporozė, trapių kaulų sindromas, Ehlers–Danlos sindromas bei Stiklerio sindromas [182–184]. Tyrimai su gyvūnų modeliais patvirtino *COL1A1* geno ryšį su trumparegystės atsiradimu, todėl šio geno VNV buvo tiriami kaip galimi genetiniai trumparegystės žymenys [185]. Tačiau mokslinių tyrimų rezultatai išlieka prieštaringi. Nustatyta, kad *COL1A1* (rs2075555, rs2269336 ir rs1107946) VNV GGC haplotipas yra susijęs su didelio laipsnio trumparegystės rizika [186]. Tačiau kituose tyrimuose, atliktuose skirtingose etninėse grupėse, *COL1A1* VNV ryšys su didelio laipsnio ar patologine trumparegyste nebuvo patvirtintas [158, 187, 188]. Atsižvelgiant į galimą *COL1A1* VNV reikšmę trumparegystės vystymuisi bei prieštaringus ankstesnių tyrimų rezultatus, tikslinga atlikti tolimesnę šio geno analizę.

2.8. *APLP2* (rs7127037)

APLP2 (angl. *amyloid precursor like protein 2*) genas yra lokalizuotas 11 chromosomos ilgajame petyje (11q24.3) (2.8.1 pav.) [189].



2.8.1 pav. 11 chromosoma ir APLP2 geno vieta (raudona linija)

<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APLP2&keywords=aplp2>

Amiloido pirmtako baltymas (APP) yra svarbus ląstelių fiziologijai ir yra siejamas su tam tikrų ligų, pavyzdžiui, Alzheimerio ligos, atsiradimu [190]. *APP* genų šeimai priklausančias *APLP2* yra mažiau ištirtas, o jo funkcijos ir reikšmė nėra galutinai nustatytos, nors šis genas siejamas su Alzheimerio ligos ir trumparegystės atsiradimu [21, 190, 191].

Tyrimai su pelėmis, kurioms buvo „išjungtas“ (angl. *knock out*) *APLP2* genas parodė, kad šio geno „išjungimas“ (angl. *knock out*) lemia didelio laipsnio toliaregystės atsiradimą [21]. Shariati ir bendraautorių atliktas tyrimas atskleidė, kad *APLP2* geno „išjungimas“ (angl. *knock out*) yra susijęs su bipolinių ląstelių vystymosi sutrikimais tinklainėje. Tai rodo, kad *APLP2* raiška yra būtina tinkamam „ON“ ir „OFF“ kanalų formavimuisi [192]. Be to, *APLP2* raiška smegenų vystymosi metu yra reikšminga specifinių neuronų potipiams centrinėje nervų sistemoje [192]. *APLP2* raiška yra nustatoma tinklainės amakrininėse ląstelėse. Manoma, kad *APLP2* gali būti jungtis tarp tinklainės vystymosi ir sinapsinių genų, susijusių su įgimto stacionarinio naktinio akulmo etiologija [193]. Nustatyta, kad *APLP2* trūkumas reikšmingai sumažina skotopinę elektroretinogramos b bangos amplitudę bei fotopinį atsaką kolbelėse [21]. Kadangi virpesių potencialai kyla pirmiausia amakrininėse ląstelėse ir keičia bipolinių ląstelių generuojamos b bangos amplitudę, manoma, kad per amakrininių ląstelių funkcijos pokyčius *APLP2* gali daryti poveikį akies refrakcijai [194–197]. Beždžionių modeliuose nustatyta, kad eksperimentiniu būdu sukėlus trumparegystę, *APLP2* raiška tinklainėje padidėja. Be to, nustatyta, kad daugelis VNV, esančių *APLP2* geno 5' reguliacinėje srityje, yra susiję su refrakcijos ydų išsivystymu tiek vaikystėje, tiek suaugus [21]. Tkatchenko ir bendraautoriai nustatė, kad vaikai, turintys tam tikrus *APLP2* VNV ir skaitantys daugiau nei 1 valandą per dieną, turėjo penkis kartus didesnę tikimybę susirgti trumparegyste paauglystėje [21]. Šis tyrimas įrodo genų ir gyvensenos veiksnių sąveikos reikšmę trumparegystės atsiradimui. Nors nėra visiškai aišku, kokiam mechanizmui veikiant *APLP2* VNV gali lemti trumparegystę, manoma, kad tam tikri galimai patogeniniai variantai lemia didesnę *APLP2* baltymo, kuris skatina akies AI didėjimą, raišką. Tyrimai su pelėmis parodė, kad pelės, turinčios mažesnę *APLP2* baltymo kiekį, turėjo mažesnę trumparegystės išsivystymo riziką, nors buvo veikiamos skaitymą imituojančių aplinkos veiksnių [21]. Šie rezultatai leidžia manyti, kad *APLP2*

baltymo raiškos mažinimas tinklainėje naudojant genų terapiją galėtų būti potenciali trumparegystės kontrolės strategija. Tačiau šiuo metu trūksta aiškų duomenų apie *APLP2* VNV poveikį trumparegystės vystymuisi, todėl būtina atlikti tolesnius tyrimus šia kryptimi.

2.9. Trumparegystės progresavimo kontrolės metodai

Trumparegystė dažniausiai prasideda 6–12 metų vaikams. Greičiausiai trumparegystė progresuoja 7–10 metų vaikams [198]. Iki 15 metų trumparegystės progresavimas nustatomas iki 52 proc. atvejų, o iki 18 metų – 23 proc. atvejų. Sulaukus 21–24 metų, trumparegystė įprastai stabilizuojasi, išskyrus didelio laipsnio trumparegystės atvejus [199–201]. Tam tikrais atvejais trumparegystė gali prasidėti ir vyresnio amžiaus žmonėms [202, 203]. Trumparegystės progresavimas vertinamas pagal sferinio ekvivalento (SE) ir akies AI pokytį per tam tikrą laikotarpį. SE apskaičiuojamas prie sferinės refrakcijos pridėjus pusę cilindro dioptrijų.

Trumparegystės progresavimo kontrolei gali būti taikomos įvairios priemonės: optinės (specialūs trumparegiams skirti akiniai ar kontaktiniai lęšiai), farmakologinės (atropino akių lašai ar geriamasis 7–metilksantinas) bei šviesos terapijos metodai [5, 6, 9, 204–210].

Trumparegiams skirti akiniai yra sukurti pagal specialią technologiją – akinių lęšio centre yra zona, užtikrinanti gerą matymą į tolį, o lęšio periferijoje integruoti vaizdo išfokusavimo segmentai [5, 204]. Toks specialus lęšio dizainas sukuria periferinį miopinį vaizdo išfokusavimą, kuriam veikiant vaizdas akies periferijoje susidaro prieš tinklainę, o ne už jos. Todėl nėra skatinamas akies AI didėjimas bei lėtėja trumparegystės progresavimas. Tyrimų duomenimis, tokių akinių veiksmingumas trumparegystės progresavimui stabdyti gali siekti 50–60 proc. [211, 212]. Svarbu paminėti, kad šiuo metu didžioji dalis tyrimų, analizuojančių trumparegiams skirtų akinių veiksmingumą, yra finansuojami akinių lęšių gamintojų, tiriamųjų imtys mažos, o ilgalaikių rezultatų trūksta. Todėl būtini nepriklausomi, ilgesnės trukmės tyrimai [18].

Kita priemonė – kieti ortokeratologiniai kontaktiniai lęšiai, kurie nešiojami naktį (apie 8 val.). Jie suplokština ragenos centrą ir sustorina jos periferiją [210]. Nors pirminis ortokeratologinių kontaktinių lęšių terapijos tikslas yra pašalinti optinės korekcijos poreikį dieną, buvo pastebėta, kad jie veiksmingai stabdo trumparegystės progresavimą – per 2 metus nešiojant šiuos kontaktinius lęšius progresavimas gali sumažėti iki 50 proc. [210]. Minkštų viendieninių kontaktinių lęšių su dvigubo fokuso dizainu centrinė dalis koreguoja matymą į tolį, o periferinėje dalyje esančios koncentrinės gydymosios zonos sukuria periferinį miopinį vaizdo išfokusavimą [209]. Šių kontaktinių lęšių veiksmingumas siekia 52–59 proc., tačiau iki 10 proc. atvejų šis metodas yra

neveiksmingas. Šiuo metu tai vienintelis metodas, kurį JAV Maisto ir Vaistų kontrolės tarnyba (angl. *US Food and Drug Administration – FDA*) patvirtino trumparegystės progresavimui stabdyti [209, 213]. Svarbu paminėti, kad kontaktinių lęšių, ypač ortokeratologinių, nešiojimas didina keratito (ragenos uždegimo) riziką [214, 215].

Kartotinė mažo intensyvumo raudonos šviesos (angl. *repeated low – level red light*) (635–650 nm) terapija neseniai pradėta taikyti, siekiant kontroliuoti trumparegystės progresavimą. Nors tikslus veikimo mechanizmas nėra aiškus, manoma, kad kartotinė raudonos šviesos terapija pagerina tinklainės aprūpinimą krauju, todėl sumažėja odos hipoksija [6, 204]. Tačiau metaanalizės duomenimis, šio metodo veiksmingumo įrodymai kol kas yra nepakankami, todėl būtini tolesni, didesnės apimties ir ilgesnės trukmės tyrimai [216]. Violetinę šviesą (360–400 nm) praleidžiančių lęšių poveikis trumparegystės progresavimui lėtinti nepasiteisino – jų poveikis buvo mažas ir kliniškai nereikšmingas, todėl šis metodas nerekomenduojamas [217]. Tyrimų rezultatais nustatyta, kad trumparegystės profilaktikai ar siekiant atitolinti jos pradžią, galėtų būti didinamas apšvietimo intensyvumas vidaus patalpose, pavyzdžiui, mokyklose arba taikoma šviesos terapija, pavyzdžiui, šviesos terapijos akiniai [218–220]. Hua ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, padidinus apšvietimą klasėse iki 558 liuksų (lx) prie stalo ir iki 440 lx prie lentos, galima sumažinti naujų trumparegystė atvejų skaičių [218].

7–metilksantino tabletės gali būti skiriamos vartoti vaikams, kuriems nustatyta progresuojanti trumparegystė [208]. Šiuo metu šis metodas taikomas tik Danijoje [221]. Danų klinikinė patirtis rodo, kad geriamasis 7–metilksantinas yra saugus vartoti ir nesukelia reikšmingų šalutinių reiškinių. Tačiau iki šiol atliktų tyrimų imtys yra mažos, tyrimus vykdė tik viena tyrėjų grupė, trūksta atsitiktinių imčių, daugiacentrinių ir didesnės apimties tyrimų [208]. Pagrindinė farmakologinė priemonė naudojama pasaulyje trumparegystės progresavimui lėtinti yra atropino akių lašai. Amerikos oftalmologų akademijos ataskaitoje teigiama, kad atropino akių lašų veiksmingumas pagrįstas I lygio įrodymais [222]. Atropino akių lašai dažniausiai skiriami vartoti 1 kartą per dieną, vakare. Tikslūs atropino veikimo taikiniai ir mechanizmas, optimali koncentracija ir gydymo trukmė išlieka neaiškūs, o skirtingų etninių populiacijų tyrimų rezultatai prieštaringi [18, 223].

2.9.1. Atropino akių lašai

Atropinas yra neselektyvus muskarininių receptorių antagonistas, gebantis prisijungti prie visų penkių muskarininių acetilcholino receptorių potipių (M1–M5) [7, 223].

Oftalmologijoje 1,0 proc. atropino akių lašai iš pradžių buvo naudojami dėl jų midriazinio (vyzdžio išplėtimo) ir ciklopleginio (krumplyno raumens atpalaidavimo, dėl kurio akis nustoja akomoduoti) poveikio. Įlašinus 1,0 proc. atropino akių lašų, vyzdys išsiplečia maždaug per 30 minučių ir atsistato per 7–10 dienų. Ciklopleginis poveikis nustatomas praėjus 40 minučių po įlašinimo ir gali trukti nuo 10 dienų iki 2 savaičių.

Klinikinėje praktikoje atropino akių lašai gali būti naudojami ambliopijai gydyti [224], kai atropinas lašinamas į geriau matančią akį, akomodacijos spazmui gydyti [225] bei trumparegystės profilaktikai ir jos progresavimui kontroliuoti [226]. Mažos koncentracijos (0,01–0,1 proc.) atropino akių lašų veiksmingumas, stabdant trumparegystės progresavimą, siekia 30–60 proc., o didelių koncentracijų (0,5–1,0 proc.) – 60–80 proc. [222]. Apie 20–30 proc. vaikų, pradėjusių vartoti mažos koncentracijos atropino lašus, gali reikėti didesnės koncentracijos, ypač jaunesnio amžiaus vaikams [227]. Maždaug 10 proc. trumparegių trumparegystė gali progresuoti toliau, vartojant atropino akių lašus [227].

2.9.2. Atropino veikimo mechanizmas kontroliuojant trumparegystės progresavimą

Atropino akių lašai plačiai naudojami trumparegystės progresavimui lėtinti, tačiau tikslus jų veikimo mechanizmas, stabdantis šios ligos progresavimą, lieka neaiškus. Pradžioje manyta, kad atropinas stabdo trumparegystės progresavimą, sukeldamas ciklopleginį poveikį ir trikdydamas akomodacijos funkciją [228]. Tačiau tyrimai su gyvūnais parodė, kad regos nervo ar Edinger – Westphal branduolio, atsakingo už akomodaciją, pažeidimas neapsaugo nuo trumparegystės atsiradimo [229]. Be to, buvo nustatyta, kad atropinas slopina trumparegystės progresavimą viščiukams ne per akomocinį mechanizmą [230]. Vėliau manyta, kad atropinas veikia tinklainės neurotransmisiją per amakrininių ląstelių muskarininius receptorius [231]. Tačiau ši teorija buvo paneigta – nustatyta, kad pašalinus viščiukų tinklainės amakrininių ląstelių cholinerginius receptorius, atropinas vis tiek slopino akies AI didėjimą [231]. Tai paskatino kurti naujas teorijas, kad atropinas gali veikti kitus muskarininius receptorius, esančius gyslainėje, tinklainės pigmentiniame epitelyje ar odenoje.

Gyslainė – tai kraujagyslinis akies dangalas, kuris aprūpina deguonimi ir maisto medžiagomis išorinį tinklainės sluoksnį. Gyslainė reaguoja į optinį vaizdo išfokusavimą, keisdama savo storį [232]. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad atropino injekcijos stabdo akies ašies augimą ir lemia gyslainės sustorėjimą, o muskarininių receptorių agonistai, priešingai – skatina akies augimą ir gyslainės plonėjimą. Todėl spėjama, kad gyslainės sustorėjimas ir akies

AI didėjimo slopinimas gali būti susiję [233]. Kokiu mechanizmu veikiant kinta gyslainės storis, kol kas išlieka neaišku. Remiantis Fuchsjäger – Mayrl ir bendraautorių tyrimo duomenimis, atropino akių lašai neturėjo poveikio gyslainės kraujotakai [234]. Apibendrinant, galima manyti, kad muskarininiai receptoriai, esantys gyslainėje, gali dalyvauti stabdant trumparegystės progresavimą.

Kita galima atropino veikimo vieta galėtų būti muskarininiai receptoriai, esantys tinklainės pigmentiniame epitelyje [36, 235, 236]. Spėjama, kad tinklainės pigmentinio epitelio muskarininiai receptoriai dalyvauja signalų perdavime link kitų taikinių, tokių kaip gyslainė ar odena [36, 235, 236]. Gyslainė ir tinklainės pigmentinis epitelis išskiria augimo faktorius, pavyzdžiui, TGF- β (angl. *transforming growth factor – beta*) ir bazinį fibroblastų augimo faktorių (bFGF, angl. *basic fibroblast growth factor*) [36]. Manoma, kad atropinas, veikdamas per muskarininius receptorius tinklainės pigmentiniame epitelyje, mažina TGF- β sekreciją ir taip mažina GABA transporterio-1 (GAT-1) baltymo kiekį, kuris svarbus akies augimui ir refrakcijos vystymuisi [237, 238]. Tyrėjų grupė nustatė, kad atropinas sumažina elektroretinogramos b ir d bangų amplitudes bei mažina tinklainės pigmentinio epitelio potencialų svyravimus [239]. Spėjama, kad slopindamas kitas tinklainės funkcijas, atropinas padidina dopamino išskyrimą iš ląstelių ir taip keičia akies augimą [239]. Dopaminas yra neuromediatorius, kuris palengvina signalų perdavimą tarp neuronų. Jis yra svarbus akies augimui ir trumparegystės išsivystymui [66, 238]. Eksperimentiniai tyrimai su gyvūnais patvirtino, kad dopaminas ir dopamino receptorių agonistai slopina trumparegystės progresavimą [239].

Potenciali atropino veikimo vieta taip pat galėtų būti ir odenoje [240]. Nustatyta, kad žmogaus akių odenos fibroblastuose yra specifinė matricinė ribonukleino rūgštis (mRNR), kuri yra svarbi visų penkių muskarininių receptorių (M1–M5) raiškai [240]. Be to, atropinas, veikdamas per muskarininius acetilcholino receptorius, slopina DNR (veikdamas į ląstelių ciklą reguliuojančius baltymus) ir glikozaminoglikanų (odenos tarpląstelinio matrikso komponentų, palaikančių jos elastingumą) sintezę viščiukų odenos chondrocituose [241, 242]. Tyrimai su trumparegėmis pelėmis parodė, kad po kartotinių 1,0 proc. atropino sulfato injekcijų po jungine, padidėjo M1, M3 ir M4 muskarininių receptorių raiška odenoje, palyginti su trumparegių pelių grupe, kuriai šios injekcijos nebuvo atliktos [243]. Trūksta įrodymų, bet daroma prielaida, kad galbūt atropino akių lašai padidina odenos standumą, o tai galimai trukdo akies obuoliui augti [243].

Taigi, nors yra įvairių teorijų, aiškinančių atropino veikimo mechanizmus, tikslūs taikiniai ir procesai, stabdantys trumparegystės progresavimą, lieka nenustatyti. Atsižvelgiant į galimą atropino veikimo vietų spektrą, vienas konkretus mechanizmas atrodo mažai tikėtinas [244]. Veikiausiai atropinas

veikia per kelis mechanizmus skirtingose akies struktūrose, tiesiogiai ar netiesiogiai lemdamas trumparegystės progresavimo slopinimą [244]. Tikslesnis atropino veikimo mechanizmų supratimas galėtų padėti taikyti geriausią gydymo strategiją ir atrinkti pacientus, kuriems gydymas atropino akių lašais būtų veiksmingiausias.

2.9.3. Atropino akių lašų tyrimai

1979 metais paskelbtas pirmasis tyrimas, kuriame vertintas 1,0 proc. atropino akių lašų veiksmingumas lėtinant trumparegystės progresavimą [245]. Nuo to laiko atlikta nemažai tyrimų, siekiant įvertinti įvairių atropino koncentracijų akių lašų veiksmingumą ir galimą nepageidaujamą poveikį.

Azijos šalių tyrimai

Svarbiausi Azijos šalyse atlikti tyrimai, nagrinėjantys atropino lašų vartojimą trumparegystės progresavimui lėtinti, yra ATOM1 (angl. *Atropine for the Treatment Of childhood Myopia*) [246], ATOM2 (angl. *Atropine for the Treatment of Myopia 2*) [247], LAMP (angl. *Low–Concentration Atropine for Myopia progression*) [248] bei ATOM tyrimo tęsinys – ATLAS tyrimas (angl. *The Atropine Treatment Long–Term Assessment Study*) [249]. Šių tyrimų pradinio etapų rezultatai pateikiami 2.9.3.1 lentelėje.

2.9.3.1 lentelė ATOM1, ATOM2 ir LAMP tyrimų pradinių etapų rezultatų santrauka

Autorius, metai	Tyrimo vieta	Tyrimo trukmė (mėn.)	Tiriamųjų imtis	Amžius (metai)	Tyrimo grupės	Pradinis SE (D), vidurkis ($\pm$ SN)	Pradinis AI (mm), vidurkis ($\pm$ SN)	SE pokytis (D), vidurkis ($\pm$ SN)	p reikšmė	AI pokytis (mm), vidurkis ($\pm$ SN)	p reikšmė
Chua ir kt., 2006 (ATOM1)	Singapūras	24	400	6–12		–1,0 iki –6,0					
			200	9,2	1,0 proc.	–3,36 (1,38)	24,80 (0,83)	–0,28 (0,92)	<0,001	–0,02 (0,35)	<0,001
			200	9,2	Placebo	–3,58 (1,17)	24,80 (0,84)	–1,20 (0,69)		0,38 (0,38)	
Chia ir kt., 2012 (ATOM2)	Singapūras	24	400	6–12		$\leq -2,0$					
			161	9,70 (1,50)	0,5 proc.	–4,70 (1,80)	25,20 (0,90)	–0,30 (0,60)	0,007 ¹	0,27 (0,25)	0,002 ²
			155	9,70 (1,60)	0,1 proc.	–4,80 (1,50)	25,20 (0,80)	–0,38 (0,60)		0,28 (0,28)	
			84	9,50 (1,50)	0,01 proc.	–4,50 (1,50)	25,10 (1,00)	–0,49 (0,63)		0,41 (0,32)	
Yam ir kt., 2019 (LAMP)	Honkongas	12	438	4–12		$\leq -1,0$					
			109	8,45 (1,81)	0,05 proc.	–3,98 (1,69)	24,85 (0,90)	–0,27 (0,61)	<0,001 ³	0,20 (0,25)	<0,001 ⁴
			108	8,54 (1,71)	0,025 proc.	–3,71 (1,85)	24,86 (0,95)	–0,46 (0,45)		0,29 (0,20)	
			110	8,23 (1,83)	0,01 proc.	–3,77 (1,85)	24,70 (0,99)	–0,59 (0,61)		0,36 (0,29)	
			111	8,42 (1,72)	Placebo	–3,85 (1,95)	24,82 (0,97)	–0,81 (0,53)		0,41 (0,22)	

SE – sferinis ekvivalentas; AI – ašies ilgis; D – dioptrijs; SN – standartinis nuokrypis

¹ 0,01 proc. grupė *plg.* 0,5 proc. grupė $p = 0,02$, tarp kitų koncentracijų grupių $p > 0,05$; ² 0,01 proc. grupė *plg.* 0,1 proc. grupė $p < 0,01$ ir 0,01 proc. grupė *plg.* 0,5 proc. grupė $p < 0,01$, 0,5 proc. grupė *plg.* 0,1 proc. grupė $p > 0,05$; ³ 0,01 proc. grupė *plg.* placebo grupė $p = 0,006$, 0,025 proc. grupė *plg.* placebo grupė $p < 0,001$, 0,05 proc. grupė *plg.* placebo grupė $p < 0,001$, 0,01 proc. grupė *plg.* 0,025 proc. grupė $p = 0,05$, 0,01 proc. grupė *plg.* 0,05 proc. grupė $p < 0,001$, 0,025 proc. grupė *plg.* 0,05 proc. grupė $p = 0,01$; ⁴ 0,01 proc. grupė *plg.* placebo grupė $p = 0,18$, 0,025 proc. grupė *plg.* placebo grupė $p < 0,001$, 0,05 proc. grupė *plg.* placebo grupė $p = 0,02$, 0,01 proc. grupė *plg.* 0,05 proc. grupė $p < 0,001$, 0,025 proc. grupė *plg.* 0,05 proc. grupė $p = 0,006$.

ATOM tyrimai

I ATOM1 atsitiktinių imčių tyrimą (Singapūras) buvo įtraukta 400 6–12 metų vaikų, kurių SE nuo $-1,0$ D iki $-6,0$ D ir astigmatizmas mažesnis nei $1,5$ D [246]. 1,0 proc. atropino arba placebo akių lašai buvo skiriami vartoti į vieną akį kiekvieną vakarą 2 metus. Tyrimo rezultatai parodė, kad 1,0 proc. atropino akių lašai sulėtino trumparegystės progresavimą, remiantis SE ir akies AI pokyčiu. Atropino lašų grupėje SE progresavo $0,92$ D mažiau ir akies AI padidėjo $0,40$ mm mažiau nei placebo grupėje ($p < 0,001$). Tačiau nutraukus gydymą buvo stebėtas atšokimo (angl. *rebound*) fenomenas, kai trumparegystė progresavo greičiau nei įprastai. Tačiau bendras trumparegystės progresavimas per 3 metus (2 metai vartojant 1,0 proc. atropino akių lašus ir 1 metai nutraukus gydymą) buvo reikšmingai mažesnis atropino akių lašų grupėje palyginti su placebo grupe: 1,0 proc. atropino lašų grupėje akies AI padidėjo $0,29$ ($0,37$) mm, o placebo grupėje – $0,52$ ($0,45$) mm ($p < 0,001$) [250].

ATOM2 atsitiktinių imčių tyrime buvo vertintas 0,5 proc., 0,1 proc. ir 0,01 proc. atropino akių lašų veiksmingumas [247]. Tyrime dalyvavo 400 6–12 metų vaikų, kurių SE buvo $< -2,0$ D, astigmatizmas ne didesnis nei $1,5$ D. Atropino akių lašai buvo skiriami vartoti vieną kartą vakare į abi akis 2 metus. Tyrimą sudarė trys etapai. Pirmojo etapo metu (po 2 metų) buvo nustatytas nuo koncentracijos priklausomas poveikis trumparegystės progresavimui: 0,5 proc. atropino akių lašų grupėje SE pokytis buvo $-0,30$ ($0,60$) D; 0,1 proc. lašų grupėje – $-0,38$ ($0,60$) D; 0,01 proc. atropino lašų grupėje – $-0,49$ ($0,63$) D (0,01 proc. *plg.* 0,5 proc., $p = 0,02$; $p > 0,05$ tarp kitų koncentracijų grupių). Akies AI pokytis 0,5 proc. atropino grupėje buvo $0,27$ ($0,25$) mm; 0,1 proc. grupėje – $0,28$ ($0,28$) mm ir 0,01 proc. grupėje – $0,41$ ($0,32$) mm (0,01 proc. *plg.* 0,1 proc. bei 0,01 proc. *plg.* 0,5 proc., $p < 0,001$; 0,5 proc. *plg.* 0,1 proc. $p > 0,05$).

Antrojo etapo metu vertintas trumparegystės progresavimas per 1 metus nutraukus 2 metų trukmės gydymą atropino akių lašais [251]. Buvo stebėtas ženklus nuo koncentracijos priklausomas atšokimo (angl. *rebound*) fenomenas: SE pokytis 0,01 proc. grupėje buvo $-0,28$ ($0,33$) D; 0,1 proc. grupėje – $-0,68$ ($0,45$) D ir 0,5 proc. grupėje – $-0,87$ ($0,52$) D ($p < 0,001$); akies AI pokytis: $0,19$ ($0,13$) mm, $0,33$ ($0,18$) mm ir $0,35$ ($0,20$) mm ($p < 0,001$), 0,01 proc., 0,1 proc. ir 0,5 proc. atropino akių lašų grupėse, atitinkamai. SE pokytis per 3 metus buvo $-0,72$ ($0,72$) D 0,01 proc. atropino akių lašų grupėje, $-1,04$ ($0,83$) D 0,1 proc. atropino grupėje ir $-1,15$ ($0,81$) D 0,5 proc. atropino grupėje ($p < 0,001$). 3 metų rezultatai parodė, kad 0,01 proc. atropino akių lašai buvo veiksmingiausi, remiantis SE ir akies AI pokyčiais. Jaunesnis amžius ir didesnė atropino lašų koncentracija buvo susiję su greitesniu trumparegystės progresavimu po gydymo nutraukimo.

Trečiojo etapo metu 0,01 proc. atropino akių lašai buvo skirti vartoti dar 2 metus tiriamiesiems, kurių trumparegystė progresavo $\leq -0,5$ D po gydymo nutraukimo [252]. Iš jų 17 tiriamųjų (24 proc.) pradžioje buvo 0,01 proc. atropino grupėje, 82 (59 proc.) – 0,1 proc. grupėje ir 93 (68 proc.) – 0,5 proc. atropino grupėje. 5 metų SE pokytis 0,01 proc. atropino lašų grupėje buvo mažiausias ($-1,38$ (0,98) D) palyginti su 0,1 proc. ($-1,83$ (1,16) D, $p = 0,003$) ir 0,5 proc. ($-1,98$ (1,10) D), $p < 0,001$) grupėmis. Vidutinis akies AI pokytis per 5 metus buvo 0,75 (0,48) mm, 0,85 (0,53) mm ir 0,87 (0,49) mm, atitinkamai 0,01 proc., 0,1 proc. ir 0,5 proc. atropino grupėse ($p = 0,185$). Taigi, nors 0,01 proc. atropino akių lašų koncentracija buvo vertinta kaip veiksmingiausia, statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių po 5 metų gydymo buvo nustatytas tik pagal SE, bet ne akies AI pokytį [252].

ATLAS tyrimas

ATLAS – tai ilgalaikio stebėjimo perspektyvinis tyrimas, kurio metu po 20 ir 10 metų vertintas trumparegystės dydis pacientams, dalyvavusiems ATOM1 ir ATOM2 tyrimuose [249]. Tiriamieji vaikystėje buvo gydomi atropino akių lašais 2–4 metus. Tačiau, vertinant SE ir akies AI, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp trumparegių, vartojusių ir nevartojusių 1,0 proc. atropino lašus (ATOM1), bei tarp trumparegių, vartojusių 0,5 proc., 0,1 proc. ar 0,01 proc. atropino lašus (ATOM2), nenustatyta. Manoma, kad tokius rezultatus galėjo lemti atšokimo (angl. *rebound*) fenomenas. Be to, buvo įvertinta tik ketvirtadalis pradinės tiriamųjų kohortos, o tiriamieji, kurie tyrimo metu patyrė nepageidaujamą poveikį ar kurių trumparegystė neprogresavo, galėjo būti mažiau linkę dalyvauti tolimesniame stebėjime. Be to, keliama hipotezė, kad galbūt atropino akių lašai pristabdo trumparegystės progresavimą tik jų vartojimo laikotarpiu, tačiau neturi poveikio trumparegystės eigai pasibaigus gydymui [249].

LAMP tyrimas

Mažos koncentracijos atropino akių lašų tyrime (Honkongas) analizuotas 0,05 proc., 0,025 proc. ir 0,01 proc. atropino akių lašų poveikis trumparegystės progresavimui 4–12 metų vaikams, kurių SE $\leq -1,0$ D, o astigmatizmas ne didesnis nei 2,5 D. Ši atsitiktinių imčių, dvigubai aklą tyrimą sudarė keturi etapai:

Pirmojo etapo metu (pirmaisiais metais) vaikai buvo atsitiktinai suskirstyti į 4 grupes: 0,05 proc., 0,025 proc., 0,01 proc. atropino ir placebo akių lašų [248]. Po 1 metų gydymo vidutinis akies AI padidėjimas, palyginti su placebo grupe, buvo mažesnis 0,21 mm, 0,13 mm ir 0,05 mm, atitinkamai, 0,05 proc., 0,025 proc. ir 0,01 proc. atropino grupėse ($p < 0,001$). Tačiau tarp 0,01 proc. ir placebo grupių akies AI pokyčio skirtumas nebuvo reikšmingas ($p = 0,18$).

SE pokytis buvo reikšmingai mažesnis visų koncentracijų grupėse, palyginti su placebo grupe ($p < 0,001$).

Antrojo etapo metu (antraisiais metais) vaikai, kurie buvo placebo grupėje, pradėjo vartoti 0,05 proc. atropino akių lašus. Kitos grupės tęsė gydymą ta pačia atropino lašų koncentracija [253]. Po 2 metų, reikšmingi skirtumai tarp grupių, remiantis SE pokyčiu, išliko, tačiau tik 0,05 proc. koncentracija reikšmingai sulėtino ir akies AI augimą. Ženklus trumparegystės progresavimo sulėtėjimas buvo stebėtas vaikams, kurie pirmaisiais metais vartojo placebo, o antraisiais – 0,05 proc. atropino akių lašus (antraisiais metais SE pokytis buvo $-0,18$ (0,49) D palyginti su $-0,82$ (0,49) D pirmaisiais metais, $p < 0,001$, o akies AI pokytis $0,15$ (0,18) mm palyginti su $0,43$ (0,21) mm, $p < 0,001$).

Trečiajame etape (trečiaisiais metais) vaikai, kurie vartojo atropino akių lašus nuo tyrimo pradžios, buvo suskirstyti santykiu 1:1 į testinio gydymo (toliau vartojo tos pačios koncentracijos atropino akių lašus) ir gydymo nutraukimo pogrupius [254]. 3 metų rezultatai parodė, kad tęsiant gydymą trumparegystė progresavo lėčiau nei nutraukus: 0,05 proc. atropino lašų grupėje tęsiant gydymą SE pokytis buvo $-0,28$ (0,42) D, nutraukus lašus $-0,68$ (0,49) D ($p < 0,001$), 0,025 proc. grupėje tęsiant lašus buvo $-0,35$ (0,37) D, nutraukus $-0,57$ (0,38) D ($p = 0,04$), ir 0,01 proc. grupėje tęsiant $-0,38$ (0,49) D, nutraukus $-0,56$ (0,40) D ($p = 0,04$). Akies AI pokytis taip pat didesnis buvo nutraukus gydymą: 0,05 proc. grupėje tęsiant atropino lašus AI pokytis buvo $0,17$ (0,14) mm palyginti su $0,33$ (0,17) mm nutraukus ($p < 0,001$), 0,025 proc. grupėje $-0,20$ (0,15) mm palyginti su $0,29$ (0,14) mm ($p = 0,001$) ir 0,01 proc. grupėje $-0,24$ (0,18) mm palyginti su $0,29$ (0,15) mm ($p = 0,13$). Atšokimo (angl. *rebound*) fenomenas priklausė nuo atropino lašų koncentracijos, tačiau skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,15$). Mažesnis atšokimo (angl. *rebound*) fenomenas buvo nustatytas vyresniems vaikams.

Ketvirtajame etape (ketvirtaisiais ir penktaisiais metais) visi vaikai, tęsiantys gydymą, vartojo 0,05 proc. atropino akių lašus. Gydymą nutraukusiems vaikams, jei trumparegystė progresavo $\leq -0,50$ D, buvo skirti vartoti 0,05 proc. atropino akių lašai. 5 metų rezultatai parodė, kad 0,05 proc. koncentracija buvo veiksmingiausia. SE pokytis per 5 metus buvo $-1,34$ (1,40) D, $-1,97$ (1,03) D ir $-2,34$ (1,71) D, atitinkamai, 0,05 proc. 0,025 proc. ir 0,01 proc. atropino akių lašų grupėse ($p = 0,02$), o akies AI pokytis $-0,79$ (0,54) mm, $1,11$ (0,46) mm ir $1,24$ (0,72) mm ($p = 0,007$), atitinkamai. Svarbu paminėti, kad ketvirtaisiais ir penktaisiais metais visos grupės vartojo 0,05 proc. atropino akių lašus, todėl ilgalaikis skirtingų koncentracijų poveikis nėra tiksliai atspindintis pradinės koncentracijos veiksmingumą [255]. Tarp tiriamųjų, nutraukusių gydymą, 87,9 proc. (94 iš 107) trumparegystė progresavo $\leq -0,50$ D, todėl gydymas atropino akių lašais buvo atnaujintas. Pakartotinio gydymo dalis tarp tirtų koncentracijų buvo panaši.

Kitų šalių tyrimai

Trejų metų trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, daugiacentriniaame (26 centrai Šiaurės Amerikoje ir 5 Europos šalyse) CHAMP (angl. *Childhood Atropine for Myopia Progression*) tyrime dalyvavo 573 vaikai, kurių trumparegystė buvo nuo $-0,50$ D iki $-6,0$ D [256]. Trumparegiams vaikams buvo skirta vartoti placebo, 0,01 proc. ir 0,02 proc. atropino akių lašus 3 metus. Tyrimo duomenimis, 0,01 proc. atropino lašų grupėje 6–10 metų vaikų trumparegystė reikšmingai dažniau progresavo iki $-0,50$ D (28,5 proc., 57 atvejai iš 200), palyginti su placebo grupe (17,5 proc., 44 atvejai iš 252) ir 0,02 proc. atropino akių lašų grupe (22,1 proc., 81 atvejis iš 366). Tyrimo rezultatai parodė, kad 0,01 proc. atropino akių lašai reikšmingai sumažino SE ir akies AI pokytį, palyginti su 0,02 proc. atropino lašų ir placebo grupėmis [256].

Kitas tyrimas – MOSAIC (angl. *Myopia Outcome Study of Atropine in Children*), kuris truko 2 metus ir buvo atliktas Airijoje, analizavo 0,01 proc. atropino akių lašų poveikį trumparegystės eigai 6–16 metų vaikams (204 tiriamieji, $SE \leq -0,50$ D) [257]. Per 2 metus SE pokytis tarp 0,01 proc. atropino ir placebo grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,07$), tačiau reikšmingas skirtumas nustatytas po 18 mėnesių ($p = 0,049$). Akies AI pokytis buvo reikšmingai mažesnis 0,01 proc. atropino grupėje, palyginti su placebo grupe, tiek po 18 mėn. ($p = 0,04$), tiek po 2 metų ($p = 0,009$) [257]. Tyrimo duomenimis, 0,01 proc. atropino akių lašai buvo veiksmingesni baltaodžiams vaikams nei nebaltaodžiams. Antrajame tyrimo etape (MOSAIC2) buvo vertinamas 0,05 proc. atropino akių lašų veiksmingumas [258]. 66 tiriamiesiems placebo lašai buvo pakeisti į 0,05 proc. atropino akių lašus. Tiriamiesiems, kurie 2 metus vartojo 0,01 proc. atropino akių lašus, skirtas placebo arba pradėti retinti 0,01 proc. atropino lašai [258]. SE ir akies AI pokyčiai buvo mažesni 0,05 proc. atropino grupėje, palyginti su grupe, kuri vartojo placebo lašus, ir grupe, kuri vartojo 0,01 proc. atropino akių lašus juos lašinant rečiau [258].

Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas, kuriame dalyvavo 187 5–12 metų trumparegiai vaikai (SE nuo $-1,0$ D iki $-6,0$ D). Tyrimo rezultatai nenustatė skirtumo, vertinant SE ir akies AI pokytį 2 metų laikotarpiu, tarp tiriamųjų, vartojusių 0,01 proc. atropino akių lašus, ir tiriamųjų, vartojusių placebo lašus: SE pokytis 0,01 proc. atropino grupėje buvo $-0,82$ D, placebo – $-0,80$ D ($p = 0,83$), o akies AI pokytis 0,01 proc. atropino grupėje – $0,44$ mm, placebo grupėje – $0,45$ mm ($p > 0,05$) [259].

Australijoje atliktas 2 metų trukmės tyrimas (angl. *Western Australia Atropine for the Treatment of Myopia* (WA)–ATOM)) taip pat nenustatė, kad 0,01 proc. atropino akių lašai reikšmingai stabdytų trumparegystės progresavimą, palyginti su kontroline grupe [260]. Į tyrimą buvo įtraukti 153 6–16

metų trumparegiai vaikai ($SE \leq -1,50D$). Nustatytas SE pokytis 2 metų laikotarpiu buvo $-0,64 D$ $0,01$ proc. atropino akių lašų grupėje ir $-0,78 D$ placebo grupėje ($p = 0,09$), o akies AI pokytis $-0,34$ mm ir $0,38$ mm, atitinkamai ($p = 0,1$). Tyrimo autoriai mano, kad reikšmingo gydymo poveikio nenustatyta, dėl didesnio tiriamųjų, su greitai progresuojančia trumparegyste, pasitraukimo iš placebo grupės tyrimo metu [260]. Antrojo etapo metu buvo vertinamas trumparegystės progresavimas nutraukus 2 metų trukmės gydymą atropino lašais [261]. SE pokytis $0,01$ proc. atropino grupėje buvo $-0,41 D$, o placebo grupėje $-0,28 D$ ($p = 0,016$). Akies AI pokytis atropino grupėje buvo $0,20$ mm, o placebo $-0,13$ mm ($p < 0,001$). Gydymo grupėje nutraukus atropino lašų vartojimą stebėtas reikšmingai didesnis trumparegystės progresavimas, tačiau vertinant bendrą SE ir akies AI pokytį per 3 metus, reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta [261].

2.9.4. Atropino akių lašai ir gyslainė

Gyslainė – tai kraujagyslinis akies dangalas, esantis tarp odenos ir tinklainės. Ji yra svarbi akių metabolizmui ir kraujotakai [262]. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad gyslainė dalyvauja reguliuojant akies augimą [263]. GS pokyčiai gali lemti akies AI pokyčius [262]. Zhou ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, padidėjus gyslainės aprūpinimui krauju, sumažėja odenos hipoksija ir slopinamas trumparegystės progresavimas [264]. Priešingai, sumažėjus gyslainės kraujotakai, gali atsirasti odenos hipoksija, kuri skatina fibroblastų virtimą (angl. *transdifferentiation*) miofibroblastais ir trumparegystės atsiradimą [265]. Nustatyta, kad trumparegių akių gyslainė yra plonesnė, palyginti su emetropų ir toliaregių akių gyslaine [266–269]. Gyslainės plonėjimas taip pat buvo stebėtas emetropams, kurie tapo trumparegiais, ir trumparegiams vaikams, su progresuojančia trumparegyste, o emetropų vaikų GS išliko panašus [64, 65]. Taigi plonesnis GS galėtų būti trumparegystės pradžios ar progresavimo prognozinis veiksnys.

Mažos koncentracijos atropino akių lašų poveikis GS išlieka nepakankamai ištirtas, o tyrimų rezultatai prieštaringi [270–272]. Kai kurių tyrimų duomenimis, GS reikšmingai padidėjo tiek sveikiems, tiek trumparegiams vaikams, trumpą laiką vartojusiems atropino akių lašus [273–276]. Kitų tyrimų duomenimis, GS reikšmingai padidėjo trumparegiams vaikams, vartojusiems $1,0$ proc. atropino lašus, o sumažėjo vaikams, vartojusiems $0,01$ proc. atropino lašus [270]. LAMP (angl. *Low-Concentration Atropine for Myopia progression*) tyrimas analizavo įvairių atropino lašų koncentracijų poveikį GS [271]. Tyrime nustatyta, kad GS reikšmingai padidėjo $0,05$ proc. ir $0,025$ proc. atropino grupėse, tačiau liko nepakitęs $0,01$ proc. atropino lašų bei placebo grupėse. Airijoje atlikto tyrimo duomenimis, GS per 2 metus išli-

ko stabilus tiems, kurie vartojo 0,01 proc. atropino akių lašus, ir reikšmingai suplonėjo placebo grupės tiriamiesiems, o Danijoje atlikto tyrimo duomenimis, nenustatyta 0,01 proc. atropino akių lašų poveikio GS 3 metu laikotarpiu, palyginti su placebo grupe [277, 278].

Gyslainės sustorėjimas siejamas su mažesniu SE pokyčiu ir lėtesniu akies AI didėjimu. Kadangi gyslainės plonėjimas yra reikšmingas miopinės geltonosios dėmės degeneracijos rizikos veiksnys, GS gali būti naudojamas kaip rodiklis, leidžiantis prognozuoti šios komplikacijos tikimybę [279, 280]. Siekiant sumažinti trumparegystės sukeltų komplikacijų riziką ateityje, optimalus gydymas turėtų daryti poveikį ir GS. GS pokyčių vertinimas gydymo metu gali būti naudingas kaip papildomas rodiklis gydymo veiksmingumui įvertinti. Tačiau rezultatai apie atropino akių lašų poveikį GS išlieka prieštaringi, todėl būtini tolimesni tyrimai.

2.9.5. Atropino akių lašų nepageidaujamas poveikis

Atropino akių lašai, dėl poveikio vyzdžio sutraukiamajam ir krumplyno lygiesiems raumenims, gali sukelti vyzdžio išplėtimą, šviesos baimę, akomodacijos funkcijos sutrikimą bei neryškų matymą iš arti [12]. Fotochrominiai ir progresiniai akiniai gali padėti sumažinti šiuos skundus. Įvairių tyrimų duomenimis, atropino akių lašų nepageidaujamų reiškinių dažnumas priklauso nuo koncentracijos [12, 281, 282]. Didesnės atropino akių lašų koncentracijos siejamos su didesniu dažniausiai pasitaikančių (šviesos baimė, neryškus matymas iš arti) nepageidaujamų reakcijų dažnumu. ATOM2 tyrime nustatyta, kad 0,5 proc. ir 0,1 proc. atropino lašų grupėse nepageidaujami reiškiniai buvo reikšmingai dažnesni nei 0,01 proc. grupėje [247]. Padidėjęs akių jautrumas šviesai, vyzdžio išplėtimas iki 3,0 mm ir ženkliai sumažėjusi akomodacijos amplitudė buvo nustatoma 0,5 proc. ir 0,1 proc. atropino akių lašų grupėse [247]. Alerginis konjunktyvitas ir dermatitas buvo nustatytas iki 5,3 proc. atvejų ir tik 0,5 proc. ir 0,1 proc. atropino grupėse. 0,01 proc. atropino akių lašai neturėjo reikšmingo poveikio nei akomodacijos amplitudei, nei vyzdžio dydžiui, nei regos aštrumui [247]. Sun ir bendraautorių atliktos metaanalizės duomenimis, šviesos baimės dažnumas vartojant 0,01 proc. atropino akių lašus buvo 1,7 proc., vartojant vidutinės koncentracijos ($> 0,01$ proc. ir $< 0,5$ proc.) atropino akių lašus – 26,6 proc., o didelės koncentracijos (0,5–1,0 proc.) atropino lašus – 65,9 proc. ($p < 0,01$) [281]. Neryškaus matymo iš arti dažnumas, vartojant 0,01 proc. atropino akių lašus, buvo 0,5 proc. atvejų, vartojant vidutinės koncentracijos atropino akių lašus – 10,9 proc., vartojant didelės koncentracijos – 10,0 proc. ($p = 0,03$) [281]. Tiek šviesos baimės, tiek neryškaus matymo iš arti dažnumas, vartojant 0,01 proc. atropino akių lašus, buvo ženkliai mažesnis nei vartojant didesnės koncentracijos lašus. Metaana-

lizės duomenimis, akių diskomforto dažnumas, vartojant mažos koncentracijos atropino lašus, buvo nustatomas 0,7 proc. atvejų, vidutinės koncentracijos lašus – 0 proc., o didelės koncentracijos – 1,8 proc. ($p = 0,1$) [281]. Alerginės reakcijos 0,01 proc. atropino lašų grupėje nustatytos 0,3 proc. atvejų, o vidutinės ir didelės koncentracijos grupėse – po 2,6 proc. ($p = 0,01$) [281]. Galvos skausmo dažnumas, vartojant dideles atropino akių lašų koncentracijas, buvo 5,3 proc., o vartojant vidutines ir mažas koncentracijas – 0 proc. Kiti nepageidaujami reiškiniai, pavyzdžiui, miežis ar galvos svaigimas, buvo reti visose grupėse ir, tikėtina, atsitiktiniai [281].

ATLAS tyrimo duomenimis, nenustatyta jokių ilgalaikių nepageidaujamų atropino akių lašų poveikių [249]. Praėjus 10 ar 20 metų po 2–4 metų gydymo, nebuvo pastebėtas didesnis kataraktos ar kitų akių ligų dažnumas.

Sisteminis atropino nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti tokiais simptomais kaip sausa oda, burna ir gerklė, mieguistumas, dirglumas, tachikardija, veido ar kaklo paraudimas [223].

2.10. Literatūros apžvalgos santrauka

Trumparegystė yra dažniausia refrakcijos yda, kurios paplitimas per pastaruosius dešimtmečius didėja [1, 2, 22]. Apie 31 proc. pasaulio populiacijos yra trumparegiai. Prognozuojama, kad apie pusę pasaulio gyventojų arba penki milijardai žmonių iki 2050 m. taps trumparegiais, kurių 10 proc. bus didelio laipsnio trumparegiai [1]. Nors yra įvairių teorijų, aiškinančių šios ligos atsiradimo ir progresavimo mechanizmus, trumparegystės etiologija išlieka prieštaringa [41, 42, 45, 46, 50-53, 60, 61]. Vieningų duomenų, patvirtinančių vieną trumparegystės etiologinį modelį, mokslas dar nerado, tačiau yra aišku, kad šią ligą lemia genetinių, gyvensenos ir aplinkos veiksnių visuma. Manoma, kad polinkis sirgti trumparegyste yra paveldimas, tačiau aplinkos veiksniai – ilgas ir intensyvus darbas į artį, netinkamas apšvietimas, ekranų naudojimo įpročiai bei trumpas buvimas lauke – gali lemti jos atsiradimą [22, 71, 80, 81, 83–85]. Žinoma, kad jei vienas iš tėvų yra trumparegis, tikimybė, kad vaikas taip pat bus trumparegis padidėja 2,08 karto, o jei abu tėvai trumparegiai – 5,07 karto [141].

Refrakcijos ydas lemiantys genai atsakingi už įvairius biologinius procesus, įskaitant akies struktūrų vystymąsi, šviesos signalų perdavimą, tinklainės ląstelių fiziologiją, cirkadinio ritmo reguliaciją, dopamino apykaitą ir tarpląstelinio matriksio pertvarkymą [88, 148, 155, 156, 161–163, 174]. Nors vis atrandama naujų genų lokusų, siejamų su trumparegyste, jų tikslus poveikis šios ligos atsiradimui išlieka ne iki galo išaiškintas. *COL1A1* (angl. *collagen type I alpha 1*) yra genas, koduojantis pirmojo tipo kolageno alfa grandinę, kuri yra pagrindinė jungiamojo audinio struktūrinė dalis. Nustatyta, kad esant

trumparegystei sumažėja I tipo kolageno kaupimasis odenoje, o patologinė trumparegystė siejama su odenos plonėjimu, pakitusia jos architektūra ir akies AI didėjimu [19, 20]. *APLP2* (angl. *amyloid precursor like protein 2*) – genas koduojantis APLP2 baltymą, kuris yra svarbus refrakcijos vystymuisi. Nustatyta, kad vaikai, turintys tam tikrus *APLP2* VNV ir skaitantys daugiau nei 1 valandą per dieną, turėjo 5 kartus didesnę tikimybę susirgti trumparegyste [21]. Nors tikslūs mechanizmai, kuriais *APLP2* VNV gali lemti trumparegystės atsiradimą, nėra aiškūs, manoma, kad tam tikri patogeniniai variantai gali padidinti APLP2 baltymo kiekį, taip skatindami akies AI didėjimą [21].

Siekiant sulėtinti trumparegystės progresavimą ir sumažinti didelio laipsnio trumparegystės lemtų komplikacijų (glaukomos, ankstyvos kataraktos, miopinės geltonosios dėmės degeneracijos, geltonosios dėmės išsisluoksniavimo (angl. *foveoschisis*) tinklainės plyšio ir tinklainės atsokos) riziką, gali būti naudojami specialūs trumparegiams skirti akiniai ar kontaktiniai lęšiai, atropino akių lašai ar geriamasis 7–metilksantinas bei kartotinė mažo intensyvumo raudonos šviesos terapija (angl. *repeated low – level red light*) [5, 6, 9, 204–210].

Atropino akių lašai yra pagrindinė farmakologinė priemonė plačiai naudojama pasaulyje trumparegystės progresavimui lėtinti. Atropinas – neselektyvus muskarininių receptorių (M1 – M5) antagonistas [7, 223]. Nors yra įvairių teorijų, tikslūs atropino veikimo taikiniai ir mechanizmas, lemiantys trumparegystės progresavimo stabdymą, lieka nenustatyti. Spėjama, kad atropino akių lašų veikimo vietos galėtų būti gyslainėje, odenoje ar tinklainės pigmentiniame epitelyje [36, 235, 236, 283, 284]. Nustatyta, kad atropino akių lašai turi nuo koncentracijos priklausomą poveikį trumparegystės progresavimui ir nepageidaujamų reakcijų dažnumui: didesnės koncentracijos atropino lašai veiksmingiau lėtina trumparegystės progresavimą, tačiau yra susijusios su didesne nepageidaujamo poveikio rizika [11–14]. Dažniausiai nustatomi šalutiniai reiškiniai – padidėjęs akių jautrumas šviesai dėl išsiplėtusio vyzdžio bei neryškus matymas iš arti dėl krumplyno raumens atpalaidavimo ir akomodacijos funkcijos sutrikdymo [281]. Be to, didesnė atropino lašų koncentracija lemia didesnę atsokimo (angl. *rebound*) fenomeną – kai, nutraukus atropino lašus, trumparegystė progresuoja greičiau nei įprastai [11–14]. Mažiausia atropino koncentracija, veiksmingai stabdanti trumparegystės progresavimą ir sukelianti mažiausią nepageidaujamo poveikio dažnumą, išlieka neaiški ir yra mokslinių tyrinėjimų objektas.

3. TYRIMO METODAI

3.1. Bioetikos komiteto leidimas

Šis perspektyvusis stebėjimo klinikinis tyrimas buvo atliekamas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (LSMUL KK) Akių ligų klinikoje ir LSMU Medicinos akademijos Neuromokslų instituto Oftalmologijos laboratorijoje 2020–2024 metais. Tyrimui atlikti buvo gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. BE–2–18 (išduotas 2021–03–15).

3.2. Tyrimo imties tūris

Apskaičiuota, kad siekiant nustatyti 0,50 D SE pokyčio skirtumą tarp grupių 1 metų laikotarpiu, kai standartinis nuokrypis (SN) yra 0,70 D, su 80 proc. patikimumo lygmeniu ir 5 proc. paklaida, reikalinga į kiekvieną tiriamąją grupę įtraukti bent 31 tiriamąjį [285, 286]. Tyrimo imties dydis apskaičiuotas pagal formulę pateiktą 3.2.1 paveiksle [286]. Darant prielaidą, kad pacientų pasitraukimas iš tyrimo 1 metų laikotarpiu gali būti 20 proc., buvo apskaičiuota, kad į kiekvieną tiriamųjų grupę reikia įtraukti bent 38 pacientus.

$$\begin{aligned}k &= \frac{n_2}{n_1} = 1 \\n_1 &= \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/K)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2} \\n_1 &= \frac{(0.7^2 + 0.7^2/1)(1.96 + 0.84)^2}{0.5^2} \\n_1 &= 31 \\n_2 &= K * n_1 = 31\end{aligned}$$

3.2.1 pav. Formulė, pagal kurią apskaičiuota tyrimo imtis

$\Delta = |\mu_2 - \mu_1|$ – absoliutus skirtumas tarp dviejų vidurkių; σ_1 , σ_2 – standartinis nuokrypis; n_1 – pirmosios grupės imtis; n_2 – antrosios grupės imtis; α – tikimybė pagal I tipo klaidą (0,05); β – tikimybė pagal II tipo klaidą (0,2); z – kritinė Z reikšmė (α ir β); K – santykis tarp grupių.

3.3. Įtraukimo į tyrimą kriterijai oftalmologiniam tyrimui

Į tyrimą įtraukti trumparegiai vaikai, kurie lankėsi LSMUL KK Akių ligų klinikoje, vaikų akių ligų konsultacinėje poliklinikoje 2021–2023 metais. Trumparegiai pacientai, kurių tėvai sutiko dalyvauti tyrime, gavus vaiko pri-

tarimą, iš pradžių, buvo suskirstyti į dvi grupes, pagal tai, ar norėjo gydytis mažos koncentracijos atropino akių lašais, ar ne. Pacientai, atsisakę gydymo atropino akių lašais, buvo įtraukti į kontrolinę grupę, o tie, kurie sutiko vartoti atropino akių lašus, atsitiktine tvarka pateko į gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupę arba gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupę. Atropino akių lašai buvo skirti vartoti 1 kartą per dieną, vakare, 1 metus į abi akis. Atitinkamos koncentracijos atropino akių lašus pacientai įsigijo savo lėšomis vaistinėse.

Tyrimo grupės:

1. **Kontrolinė tiriamųjų grupė** – trumparegiai vaikai, atitinkantys tyrimo įtraukimo/neįtraukimo kriterijus, bet atsisakę gydymo atropino akių lašais.
2. **Gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais tiriamųjų grupė** – trumparegiai vaikai, atitinkantys tyrimo įtraukimo/neįtraukimo kriterijus ir sutinkantys 1 metus, 1 kartą per dieną, vakare, vartoti 0,01 proc. atropino akių lašus.
3. **Gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais tiriamųjų grupė** – trumparegiai vaikai, atitinkantys tyrimo įtraukimo/neįtraukimo kriterijus ir sutinkantys 1 metus, 1 kartą per dieną, vakare, vartoti 0,03 proc. atropino akių lašus.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai trumparegiams vaikams:

1. Pasirašyta informuoto asmens sutikimo forma asmenų, atsakingų už vaiką.
2. Gautas vaiko pritarimas dalyvauti tyrime [287].
3. Vaiko amžius nuo 6–12 metų.
4. SE cikloplegijoje abiejų akių nuo $-0,50$ D iki $-6,0$ D.
5. Astigmatizmas ne didesnis nei $2,0$ D abiejose akyse.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai trumparegiams vaikams:

1. Nustatyta kita akių liga ar refrakcijos yda (pvz., katarakta, tinklainės ligos, ambliopija, žvairumas, astigmatizmas $> 2,0$ D ir kt.).
2. Anksčiau vartoti atropino akių lašai, nešioti specialūs kontaktiniai lęšiai ar taikyti kiti trumparegystės progresavimo kontrolės metodai.
3. Žinoma alergija atropinui.
4. Nustatyta sisteminė liga (pvz., endokrininės sistemos, širdies ar kvėpavimo takų ligos).
5. Atsisakymas dalyvauti tyrime.

3.4. Įtraukimo į tyrimą kriterijai genetiniam tyrimui

Genetiniam tyrimui atlikti buvo renkami seilių ėminiai, gavus raštišką tėvų arba atsakingo už vaiką asmenų sutikimą bei vaiko sutikimą duoti seilių ėminį. Genetiniam ištyrimui įtraukti trumparegiai vaikai, jau dalyvaujantys tyrime, bei suformuota sveikų vaikų grupė. Į sveikų vaikų grupę įtraukti akių ligomis nesergantys vaikai, kurie 2021–2024 metais lankėsi LSMUL KK Akių ligų klinikoje dėl profilaktinio oftalmologinio patikrinimo, bei dalis ėminių buvo surinkta vykdant Kauno rajono tyrimą „Vaikų sveikatos tyrimas: antsvorio, nutukimo, padidėjusio arterinio kraujo spaudimo, regėjimo sutrikimų ir akių paviršiaus pokyčių paplitimas bei šių sveikatos rodiklių sąsajos su socioekologiniais ir genetiniais veiksniais“ (Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. BE–2–2 (išduotas 2024–04–23)).

Sveikų vaikų įtraukimo į tyrimą genetiniam ištyrimui kriterijai:

1. Pasirašyta informuoto asmens sutikimo forma (genetinio tyrimo) asmenų, atsakingų už vaiką.
2. Vaikas sutiko duoti seilių ėminį.
3. Amžius nuo 6–12 metų.

Sveikų vaikų neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Nustatyta kliniškai reikšminga refrakcijos yda ar akių liga (SE cikloplegijoje $> 3,0$ D arba $< -0,25$ D, hipermetropinis astigmatizmas daugiau 2,0 D, miopinis astigmatizmas $> 0,50$ D, anizotropija didesnė nei 1,0 D, katarakta, tinklainės ligos, ambliopija, žvairumas)
2. Nustatyta sisteminė liga (pvz., endokrininės sistemos, širdies ar kvėpavimo takų ligos).
3. Atsisakymas duoti seilių ėminį.

3.5. Tiriamųjų grupių charakteristika

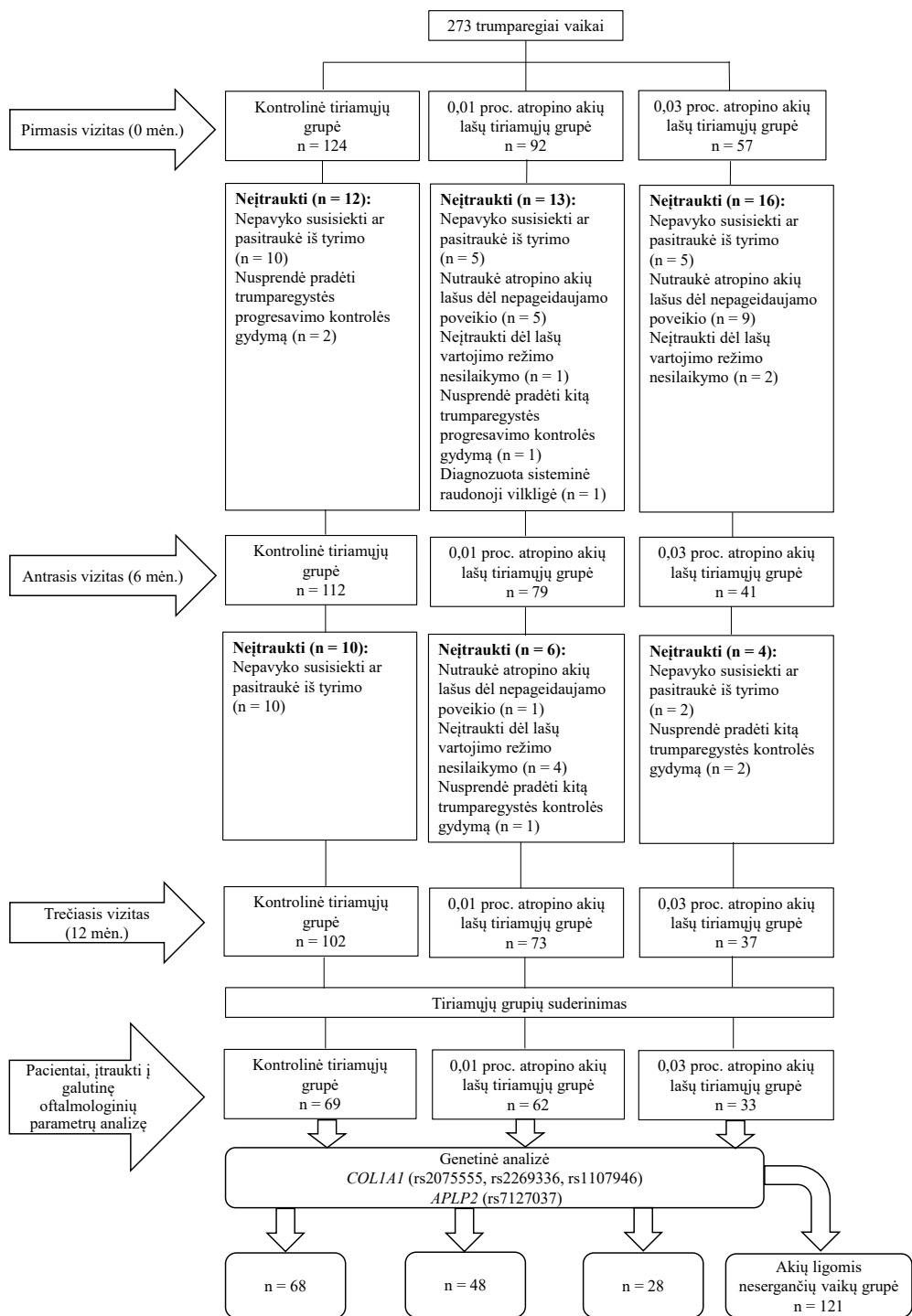
Tiriamųjų (trumparegių vaikų) įtraukimas į tyrimą vykdytas 2021–2023 metais. Iš viso šiuo periodu LSMUL KK Akių ligų klinikoje apsilankė 1052 trumparegiai vaikai, kurių 497 buvo 6–12 metų. Visus įtraukimo į tyrimą kriterijus atitiko 318 pacientų. Pacientai žodžiu buvo kviečiami dalyvauti tyrime. Atsisakiusių dalyvauti tyrime buvo 45. Iš viso į tyrimą įtraukti 273 trumparegiai vaikai.

Siekiant palyginti oftalmologinių parametrų pokyčius 1 metų laikotarpiu tarp tiriamųjų grupių, grupės buvo suderintos, remiantis paciento amžiumi ir dešinės akies SE dydžiu, įtraukimo į tyrimą dieną, taip, kad kontrolinės grupės tiriamieji atitiktų 0,01 proc. ir 0,03 proc. atropino akių lašų grupių tiri-

muosius. Neradus kontrolinėje grupėje arba gydymo grupėje atitikmens pagal amžių ir pradinį SE dydį, tiriamasis iš atitinkamos grupės, nebuvo įtrauktas į oftalmologinių parametrų pokyčių 1 metų laikotarpiu palyginimo analizę.

Genetiniam tyrimui seilių ėminių rinkimas atliktas 2021–2024 metais. Seilių ėminiai rinkti tik tada, kai vaiko tėvai ar globėjai pasirašė genetinio tyrimo informuoto asmens sutikimo formą, ir vaikas sutiko duoti seilių ėminį. Iš viso buvo surinkta 280 seilių ėminių. 15 ėminių nepavyko išskirti DNR. Iš 265 ėminių, 144 sudarė trumparegių vaikų grupę, o 121 akių ligomis nesergančių vaikų grupę.

Tiriamųjų oftalmologinio ir genetinio tyrimo schema bei atrankos eiga pa-vaizduota 3.5.1 paveiksle.



3.5.1 pav. Oftalmologinio ir genetinio tyrimo schema

3.6. Tyrimo atlikimo eiga

Pacientai, kurie lankėsi LSMUL KK Akių ligų klinikoje ir atitiko tyrimo įtraukimo kriterijus, buvo kviečiami dalyvauti tyrime. Pilnas oftalmologinis tyrimas buvo atliktas tris kartus: I vizitas – pirminis apsilankymas, II vizitas – po 6 mėn. (± 4 sav.) ir III vizitas – po 12 mėn. (± 4 sav.) nuo pirminio vizito.

3.7. Anketiniai duomenys

Apklauso būdu vertinti vaiko darbo dienos ir laisvalaikio leidimo ypatumai, galimai reikšmingi trumparegystės eigai: laikas, praleistas mokykloje, ruošiant pamokas, skaitant knygas, žiūrint televizorių, leidžiant laiką prie kompiuterio ar planšetinio kompiuterio, naudojantis mobiliuoju telefonu, būnant lauke (atskirai rudens–žiemos ir pavasario–vasaros sezonais), miego trukmė (valandomis), pertraukų darymas dirbant darbus į artį (taip/ne). Bendras valandų skaičiaus vidurkis, vertinant gyvensenos ypatumus, apskaičiuotas pagal formulę: $(\text{praleistas laikas valandomis darbo dieną} \times 5 + \text{praleistas laikas valandomis savaitgalio dieną} \times 2)/7$.

Surinkta informacija apie tėvų trumparegystę (trumparegių tėvų skaičius: nėra, vienas, abu). Taip pat fiksuotas vaiko amžius, kada pirmą kartą diagnozuota trumparegystė (metai). Apklauso būdu rinkta informacija apie vaiko akių būklę, įskaitant akių paraudimą, fotofobiją (šviesos baimę), vyzdžių dydį, akių diskomforto jausmą ir kt. Siekiant subjektyviai nustatyti regos sutrikimus ir skundus dėl akių diskomforto, atlikta anketinė apklausa, kuria remiantis analizuota ar vaikas skundžiasi svetimkūnio jausmu akyse, akių peršėjimu ar deginimo pojūčiu, ašarojimu, akių niežuliu, nuovargiu, sausumu, neryškiu matymu, sunkumu matyti dienos šviesoje ar tamsoje.

Įtraukimo į tyrimą dieną tėvai užrašė vaiko antropometrinius rodiklius – ūgį ir svorį. Remiantis pateiktais duomenimis, apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI) pagal formulę:

$$KMI = \frac{\text{Masė (kg)}}{\text{Ūgis}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Anketinę apklausą pildė tėvai ar kitas už vaiką atsakingas lydintis asmuo.

3.8. Oftalmologinis tyrimas

Visiems į tyrimą įtrauktiems trumparegiams pacientams buvo atliekamas detalus oftalmologinis tyrimas, kurį sudarė (3.8.1 lentelė):

- Nekoreguoto ir koreguoto regos aštrumo vertinimas į tolį
- Refrakcijos vertinimas cikloplegijoje
- Nekontakinė tonometrija

- Akių biomikroskopijos ir oftalmoskopijos tyrimas
- Optinės koherentinės tomografijos (OKT) tyrimas
- Akių biometrijos tyrimas

3.8.1 lentelė. Oftalmologinio tyrimo etapai ir naudota įranga

Tyrimai prieš cikloplegiją	Įranga
Regos aštrumas į tolį	Sneleno optotipų lentelė
Akispūdis vertintas nekontaktine tonometrija	<i>Auto Ref/Kerato/Tono/Pachymetras Tonoref III</i> aparatas (Nidek Co., LTD, Gamagoris, Japonija)
Biometrijos tyrimas: vertintas akių ašies ilgis, priekinės kameros gylis, lęšiuko storis, ragenos storis centre, keratometrijos rodikliai	<i>Zeiss IOLMaster</i> aparatas (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany)
Optinės koherentinės tomografijos tyrimas: vertintas gyslainės storis	Optinės koherentinės tomografijos aparatas (<i>DRI OCT Triton plus</i> (Ver.10.13), Topcon, Japonija)
Tyrimai po cikloplegijos	
Refrakcijos vertinimas	<i>Auto Ref/Kerato/Tono/Pachymetras Tonoref III</i> aparatas (Nidek Co., LTD, Gamagoris, Japonija)
Akių biomikroskopija ir oftalmoskopija	Plyšinė lempa (Takagi Seiko Co., LTD) <i>Volk Digital Wide Field Lens 90 D</i> lęšis

3.8.1. Regos aštrumo vertinimas

Regos aštrumas vertintas 5 metrų atstumu, naudojant Sneleno optotipų lentelę, rodoma ekrane. Regos aštrumas vertintas dešimtaine sistema nuo 0,1 iki 1,0, kur 1,0 atitinka normalų regos aštrumą. Jei regos aštrumas buvo mažesnis nei 0,1, jis buvo registruojamas kaip lygus 0,1. Lentelės viršutinėje eilutėje pateiktos didžiausios raidės, o kiekvienoje žemiau esančioje eilutėje – vis mažesnės raidės. Kiekviena žemesnė eilutė nuo viršaus atitinka per 0,1 didesnę regos aštrumo reikšmę. Pirmiausia buvo vertintas nekoreguotas regos aštrumas, o po to, naudojantis bandomaisiais akiniais, pritaikyta optimali korekcija, su kuria paciento regos aštrumas siekė 1,0. Nekoreguotas ir koreguotas regos aštrumas į tolį buvo vertinamas kiekvienai akiai atskirai.

3.8.2. Refrakcijos vertinimas cikloplegijoje

Cikloplegija atlikta naudojant 1,0 proc. ciklopentolato akių lašus. Lašinta po du kartus į abi akis 5 min. intervalu. Refrakcija vertinta praėjus ne mažiau nei 20 min. ir ne daugiau kaip 40 min. po antro lašo įlašinimo [288]. Refrakcijos matavimams naudotas *Auto Ref/Kerato/Tono/Pachymeter Tonoref III* aparatas (Nidek Co., LTD, Gamagoris, Japonija). Matavimo metu buvo nustatyta akių refrakcinė galia dioptrijomis (D). Vertinti mažiausiai trys refrakcijos matavimai, tarp kurių reikšmių skirtumas ne didesnis nei 0,25 D. SE

buvo apskaičiuotas prie sferinės refrakcijos pridėdant pusę cilindrinės refrakcijos reikšmės.

SE pokytis 1 metų laikotarpiu naudotas kaip trumparegystės progresavimo vertinimo rodiklis.

3.8.3. Intraokulinio spaudimo matavimas

Intraokulinis spaudimas (IOS) buvo matuotas oru, naudojant *Auto Ref/Kerato/Tono/Pachymeter Tonoref III* aparatą (Nidek Co., LTD, Gamagoris, Japonija). Kiekvienai akiai buvo atlikti trys pakartotiniai matavimai. Galutinė IOS reikšmė buvo apskaičiuota kaip šių trijų matavimų vidurkis, išreikštas milimetrais gyvsidabrio stulpelio (mm Hg).

3.8.4. Akių biometrija

Akių biometrija atlikta *IOLMaster 700* (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) aparatu. *IOLMaster 700* yra neinvazinis *swept-source* OKT principu pagrįstas biometrinis prietaisas, kuris veikia 1035 – 1080 nm bangų ilgių diapazone, su 2 kHz nuskaitymo dažniu ir 44 mm skenavimo gyliu, generuodamas 2D OKT vaizdą nuo ragenos priekinio paviršiaus iki tinklainės pigmentinio epitelio šešiuose meridianuose (0°, 30°, 60°, 90°, 120° ir 150°). Atliekami penki matavimai, iš kurių programinė įranga automatiškai apskaičiuoja bendrą vidurkį. Atliekant akių biometrijos tyrimą buvo vertinta: ragenos storis centre (μm), priekinės kameros gylis (PKG) (nuo ragenos epitelio iki lęšiuko priekinio paviršiaus, mm), lęšiuko storis (nuo lęšiuko priekinio paviršiaus iki lęšiuko užpakalinio paviršiaus, mm), akies AI (nuo ragenos epitelio iki tinklainės pigmentinio epitelio, mm), keratometrijos duomenys (K1, K2 – nurodo ragenos laužiamąją gebą, D).

AI pokytis 1 metų laikotarpiu naudotas kaip trumparegystės progresavimo vertinimo rodiklis.

3.8.5. Akių biomikroskopija ir oftalmoskopija

Akių biomikroskopija ir oftalmoskopija buvo atlikta naudojant standartinę plyšinę lempą (Takagi Seiko Co., LTD). Akių dugno apžiūra atlikta cikloplegijoje naudojant *Volk Digital Wide Field Lens 90 D* lęši. Apžiūros metu buvo fiksuota vaiko akių rainelių spalva, įvertinta junginė, ragenos būklė, priekinės kameros gylis ir skaidrumas, lęšiuko būklė, regos nervo diskas ir tinklainė.

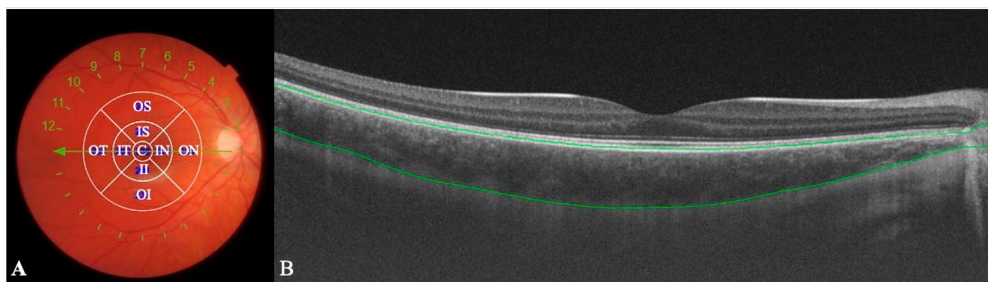
3.8.6. Akių optinė koherentinė tomografija

Tyrimui atlikti naudotas *swept-source* principu pagrįstas OKT aparatas (*DRI OCT Triton plus* (Ver.10.13), Topcon, Japonija). Tai neinvazinis tyrimo

metodas, kuriuo sukuriama vienmomenčiai skenuojamos dalies skerspjūvio vaizdai. Veikimo principas pagrįstas 1,050 nm šviesos bangų atspindėjimu nuo akies struktūrų ir jų užregistravimu specialiu detektoriumi. Skenavimo greitis siekia 100 000 skenavimų per sekundę, užtikrinant itin detalius skerspjūvio vaizdus. Visiems tiriamiesiems buvo atliktas OKT tyrimas, naudojant „Macula radial“ režimą. Tyrimo metu tiriamųjų buvo prašoma fiksuoti žvilgsnį į taikinį, siekiant sumažinti akių judesių poveikį vaizdo kokybei. Vertinti tik geros kokybės vaizdai (atitinkama centrinė fiksacija, vaizdo kokybės indeksas (angl. *Image Quality Value*) ne mažiau negu 40) [289]. Gauti vaizdai buvo analizuojami naudojant *IMAGE*net 6 programinę įrangą (Topcon, Tokijas, Japonija). Vaizdų analizė atlikta pagal Ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimo (angl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) ETDRS modelį, naudojant tinklėlį, padalintą į 9 segmentus (3.8.6.1 paveikslas):

1. Centrinis segmentas
2. Vidiniai segmentai: viršutinis, temporalinis, apatinis ir nazalinis
3. Išoriniai segmentai: viršutinis, temporalinis, apatinis ir nazalinis

GS (nuo tinklainės pigmentinio epitelio iki gyslainės–odenos sandūros) vertintas minėtuose 9 segmentuose.



3.8.6.1 pav. Optinės koherentinės tomografijos tyrimo metu vertintas gyslainės storis. Tyrimas atliktas DRI Triton Optinės koherentinės tomografijos aparatu

A – 9 segmentai, kuriuose buvo vertintas gyslainės storis, pagal ETDRS tinklėlį: C – centrinis, IS – vidinis viršutinis, IT – vidinis temporalinis, II – vidinis apatinis, IN – vidinis nazalinis, OS – išorinis viršutinis, OT – išorinis temporalinis, OI – išorinis apatinis, ON – išorinis nazalinis; B – optinės koherentinės tomografijos aparato sugeneruotas tinklainės ir gyslainės skerspjūvio vaizdas, kuriame gyslainės storis yra pavaizduotas tarp žalių linijų.

3.9. Genų vieno nukleotido variantų tyrimas

Genetiniai tyrimai buvo atliekami LSMU Neuromokslų instituto Oftalmologijos laboratorijoje. Genetinis tyrimas nebuvo atliktas visiems trum-

pareigiams vaikams, įtrauktiems į tyrimą, dėl šių priežasčių: tėvų ar už vaiką atsakingų asmenų atsisakymas duoti sutikimą genetiniam tyrimui, vaiko atsisakymas duoti seilių ėminį, techniniai sunkumai – surinktas mažas seilių ėminio kiekis ar kitos aplinkybės, trukdžiusios ėminio surinkimui.

Seilių ėminiai buvo renkami naudojant sterilius mėgintuvėlius, po paėmimo buvo laikomi -80°C šaldiklyje iki DNR išskyrimo.

DNR išskyrimas ir koncentracijos matavimas

DNR buvo išskirta remiantis „GeneJET“ (angl. „*Genomic DNA Purification Kit*“) DNR išskyrimo rinkinio pateiktu protokolu. Prieš atliekant tikro laiko polimerazės grandinės reakciją (TL–PGR), išskirtos DNR koncentracija ir švarumas buvo išmatuoti „Cary 60 UV–Vis“ spektrofotometru (Agilent Technologies, JAV).

Vieno nukleotido variantų nustatymas tikro laiko polimerazės grandinės reakcijos metodu

Genų *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) variantų nustatymas buvo atliktas TL–PGR metodu, laikantis standartinio gaminiojo protokolo. Tyrimą sudaro trys PGR etapai:

I etapas – denatūracija ($94-95^{\circ}\text{C}$). Šio etapo metu aukšta temperatūra nutraukia vandenilines jungtis tarp azotinių bazių ir DNR grandinės atsiskiria viena nuo kitos.

II etapas – pradmenų hibridizacija ($40-60^{\circ}\text{C}$). Šio etapo metu pradmenys vandenilinėmis jungtimis jungiasi prie jiems komplementarių dauginamos DNR atkarpų.

III etapas – elongacija (72°C). Fermentas *Taq* polimerazė (terminškai stabili DNR polimerazė) prijungia PGR mišinyje esančius laisvuosius mononukleotidus, sintetindama naują komplementarią DNR grandinę.

Šie trys etapai sudaro vieną PGR ciklą. Kartojant ciklus, DNR kiekis didėja eksponentiškai.

Genotipavimui atlikti naudotas rinkinys parengtas „Thermo Fisher Scientific“ kompanijos. TL–PGR reakcijai reikalingas mišinys buvo paruoštas naudojant šiuos reagentus:

- „*TaqMan Universal Master Mix*“ buferis (Thermo Fisher Scientific, Lietuva)
- „*Taqman SNP Genotyping Assays*“ genotipavimo rinkinys, su specifiniais pradmenimis ir molekuliniais zondais (Thermo Fisher Scientific, JAV)
- Sterilus vanduo (Thermo Fisher Scientific, Lietuva)

PGR mišinio sudėtis pateikiama 3.9.1 lentelėje.

3.9.1 lentelė. Tikro laiko polimerazės grandinės reakcijos mišinio sudėtis

Reagentai	1 pvz., µl	96 pvz., µl
Buferis <i>TaqMan Universal Master Mix II</i> (Thermo Fisher Scientific, Lietuva)	5,0	480,0
Pradmenys su zondais <i>TaqMan SNP Genotyping Assays</i> (Thermo Fisher Scientific, JAV)	0,5	48,0
Sterilus vanduo PGR <i>UltraPure DNase</i> (Thermo Fisher Scientific, Lietuva)	3,5	336,0
Genotipavimo rinkinys (Thermo Fisher Scientific, Lietuva)	9,0	864,0
Genominė DNR	1,0	–
Bendras tūris šulinėlyje	10,0	–

Kiekvienai genotipavimo reakcijai buvo panaudota 1,0 µl tiriamosios genominės DNR ir 9,0 µl PGR mišinio, kuris išpilstytas į 96 šulinėlių plokštelę. Iš jų:

- Į 95 šulinėlius įpilama 1,0 µl genominės tiriamųjų DNR ir 9,0 µl PGR mišinio
- Į vieną paskutinį šulinėlį įpilama 1,0 µl vandens be nukleazių ir 9,0 µl PGR mišinio (naudojamas kaip neigiama kontrolė)

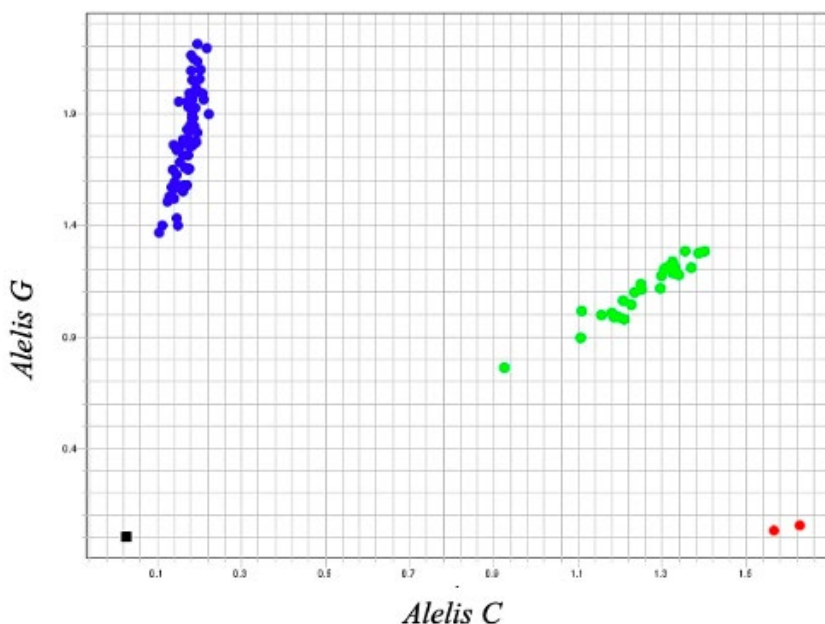
Plokštelė užklijuojama specialia optine plėvele ir centrifuguojama. PGR reakcijos sąlygos ir etapai pateikiami 3.9.2 lentelėje.

3.9.2 lentelė. Tikro laiko polimerazės grandinės reakcijos sąlygos ir etapai

Etapas	Ciklų skaičius	TL–PGR sąlygos	
DNR polimerazės aktyvavimas	1	95 °C	10 min
Denatūracija	45	92 °C	15 s
Pradmenų hibridizacija ir elongacija		60 °C	60 s
Inkubacija	1	4 °C	∞

TL–PGR – tikro laiko polimerazės grandinės reakcija

Variantų genotipams nustatyti naudota „Alelių nustatymo“ (angl. *Allelic Discrimination*) programa. Gautų genotipavimo rezultatų pavyzdys pateiktas 3.9.1 paveiksle. Programa pagal skirtingų detektorių fluorescencijos intensyvumo santykį nustato individų genotipus. X ašyje pateikiamas molekulinis zondas, pažymėtas VIC fluorescenciniais dažais, o Y ašyje – molekulinis zondas pažymėtas FAM fluorescenciniais dažais. Gauti genotipavimo duomenys naudojami analizei atlikti.



3.9.1 pav. Alelių nustatymo programos rezultatų pavyzdys
(COL1A1 rs2269336)

Homozigotai pagal du skirtingus alelius pavaizduoti mėlyna ir raudona spalvomis,
o heterozigotai – žalia spalva.

3.10. Statistinė duomenų analizė

Statistinė duomenų analizė buvo atlikta naudojant SPSS 29.0.1.0 programinį paketą (IBM Corp. Released 2023. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0.2.0 Armonk, NY: IBM Corp) [290].

Duomenų pasiskirstymui pagal normalųjį skirstinį patikrinti taikytas Kolmogorovo Smirnov (angl. *Kolmogorov–Smirnov*) arba Šapiro Vilko (angl. *Shapiro–Wilk*) testas. Trijų grupių palyginimui naudotas *one-way* ANOVA arba Kruskalo Voliso (angl. *Kruskal Wallis*) testas. Porinių palyginimų atlikimui taikyta *Bonferroni* korekcija.

Normaliojo skirstinio sąlygas tenkinę kiekybiniai dydžiai aprašyti pateikiant jų vidurkį ir standartinę nuokrypį (vidurkis $\pm$ SN), o normaliojo skirstinio sąlygų netenkinę kiekybiniai kintamieji – medianą (minimalią (min.) ir maksimalią (maks.)) reikšmes. Kategoriniai duomenys analizuoti naudojant *Chi square* (χ^2) kriterijų. Ryšio stiprumas vertintas naudojantis parametrinio Pearsono koreliacijos koeficientu (r), kai kintamųjų reikšmės pasiskirsčiusios pagal Gauso dėsnį, ir neparametrinio Spearmano koreliacijos koeficientu (r), kai duomenys pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį. Ryšys buvo laikomas

silpnu, kai $r = 0-0,3$, vidutiniu, kai $r = 0,3-0,5$, stipriu, kai $r = 0,5-0,75$ ir labai stipriu, kai $r = 0,75-1$. Siekiant prognozuoti trumparegystės progresavimo iki $-0,50$ D per 1 metus galimybę, buvo atlikta vieno kintamojo ir kelių kintamųjų logistinė regresinė analizė, apskaičiuojant šansų santykį (ŠS) bei 95 proc. pasikliautinąjį intervalą (PI). Gauti logistinės regresijos rezultatai pateikiami *Forest plot* grafiku. Gauti kelių kintamųjų logistinės regresijos modelio jautrumui ir specifiskumui įvertinti pateikta ROC (angl. *Receiver Operating Characteristics*) kreivė bei apskaičiuotas plotas po šia kreive – AUC (angl. *Area Under the Curve*). Oftalmologinių parametrų analizei buvo pasirinkta tik dešinioji akis [291].

Atliekant VNV analizę, genų variantų skirstinio homogeniškumui palyginti tarp akių ligomis nesergančių ir trumparegių vaikų buvo taikytas χ^2 arba *Fisher Exact* testas. Dvinarė logistinė regresija, nurodant ŠS su 95 proc. PI, buvo atlikta norint įvertinti VNV sąsajas su trumparegystės atsiradimu pagal paveldėjimo modelius, akių ligomis nesergantiems ir trumparegiams vaikams. Logistinė regresinė analizė atlikta atskiroms trumparegių grupėms (kontrolinė trumparegių grupė, gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupė ir gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupė), siekiant įvertinti galimas genetinio paveldėjimo modelio sąsajas su trumparegystės progresavimu, remiantis SE ($\leq -0,5$ D arba $> -0,50$ D) ir akies AI ($>0,3$ mm arba $\leq 0,3$ mm) pokyčiu. Siekiant įvertinti geriausią paveldėjimo modelį, buvo apskaičiuotas Akaike informacijos kriterijus (AIK), kurio mažiausia vertė nurodo tinkamiausią modelį.

Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai patikimumo lygmuo $p < 0,05$.

4. REZULTATAI

4.1. Tiriamųjų grupių charakteristikos ir oftalmologinio tyrimo rodikliai

Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 273 vaikai, iš kurių 61 (22,3 proc.), dėl anksčiau aprašytų priežasčių, pasitraukė iš tyrimo. Pagrindiniai demografiniai ir antropometriniai tiriamųjų grupių rodikliai įtraukimo į tyrimą dieną pateikti 4.1.1 lentelėje, o oftalmologiniai – 4.1.2 lentelėje.

4.1.1 lentelė. *Tiriamųjų grupių demografiniai ir antropometriniai rodikliai įtraukimo į tyrimą dieną*

Demografiniai ir antropometriniai rodikliai	Tiriamieji (n = 273)			
	Kontrolinė trumparegių grupė (n = 124)	0,01 proc. atropino grupė (n = 92)	0,03 proc. atropino grupė (n = 57)	p reikšmė
Amžius, metai, mediana (min. – maks.)	10 (6–12)	9 (6–12)	10 (6–12)	0,827
Lytis: Berniukas, n (proc.)	50 (40,3)	31 (33,7)	21 (36,8)	0,605
Mergaitė, n (proc.)	74 (59,7)	61 (66,3)	36 (63,2)	
KMI, kg/m ² , mediana (min. – maks.)	17,48 (10,27–33,20) ¹	16,88 (10,46–23,78)	15,80 (12,02–28,15) ¹	0,019
Amžius, kada diagnozuota trumparegystė, metai, mediana (min. – maks.)	9 (4–12)	8 (4–12)	8 (4–12)	0,050

KMI – kūno masės indeksas.

Bonferroni koreguotas statistinio reikšmingumo lygmuo po porinių grupių palyginimų:

1 – p = 0,017.

4.1.2 lentelė. *Tiriamųjų grupių oftalmologiniai rodikliai įtraukimo į tyrimą dieną*

Oftalmologiniai rodikliai	Kontrolinė trumparegių grupė	0,01 proc. atropino grupė	0,03 proc. atropino grupė	p reikšmė
Akies AI, mm, vidurkis (±SN)	24,11 (0,99) ^{1,2}	24,49 (0,68) ¹	24,51 (0,83) ²	0,002
SE, D, mediana (min. – maks.)	–1,63 (–4,75– –0,5) ^{3,4}	–2,69 (–5,88– –0,5) ³	–2,56 (–5,25– –1,13) ⁴	< 0,001
PKG, mm, mediana (min. – maks.)	3,84 (3,21–4,44)	3,86 (3,41–4,33)	3,89 (3,46–4,34)	0,634
Lęšiuko storis, mm, vidurkis (±SN)	3,30 (0,14)	3,31 (0,15)	3,28 (0,13)	0,502

4.1.2 lentelės tęsinys

Oftalmologiniai rodikliai	Kontrolinė trumparegių grupė	0,01 proc. atropino grupė	0,03 proc. atropino grupė	p reikšmė
Ragenos storis centre, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	549,30 (33,08)	544,75 (32,32)	544,00 (33,81)	0,493
K1, D, vidurkis ($\pm\text{SN}$)	43,65 (1,60)	43,45 (1,13)	43,53 (1,36)	0,608
K2, D, vidurkis ($\pm\text{SN}$)	44,43 (1,73)	44,17 (1,35)	44,19 (1,55)	0,432
IOS, mm Hg, vidurkis ($\pm\text{SN}$)	17,47 (3,08)	17,16 (2,71)	16,80 (2,50)	0,392
GS centriniame segmente, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	287,59 (68,30) ^{5,6}	261,67 (53,40) ⁵	251,23 (63,77) ⁶	0,004
GS vidiniame viršutiniame segmente, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	297,77 (65,69) ^{7,8}	271,95 (51,22) ⁷	263,62 (61,61) ⁸	0,004
GS vidiniame nazaliniame segmente, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	250,41 (63,78) ^{9,10}	224,21 (46,10) ⁹	214,05 (61,72) ¹⁰	0,001
GS vidiniame apatiniame segmente, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	281,20 (67,99) ¹¹	255,21 (50,22)	254,21 (63,58) ¹¹	0,015
GS vidiniame temporaliniame segmente, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	295,16 (66,96)	272,90 (53,11)	268,85 (63,90)	0,051
GS išoriniame viršutiniame segmente, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	289,22 (59,82) ¹²	267,51 (48,01)	258,69 (61,28) ¹²	0,008
GS išoriniame nazaliniame segmente, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	190,74 (52,07) ^{13,14}	170,03 (39,38) ¹³	161,77 (53,10) ¹⁴	0,003
GS išoriniame apatiniame segmente, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	271,75 (64,86) ¹⁵	245,52 (46,97) ¹⁵	246,0 (63,58)	0,012
GS išoriniame temporaliniame segmente, μm , mediana (min.–maks.)	282,0 (170–454)	256,0 (165–361)	264,0 (146–420)	0,074

AI – ašies ilgis; SE – sferinis ekvivalentas; PKG – priekinės kameros gylis; K1 – plokščiasis keratometrijos meridianas; K2 – stačiasis keratometrijos meridianas; IOS – intraokulinis spaudimas; GS – gyslainės storis; D – dioptrijs; SN – standartinis nuokrypis.

Bonferroni koreguotas statistinio reikšmingumo lygmuo po porinių grupių palyginimų: 1 – $p = 0,006$; 2 – $p = 0,015$; 3 – $p < 0,001$; 4 – $p < 0,001$; 5 – $p = 0,041$; 6 – $p = 0,009$; 7 – $p = 0,032$; 8 – $p = 0,011$; 9 – $p = 0,022$; 10 – $p = 0,004$; 11 – $p = 0,036$; 12 – $p = 0,016$; 13 – $p = 0,032$; 14 – $p = 0,006$; 15 – $p = 0,025$.

Siekiant palyginti oftalmologinių parametrų pokyčius 1 metų laikotarpiu tiriamųjų grupėse, jos buvo suderintos, atsižvelgiant į tiriamojo amžių ir SE

dydį įtraukimo į tyrimą dieną. Todėl iš 212 pacientų, dalyvavusių tyrime 1 metus, oftalmologinių rodiklių pokyčiai analizuoti 164 tiriamiesiems.

Pagal amžių ir pradinį SE dydį suderintų tiriamųjų grupių demografiniai ir antropometriniai rodikliai pateikti 4.1.3 lentelėje. Tiriamųjų grupių amžiaus mediana buvo 10 metų ($p = 0,893$). Visose grupėse mergaičių buvo daugiau nei berniukų, tačiau pagal lytį grupės statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,332$). Grupės taip pat nesiskyrė pagal apskaičiuotą KMI, amžių, kada pirmą kartą nustatyta trumparegystė, bei akių rainelių spalvos pasiskirstymą ($p > 0,05$).

4.1.3 lentelė. Suderintų tiriamųjų grupių demografiniai ir antropometriniai rodikliai įtraukimo į tyrimą dieną

Demografiniai ir antropometriniai rodikliai	Tiriamieji (n = 164)			
	Kontrolinė trumparegių grupė (n = 69)	0,01 proc. atropino grupė (n = 62)	0,03 proc. atropino grupė (n = 33)	p reikšmė
Amžius, metai, mediana (min. – maks.)	10 (6–12)	10 (6–12)	10 (6–12)	0,893
Lytis:				
Berniukas, n (proc.)	28 (40,6)	18 (29,0)	10 (30,3)	0,332
Mergaitė, n (proc.)	41 (59,4)	44 (71,0)	23 (69,7)	
KMI, kg/m ² , mediana (min. – maks.)	17,40 (10,27–33,20)	17,22 (10,58–23,78)	15,57 (12,02–28,15)	0,089
Amžius, kada diagnozuota trumparegystė, metai, mediana (min. – maks.)	9 (5–12)	8 (5–12)	8 (5–12)	0,336
Vaiko akių rainelių spalva:				
Mėlyna, n (proc.)	27 (44,2)	24 (40,1)	18 (54,5)	0,831
Ruda, n (proc.)	11 (18,0)	14 (23,3)	5 (15,2)	
Žalia, n (proc.)	14 (23,0)	11 (18,3)	6 (18,2)	
Pilka, n (proc.)	9 (14,8)	11 (18,3)	4 (12,1)	

KMI – kūno masės indeksas.

Suderintose tiriamųjų grupėse oftalmologiniai rodikliai statistiškai reikšmingai nesiskyrė nei gydymo pradžioje, nei po 6 mėn, nei po 12 mėn. nuo gydymo pradžios (4.1.4 lentelė ir 4.1.5 lentelė). Nekoreguotas ir koreguotas regos aštrumas tiriamųjų grupėse taip pat nesiskyrė ($p > 0,05$).

4.1.4 lentelė. Suderintų tiriamųjų grupių oftalmologiniai rodikliai gydymo pradžioje, po 6 mėn. ir po 12 mėn. nuo pirminio vizito

Oftalmologiniai rodikliai		Kontrolinė trumparegių grupė	0,01 proc. atropino grupė	0,03 proc. atropino grupė	p reikšmė
Akies AI, mm, mediana (min. – maks.)	I vizitas	24,17 (21,75–26,60)	24,32 (23,19–26,12)	24,51 (23,16–26,63)	0,194
	II vizitas	24,38 (21,79–26,48)	24,53 (23,30–26,21)	24,69 (23,41–26,60)	0,199
	III vizitas	24,49 (21,82–26,57)	24,60 (23,33–26,21)	24,78 (23,42–26,67)	0,329
SE, D, mediana (min. – maks.)	I vizitas	–2,13 (–4,63– –0,88)	–2,44 (–5,0– –0,88)	–2,5 (–4,5– –1,13)	0,060
	II vizitas	–2,44 (–5,0– –1,0)	–2,81 (–5,0– –0,53)	–2,75 (–4,88– –1,13)	0,638
	III vizitas	–2,63 (–5,13– –0,88)	–3,0 (–5,25– –1,0)	–3,0 (–5,13– –1,38)	0,144
PKG, mm, vidurkis (±SN)	I vizitas	3,86 (0,25)	3,87 (0,21)	3,88 (0,19)	0,942
	II vizitas	3,86 (0,27)	3,89 (0,20)	3,91 (0,19)	0,644
	III vizitas	3,87 (0,24)	3,89 (0,21)	3,89 (0,19)	0,892
Lęšiuko storis, mm, vidurkis (±SN)	I vizitas	3,29 (0,15)	3,31 (0,16)	3,28 (0,14)	0,733
	II vizitas	3,30 (0,16)	3,29 (0,16)	3,27 (0,12)	0,702
	III vizitas	3,29 (0,15)	3,29 (0,15)	3,27 (0,15)	0,804
Ragenos storis centre, µm, vidurkis (±SN)	I vizitas	551,04 (33,75)	543,26 (30,67)	544,52 (32,64)	0,362
	II vizitas	552,43 (31,38)	542,42 (31,31)	545,26 (35,56)	0,245
	III vizitas	552,04 (33,41)	541,67 (29,70)	546,74 (35,74)	0,200
K1, D, vidurkis (±SN)	I vizitas	43,63 (1,60)	43,36 (1,19)	43,30 (1,13)	0,399
	II vizitas	43,59 (1,62)	43,30 (1,12)	43,19 (1,19)	0,360
	III vizitas	43,58 (1,59)	43,30 (1,18)	43,20 (1,15)	0,348
K2, D, vidurkis (±SN)	I vizitas	44,51 (1,81)	44,12 (1,44)	43,93 (1,30)	0,171
	II vizitas	44,61 (2,25)	44,07 (1,39)	43,85 (1,34)	0,119
	III vizitas	44,52 (1,83)	44,15 (1,46)	43,89 (1,27)	0,147
IOS, mm Hg, vidurkis (±SN)	I vizitas	17,86 (3,07)	17,29 (2,34)	17,56 (2,39)	0,505
	II vizitas	17,99 (3,28)	16,91 (2,43)	17,89 (2,62)	0,172
	III vizitas	18,10 (3,35)	17,34 (2,67)	16,70 (2,87)	0,200

AI – ašies ilgis; SE – sferinis ekvivalentas; PKG – priekinės kameros gylis; K1 – plokščiasis keratometrijos meridianas; K2 – stačiasis keratometrijos meridianas; IOS – intraokulinis spaudimas; D – dioptrija; SN – standartinis nuokrypis.

4.1.5 lentelė. Suderintų tiriamųjų grupių gyslainės storio rodikliai 9 segmentuose gydymo pradžioje, po 6 mėn. ir po 12 mėn., nuo pirminio vizito

Gyslainės storis		Kontrolinė trumparegių grupė	0,01 proc. atropino grupė	0,03 proc. atropino grupė	p reikšmė
GS centriniame segmente, μm , mediana (min. – maks.)	I vizitas	276 (120–429)	255 (166–400)	246 (99–380)	0,214
	II vizitas	265 (94–417)	253 (117–405)	259 (124–419)	0,809
	III vizitas	261,50 (72–450)	261 (128–450)	262 (120–382)	0,828
GS vidiniame viršutiniame segmente, μm , mediana (min. – maks.)	I vizitas	278 (129–442)	270 (180–392)	264 (123–377)	0,341
	II vizitas	262 (125–431)	276 (143–388)	270 (138–411)	0,954
	III vizitas	265,50 (89–463)	279 (156–431)	275 (135–407)	0,681
GS vidiniame nazaliniame segmente, μm , mediana (min. – maks.)	I vizitas	248 (83–402)	230 (146–311)	201 (83–347)	0,118
	II vizitas	235 (58–377)	233 (103–334)	204 (97–363)	0,497
	III vizitas	221,50 (74–417)	236 (108–387)	212 (95–354)	0,385
GS vidiniame apatinia- me segmente, μm , mediana (min. – maks.)	I vizitas	271 (120–435)	259 (164–362)	237,50 (111–380)	0,188
	II vizitas	263,50 (113–412)	261 (112–375)	244 (129–377)	0,552
	III vizitas	253 (94–456)	255 (126–392)	253 (129–403)	0,893
GS vidiniame temporaliniame segmente, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	I vizitas	291,42 (71,71)	273,40 (49,10)	274,89 (66,63)	0,314
	II vizitas	278,53 (73,20)	275,39 (56,66)	268,57 (65,86)	0,854
	III vizitas	270,45 (71,61)	279,20 (59,31)	272,97 (62,17)	0,783
GS išoriniame viršutiniame segmente, μm , mediana (min. – maks.)	I vizitas	278 (125–433)	259 (189–379)	255 (128–384)	0,356
	II vizitas	260 (118–397)	257 (155–370)	272 (163–390)	0,846
	III vizitas	258 (88–415)	273,50 (151–418)	273 (141–393)	0,480
GS išoriniame nazaliniame segmente, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	I vizitas	188,25 (55,58)	171,84 (39,84)	164,86 (54,70)	0,097
	II vizitas	177,97 (54,41)	179,05 (46,88)	162,81 (54,49)	0,462
	III vizitas	169,55 (56,92)	179,62 (51,0)	161,42 (52,60)	0,320
GS išoriniame apatinia- me segmente, μm , mediana (min. – maks.)	I vizitas	254 (125–431)	253 (164–344)	226,50 (125–354)	0,213
	II vizitas	261,50 (110–380)	251 (131–369)	248 (144–349)	0,601
	III vizitas	247 (98–448)	249 (141–377)	241 (135–397)	0,732
GS išoriniame temporaliniame segmente, μm , vidurkis ($\pm\text{SN}$)	I vizitas	283,81 (62,89)	265,78 (45,30)	267,64 (66,11)	0,256
	II vizitas	268,05 (60,09)	271,63 (51,85)	264,29 (63,58)	0,890
	III vizitas	264,82 (65,95)	274,18 (53,16)	269,26 (62,32)	0,731

GS – gyslainės storis; SN – standartinis nuokrypis.

4.2. Akies biometrinių parametų pokyčiai 1 metų laikotarpiu

4.2.1. Akies ašies ilgio ir sferinio ekvivalento pokyčiai 1 metų laikotarpiu

Remiantis tyrimo duomenimis, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų grupių, vertinant akies AI ir SE pokyčius 1 metų laikotarpiu (4.2.1.1 lentelė). Per 6 mėn. laikotarpį statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių, vertinant SE ($p = 0,417$) ir akies AI ($p = 0,930$) pokyčius nenustatyta (4.2.1.1 paveikslas ir 4.2.1.2 paveikslas).

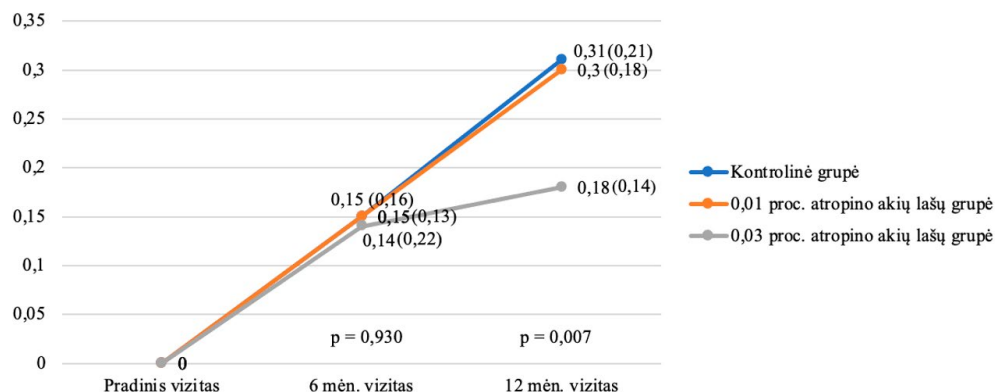
4.2.1.1 lentelė. Akies ašies ilgio ir sferinio ekvivalento pokyčiai 1 metų laikotarpiu tiriamųjų grupėse

Oftalmologiniai rodikliai	Kontrolinė trumparegių grupė	0,01 proc. atropino grupė	0,03 proc. atropino grupė	p reikšmė
Akies AI, mm, vidurkis ($\pm$ SN)	0,31 (0,21) ¹	0,30 (0,18) ²	0,18 (0,14) ^{1,2}	0,007
SE, D, mediana (min. – maks.)	-0,50 (-2,25–0,50) ³	-0,50 (-1,50–0,50) ⁴	-0,25 (-1,0–0,63) ^{3,4}	0,009

AI – ašies ilgis; SE – sferinis ekvivalentas; D – dioptrija; SN – standartinis nuokrypis.

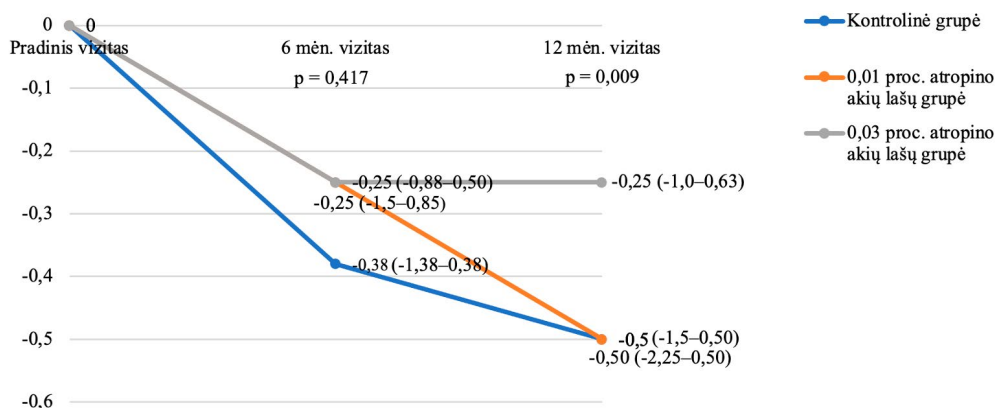
Bonferroni koreguotas statistinio reikšmingumo lygmuo po porinių grupių palyginimo:

1 – $p = 0,008$; 2 – $p = 0,021$; 3 – $p = 0,040$; 4 – $p = 0,008$.



4.2.1.1 pav. Akies ašies ilgio pokyčio vidurkis ($\pm$ SN) po 6 mėn. ir po 12 mėn. nuo pirminio vizito tiriamųjų grupėse

Vertikaliajoje ašyje pateiktas akies ašies ilgio pokytis milimetrais (mm).



4.2.1.2 pav. Sferinio ekvivalento pokyčio mediana (min. – maks.) po 6 mėn. ir po 12 mėn. nuo pirminio vizito tiriamųjų grupėse

Vertikaliajoje ašyje pateikta sferinio ekvivalento pokytis dioptrijomis (D).

Akies AI vidurkio pokytis 1 metų laikotarpiu kontrolinėje grupėje buvo 0,31 (0,21) mm, gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupėje – 0,30 (0,18) mm, o gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupėje – 0,18 (0,14) mm ($p = 0,007$). Atlikus porinius palyginimus nustatyta, kad akies AI pokytis gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupėje statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės ($p = 0,008$) ir 0,01 proc. atropino akių lašų grupės ($p = 0,021$), tačiau tarp kontrolinės grupės ir 0,01 proc. atropino akių lašų grupės reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 1,0$).

Išvertinus SE pokytį tarp tiriamųjų grupių, 1 metų laikotarpiu nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas: SE pokyčio mediana kontrolinėje grupėje buvo $-0,50 (-2,25-0,50)$ D, gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupėje – $-0,50 (-1,50-0,50)$ D, o gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupėje – $-0,25 (-1,0-0,63)$ D ($p = 0,009$). Atlikus porinius palyginimus nustatyta, kad SE pokytis 0,03 proc. atropino grupėje statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės ($p = 0,040$) ir 0,01 proc. atropino akių lašų grupės ($p = 0,008$), tačiau tarp kontrolinės ir 0,01 proc. atropino akių lašų grupių vertinant SE pokytį reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p = 1,0$).

4.2.2. Priekinės kameros gylio, lęšiuko storio, ragenos storio centre, keratometrijos ir intraokulinio spaudimo pokyčiai 1 metų laikotarpiu

PKG, lęšiuko storio, ragenos storio centre, keratometrijos ir IOS pokyčiai tiriamųjų grupėse 1 metų laikotarpiu statistiškai reikšmingai nesiskyrė (4.2.2.1 lentelė).

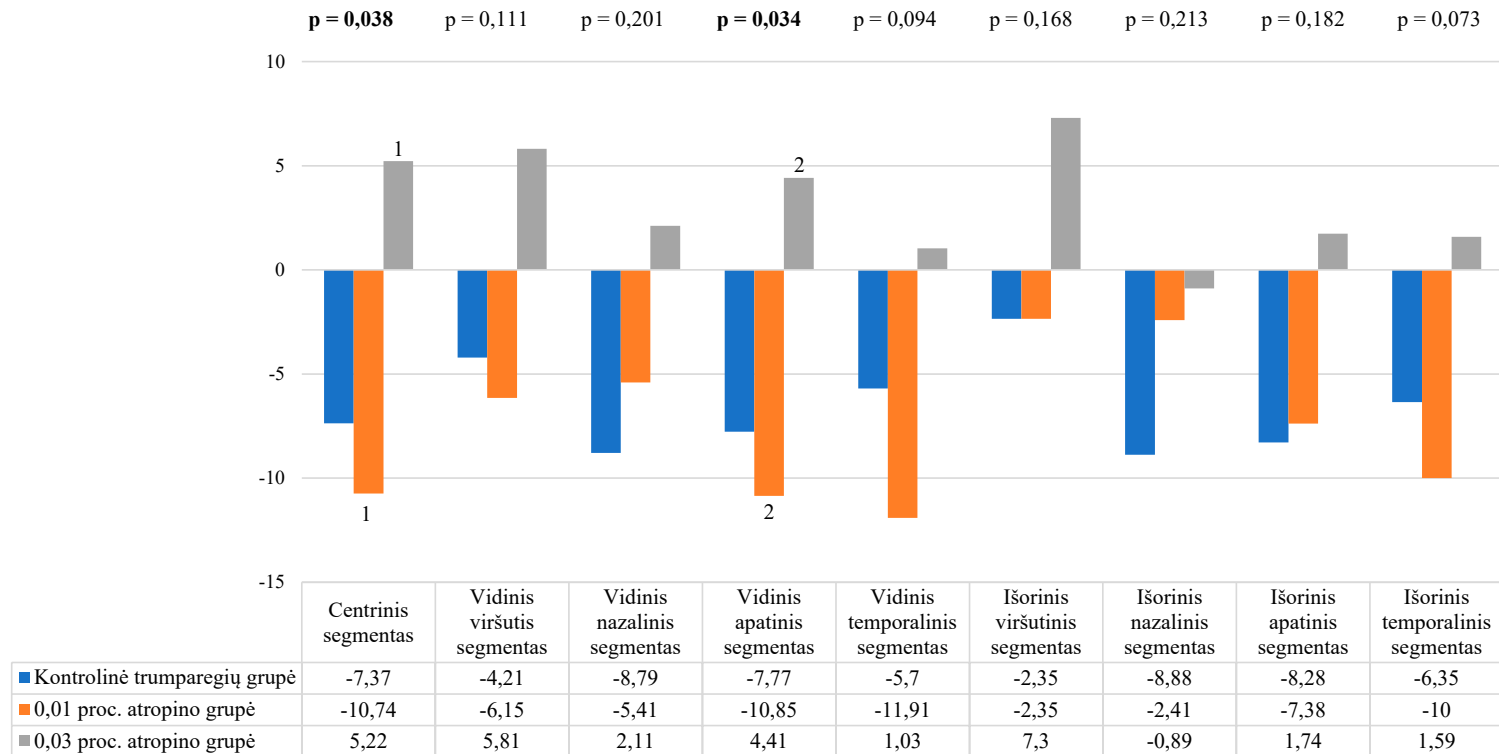
4.2.2.1 lentelė. Priekinės kameros gylis, lęšiuko storis, ragenos storio centre, keratometrijos ir intraokulinio spaudimo pokyčiai tiriamųjų grupėse 1 metų laikotarpiu

Oftalmologiniai rodikliai	Kontrolinė trumparegių grupė	0,01 proc. atropino grupė	0,03 proc. atropino grupė	p reikšmė
PKG, mm, mediana (min. – maks.)	0,01 (–0,10–0,15)	0,02 (–0,09–0,16)	0,03 (–0,04–0,09)	0,125
Lęšiuko storis, mm, vidurkis (±SN)	–0,003 (0,05)	–0,01 (0,05)	–0,01 (0,03)	0,662
Ragenos storis centre, µm, vidurkis (±SN)	1,82 (5,56)	–0,38 (5,97)	1,23 (7,75)	0,130
K1, D, vidurkis (±SN)	–0,04 (0,11)	–0,05 (0,10)	–0,08 (0,14)	0,404
K2, D, vidurkis (±SN)	0,03 (0,17)	0,04 (0,17)	–0,02 (0,22)	0,290
IOS, mm Hg, vidurkis (±SN)	0,36 (2,79)	–0,06 (2,69)	0,52 (2,28)	0,678

PKG – priekinės kameros gylis; K1 – plokščiasis keratometrijos meridianas; K2 – stačiasis keratometrijos meridianas, IOS – intraokulinis spaudimas; SN– standartinis nuokrypis; D – dioptrija.

4.2.3. Gyslainės storio pokyčiai 1 metų laikotarpiu

Įvertinus GS pokyčius devyniuose segmentuose, nustatyta tendencija gyslainės plonėjimui kontrolinėje grupėje ir 0,01 proc. atropino akių lašų grupėje. 0,03 proc. atropino akių lašų grupėje gyslainės suplonėjimas buvo nustatytas tik išoriniame nazaliniame segmente, o kituose segmentuose stebėtas gyslainės storio padidėjimas (4.2.3.1 paveikslas). Tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų grupių, vertinant GS pokyčius, nustatytas tik centriniam segmente ($p = 0,038$) ir vidiniame apatiniame segmente ($p = 0,034$). Atlikus porinius palyginimus tarp grupių, statistiškai reikšmingi skirtumai nustatyti tarp 0,03 proc. ir 0,01 proc. atropino akių lašų grupių centriniam segmente ($p = 0,043$) bei vidiniame apatiniame segmente ($p = 0,039$). Tačiau GS pokyčiai 1 metų laikotarpiu tarp kontrolinės grupės ir gydymo atropino akių lašais grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.



4.2.3.1 pav. Gyslains storio pokyčiai 1 metų laikotarpiu 9 segmentuose tiriamųjų grupėse

Vertikaliajoje ašyje pateikiamas gyslains storio pokyčio vidurkis 1 metų laikotarpiu mikrometrais.

Atlikus porinius palyginimus nustatyta, kad gyslains storis reikšmingai padidėjo 0,03 proc. atropino akių lašų grupėje centriniame segmente ir vidiniame apatiniame segmente, palyginti su 0,01 proc. atropino akių lašų grupe.

Bonferroni koreguotas statistinio reikšmingumo lygmuo po porinių grupių palyginimų: 1 – p = 0,043; 2 – p = 0,039.

4.3. Regos sutrikimų ir skundų dėl akių diskomforto sąsajos su ilgalaikiu mažos koncentracijos atropino akių lašų vartojimu

Atropino akių lašų vartojimo sukeltas nepageidaujamas poveikis buvo vertintas gydymo grupių tiriamiesiems. 0,01 proc. atropino akių lašų grupėje nepageidaujamas poveikis nustatytas 10 tiriamųjų (12,7 proc.) iš 79, o 0,03 proc. atropino akių lašų grupėje – 17 tiriamųjų (37,0 proc.) iš 46 ($p = 0,001$). Dažniausiai nustatytas nepageidaujamas poveikis 0,01 proc. atropino akių lašų grupėje buvo neryškus matymas žiūrint iš arti ($n = 4$, 40,0 proc.), o 0,03 proc. atropino grupėje – šviesos baimė ($n = 10$, 58,8 proc.). Nepageidaujami poveikiai ir jų dažnumas pateikti 4.3.1 lentelėje.

Vienam tiriamajam, kuris vartojo 0,03 proc. atropino akių lašus kelis mėnesius, po persirgtos viršutinių kvėpavimo takų infekcijos išliko sausas kosulys. Nenustačius aiškos užsitęsusio kosulio priežasties, 0,03 proc. atropino akių lašų vartojimas buvo nutrauktas ir, tėvų teigimu, kosulys praėjo. Visi nustatyti nepageidaujami poveikiai buvo lengvo pobūdžio.

4.3.1 lentelė. Nepageidaujamo poveikio pasiskirstymas tarp gydymo grupių

Nepageidaujamas poveikis	Gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupė	Gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupė	p reikšmė
Oftalmologiniai skundai			0,103
Šviesos baimė, n (proc.)	1 (10,0)	10 (58,8)	
Neryškus matymas žiūrint iš arti, n (proc.)	4 (40,0)	4 (23,5)	
Akių diskomforto jausmas, n (proc.)	3 (30,0)	1 (5,9)	
Akių paraudimas, n (proc.)	1 (10,0)	–	
Anizokorija, n (proc.)	1 (10,0)	1 (5,9)	
Sisteminiai skundai			
Sausas kosulys, n (proc.)	–	1 (5,9)	

0,01 proc. atropino akių lašų grupėje iš 10 tiriamųjų, kuriems buvo nustatytas atropino lašų sukeltas nepageidaujamas poveikis, lašų vartojimą nutraukė 6 (60,0 proc.), o 0,03 proc. atropino grupėje iš 17 tiriamųjų dėl nepageidaujamo poveikio lašų vartojimą nutraukė 9 (52,9 proc.) tiriamieji ($p = 0,722$).

Išanalizavus anketinės apklausos, kurioje buvo subjektyviai vertinti regos sutrikimai ir skundai akių diskomfortu, rezultatus, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp kontrolinės, 0,01 proc. ir 0,03 proc. atropino akių lašų grupių nenustatyta (4.3.2 lentelė).

4.3.2 lentelė. Regos sutrikimų ir skundų dėl akių diskomforto apklausos rezultatų pasiskirstymas tiriamųjų grupėse

Klausimai		Kontrolinė grupė	0,01 proc. atropino lašų grupė	0,03 proc. atropino lašų grupė	p reikšmė
Ar būna, kad Jūsų vaikas skundžiasi svetimkūnio (pvz., smėlio, žvyro) jausmu akyse?	Taip, n (proc.)	5 (5,5)	2 (2,9)	0	0,405
	Ne, n (proc.)	71 (78,0)	52 (73,2)	26 (74,3)	
	Kartais, n (proc.)	15 (16,5)	17 (23,9)	9 (25,7)	
Ar būna, kad Jūsų vaikas skundžiasi akių perštėjimu/degimo pojūčiu?	Taip, n (proc.)	3 (3,3)	4 (5,6)	0	0,364
	Ne, n (proc.)	74 (81,3)	51 (71,9)	27 (75,0)	
	Kartais, n (proc.)	14 (15,4)	16 (22,5)	9 (25,0)	
Ar Jūsų vaiko akys ašaroja?	Taip, n (proc.)	3 (3,3)	0	0	0,427
	Ne, n (proc.)	64 (70,3)	50 (70,4)	27 (75,0)	
	Kartais, n (proc.)	24 (26,4)	21 (29,6)	9 (25,0)	
Ar Jūsų vaikas skundžiasi akių niežuliu?	Taip, n (proc.)	2 (2,2)	0	0	0,307
	Ne, n (proc.)	75 (83,4)	54 (77,1)	27 (75,0)	
	Kartais, n (proc.)	13 (14,4)	16 (22,9)	9 (25,0)	
Ar Jūsų vaikas skundžiasi akių nuovargiu?	Taip, n, (proc.)	9 (9,9)	6 (8,7)	4 (11,1)	0,940
	Ne, n, (proc.)	48 (52,7)	33 (47,8)	17 (47,2)	
	Kartais, n, (proc.)	34 (37,4)	30 (43,5)	15 (41,7)	
Ar Jūsų vaikas skundžiasi akių sausumu?	Taip, n, (proc.)	1 (1,1)	0	0	0,188
	Ne, n, (proc.)	80 (88,9)	54 (77,1)	31 (86,1)	
	Kartais, n, (proc.)	9 (10,0)	16 (22,9)	5 (13,9)	
Ar su nešiojama optine korekcija (akiniiais ar kontaktiniais lęšiais) Jūsų vaikas skundžias, kad matymas neryškus?	Taip, n, (proc.)	3 (5,8)	8 (12,5)	2 (6,7)	0,699
	Ne, n, (proc.)	42 (80,7)	50 (78,1)	24 (80,0)	
	Kartais, n, (proc.)	7 (13,5)	6 (9,4)	4 (13,3)	
Ar Jūsų vaikas skundžiasi, kad su nešiojama optine korekcija (akiniiais ar kontaktiniais lęšiais) sunku matyti dienos šviesoje?	Taip, n, (proc.)	3 (5,8)	2 (3,1)	1 (3,3)	0,776
	Ne, n, (proc.)	47 (90,4)	57 (89,1)	26 (86,7)	
	Kartais, n, (proc.)	2 (3,8)	5 (7,8)	3 (10,0)	

4.3.2 lentelės tęsinys

Klausimai		Kontrolinė grupė	0,01 proc. atropino lašų grupė	0,03 proc. atropino lašų grupė	p reikšmė
Ar Jūsų vaikas skundžiasi, kad su nešiojama optine korekcija (akiniais ar kontaktiniais lęšiais) sunku matyti tamsoje?	Taip, n, (proc.)	2 (3,9)	3 (4,7)	2 (6,9)	0,105
	Ne, n, (proc.)	41 (80,4)	55 (85,9)	18 (62,1)	
	Kartais, n, (proc.)	8 (15,7)	6 (9,4)	9 (31,0)	
Ar Jūsų vaikas skundžiasi, kad mato aureoles/ratilus aplink šviesos šaltinį?	Taip, n, (proc.)	0	0	0	0,470
	Ne, n, (proc.)	84 (94,4)	65 (92,9)	29 (87,9)	
	Kartais, n, (proc.)	5 (5,6)	5 (7,1)	4 (12,1)	

4.4. Genų vieno nukleotido variantų sąsajos su trumparegyste

VNV buvo tirti 265 vaikams, iš kurių 144 buvo trumparegiai ir 121 akių ligomis nesergantis vaikas. Tiriamųjų demografiniai duomenys pateikti 4.4.1 lentelėje. Atlikus trumparegių ir akių ligomis nesergančių vaikų grupių palyginimą pagal amžių ir lytį, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

4.4.1 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių ir lytį akių ligomis nesergančių ir trumparegių vaikų grupėse

	Akių ligomis nesergančių vaikų grupė (n = 121)	Trumparegių vaikų grupė (n = 144)	p reikšmė
Lytis:			
berniukai, n (proc.)	50 (41,3)	45 (31,3)	0,089
mergaitės, n (proc.)	71 (58,7)	99 (68,8)	
Amžius, metai, mediana (min. – maks.)	9 (6–12)	10 (6–12)	0,161

Kitų tirtų VNV *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) genotipų ir alelių dažnumas tiriamųjų grupėse taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė (4.4.2 lentelė). Įvertinus pasirinktų genų variantų pasiskirstymą pagal Hardžio – Veinbergo pusiausvyros (HVE) (angl. *Hardy – Weinberg equilibrium*) dėsnį, nenustatyta nukrypimų nuo HVE dėsnio kontrolinėje grupėje ($p > 0,05$) (4.4.2 lentelė).

4.4.2 lentelė. Vieno nukleotido variantų *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) genotipų ir alelių dažnumas akių ligomis nesergančių ir trumparegių vaikų grupėse bei genotipų pasiskirstymo analizė pagal Hardžio – Veinbergo dėsnį

Genotipas/ alelis	Akių ligomis nesergančių vaikų grupė n (proc.)	Trumparegių vaikų grupė n (proc.)	HVE p reikšmė	p reikš- mė
APLP2 (rs7127037)				
TT	108 (89,3)	123 (85,4)	0,532	0,352
AT	13 (10,7)	21 (14,6)		
AA	0 (0)	0 (0)		
T	229 (94,6)	267 (92,7)	0,369	0,369
A	13 (5,4)	21 (7,3)		
COL1A1 (rs2075555)				
GG	81 (66,9)	92 (63,9)	0,609	0,710
GT	37 (30,6)	46 (31,9)		
TT	3 (2,5)	6 (4,2)		
G	199 (82,2)	230 (79,9)		0,842
T	43 (17,8)	58 (20,1)		
COL1A1 (rs2269336)				
GG	78 (64,5)	92 (63,9)	0,189	0,483
CG	41 (33,9)	46 (31,9)		
CC	2 (1,7)	6 (4,2)		
G	197 (81,4)	230 (79,9)		0,655
C	45 (18,6)	58 (20,1)		
COL1A1 (rs1107946)				
CC	75 (62,0)	84 (58,3)	0,838	0,688
AC	41 (33,9)	51 (35,4)		
AA	5 (4,1)	9 (6,3)		
C	191 (78,9)	219 (76,0)		0,429
A	51 (21,1)	69 (24,0)		

HVE – Hardžio–Veinbergo dėsnis.

Siekiant įvertinti *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) genų VNV sąsajas su trumparegystės atsiradimu, buvo atlikta dvinarė logistinės regresijos analizė (4.4.3 lentelė). Pasirinktų genų variantų analizė neatskleidė statistiškai reikšmingų skirtumų tarp akių ligomis nesergančių ir trumparegių vaikų grupių ($p > 0,05$).

4.4.3 lentelė. Vieno nukleotido variantų *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) dvinarės logistinės regresijos analizė akių ligomis nesergančių vaikų ir trumparegių vaikų grupėse

Modelis	Genotipas/alelis	ŠS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
<i>APLP2</i> (rs7127037)				
Kodominantinis	AT <i>plg.</i> TT	1,418 (0,678–2,968)	0,354	368,493
	AA <i>plg.</i> TT	–	–	–
Dominantinis	AA+AT <i>plg.</i> TT	1,418 (0,678–2,968)	0,354	366,493
Recesyvinis	AA <i>plg.</i> AT+TT	–	–	–
Viršdominantinis	AT <i>plg.</i> TT+AA	1,418 (0,678–2,968)	0,354	366,493
Adityvinis	A	1,418 (0,678–2,968)	0,354	366,493
<i>COL1A1</i> (rs2075555)				
Kodominantinis	GT <i>plg.</i> GG	1,095 (0,647–1,852)	0,736	368,671
	TT <i>plg.</i> GG	1,761 (0,427–7,268)	0,434	
Dominantinis	TT+GT <i>plg.</i> GG	1,145 (0,688–1,904)	0,603	367,098
Recesyvinis	TT <i>plg.</i> GT+GG	1,710 (0,419–6,987)	0,455	366,785
Viršdominantinis	GT <i>plg.</i> GG+TT	1,066 (0,632–1,796)	0,811	367,312
Adityvinis	T	1,170 (0,752–1,820)	0,486	366,881
<i>COL1A1</i> (rs2269336)				
Kodominantinis	CG <i>plg.</i> GG	0,951 (0,567–1,597)	0,850	367,833
	CC <i>plg.</i> GG	2,543 (0,499–12,962)	0,261	
Dominantinis	CC+CG <i>plg.</i> GG	1,025 (0,619–1,698)	0,923	367,360
Recesyvinis	CC <i>plg.</i> CG+GG	2,587 (0,512–13,059)	0,250	365,869
Viršdominantinis	CG <i>plg.</i> GG+CC	1,070 (0,644–1,779)	0,794	367,301
Adityvinis	C	1,110 (0,711–1,730)	0,647	367,158
<i>COL1A1</i> (rs1107946)				
Kodominantinis	AC <i>plg.</i> CC	1,111 (0,663–1,860)	0,690	368,610
	AA <i>plg.</i> CC	1,607 (0,516–5,009)	0,413	
Dominantinis	AA+AC <i>plg.</i> CC	1,165 (0,710–1,909)	0,546	367,004
Recesyvinis	AA <i>plg.</i> AC+CC	1,547 (0,504–4,745)	0,446	366,769
Viršdominantinis	AC <i>plg.</i> CC+AA	1,070 (0,644–1,779)	0,794	367,301
Adityvinis	A	1,178 (0,782–1,775)	0,432	366,748

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus.

Buvo įvertintos VNV sąsajos su trumparegyste, atsižvelgiant į tiriamųjų lytį. VNV analizuoti sveikų bei sergančių trumparegyste berniukų ir mergaičių grupėse. Palyginus analizuotų genų VNV pasiskirstymą pagal lytį, statistškai reikšmingų skirtumų nenustatyta (4.4.4 lentelė).

4.4.4 lentelė. Vieno nukleotido variantų *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) genotipų ir alelių dažnumas akių ligomis nesergančių vaikų ir trumparegių vaikų grupėse atsižvelgiant į tiriamųjų lytį

Genotipas/ alelis	Akių ligomis nesergančių berniukų grupė n (proc.)	Trumparegių berniukų grupė n (proc.)	p reikšmė	Akių ligomis nesergančių mergaičių grupė n (proc.)	Trumparegių mergaičių grupė n (proc.)	p reikšmė
APLP2 (rs7127037)						
TT	46 (92,0)	36 (80,0)	0,089	62 (87,3)	87 (87,9)	0,914
AT	4 (8,0)	9 (20,0)		9 (12,7)	12 (12,1)	
AA	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
T	96 (96,0)	81 (90,0)	0,102	133 (93,7)	186 (93,9)	0,917
A	4 (4,0)	9 (10,0)		9 (6,3)	12 (6,1)	
COL1A1 (rs2075555)						
GG	35 (70,0)	26 (57,8)	0,202	46 (64,8)	66 (66,7)	0,968
GT	15 (30,0)	17 (37,8)		22 (31,0)	29 (29,3)	
TT	0 (0)	2 (4,4)		3 (4,2)	4 (4,0)	
G	85 (85,0)	69 (76,7)	0,143	114 (80,3)	161 (81,3)	0,811
T	15 (15,0)	21 (23,3)		28 (19,7)	37 (18,7)	
COL1A1 (rs2269336)						
GG	34 (68,0)	26 (57,8)	0,242	44 (62,0)	66 (66,7)	0,680
CG	16 (32,0)	17 (37,8)		25 (35,2)	29 (29,3)	
CC	0 (0)	2 (4,4)		2 (2,8)	4 (4,0)	
G	84 (84,0)	69 (76,7)	0,202	113 (79,6)	161 (81,3)	0,690
C	16 (16,0)	21 (23,3)		29 (20,4)	37 (18,7)	
COL1A1 (rs1107946)						
CC	33 (66,0)	24 (53,3)	0,123	42 (59,2)	60 (60,6)	0,961
AC	17 (34,0)	18 (40,0)		24 (33,8)	33 (33,3)	
AA	0 (0)	3 (6,7)		5 (7,0)	6 (6,1)	
C	83 (83,0)	66 (73,3)	0,106	108 (76,1)	153 (77,3)	0,793
A	17 (17,0)	24 (26,7)		34 (23,9)	45 (22,7)	

4.5. Genų vieno nukleotido variantų sąsajos su sferinio ekvivalento ir akies ašies ilgio pokyčiais trumparegių vaikų grupėje

Siekiant nustatyti galimas VNV sąsajas su SE ir akies AI pokyčiais 1 metų laikotarpiu, trumparegių vaikų grupėje buvo atlikta išsamesnė analizė. SE ir akies AI pokyčiai analizuoti trijose grupėse: kontrolinėje trumparegių vaikų grupėje, gydymo 0,01 proc. ir gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupėse.

4.5.1. Genų vieno nukleotido variantų sąsajos su sferinio ekvivalento pokyčiais

Įvertintos pasirinktų genų VNV sąsajos su SE pokyčiais. Tiriamosios trumparegių vaikų grupės (kontrolinė, gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais ir gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais) buvo suskirstytos pagal SE pokytį 1 metų laikotarpiu į 2 pogrupius: SE pokytis $> -0,50$ D arba $\leq -0,50$ D. Nustatyta, kad pasirinktų genų VNV genotipų ir alelių pasiskirstymas statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp skirtingų SE pokyčių grupių (4.5.1.1 lentelė, 4.5.1.2 lentelė ir 4.5.1.3 lentelė).

4.5.1.1 lentelė. Vieno nukleotido variantų *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) genotipų ir alelių dažnumas kontrolinėje trumparegių grupėje, pagal sferinio ekvivalento pokytį 1 metų laikotarpiu

Genotipas/ alelis	Kontrolinė trumparegių vaikų grupė n (proc.) (SE pokytis per metus ≤ −0,50 D)	Kontrolinė trumparegių vaikų grupė n (proc.) (SE pokytis per metus > −0,50 D)	p reikš- mė
APLP2 (rs7127037)			
TT	25 (86,2)	18 (75,0)	0,299
AT	4 (13,8)	6 (25,0)	
AA	0	0	
T	54 (93,1)	42 (87,5)	0,326
A	4 (6,9)	6 (12,5)	
COL1A1 (rs2075555)			
GG	21 (72,4)	16 (66,7)	0,527
GT	8 (27,6)	7 (29,2)	
TT	0	1 (4,1)	
G	50 (86,2)	39 (81,3)	0,489
T	8 (13,8)	9 (18,7)	
COL1A1 (rs2269336)			
GG	21 (72,4)	16 (66,7)	0,650
CG	8 (27,6)	8 (33,3)	
CC	0	0	
G	50 (86,2)	40 (83,3)	0,680
C	8 (13,8)	8 (16,7)	
COL1A1 (rs1107946)			
CC	19 (65,5)	15 (62,5)	0,540
AC	10 (34,5)	8 (33,3)	
AA	0	1 (4,2)	
C	48 (82,8)	38 (79,2)	0,638
A	10 (17,2)	10 (20,8)	

SE – sferinis ekvivalentas.

4.5.1.2 lentelė. Vieno nukleotido variantų *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) genotipų ir alelių dažnumas gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupėje, pagal sferinio ekvivalento pokytį 1 metų laikotarpiu

Genotipas/ alelis	Gydymo 0,01 proc. atropino lašais grupė n (proc.) (SE pokytis per metus ≤ −0,50 D)	Gydymo 0,01 proc. atropino lašais grupė n (proc.) (SE pokytis per metus > −0,50 D)	p reikš- mė
APLP2 (rs7127037)			
TT	25 (100)	14 (87,5)	0,070
AT	0	2 (12,5)	
AA	0	0	
T	50 (100)	30 (93,8)	—*
A	0	2 (6,2)	
COL1A1 (rs2075555)			
GG	12 (48,0)	12 (75,0)	0,215
GT	11 (44,0)	3 (18,8)	
TT	2 (8,0)	1 (6,2)	
G	35 (70,0)	27 (84,4)	0,139
T	15 (30,0)	5 (15,6)	
COL1A1 (rs2269336)			
GG	12 (48,0)	12 (75,0)	0,087
CG	13 (52,0)	4 (25,0)	
CC	0	0	
G	37 (74,0)	28 (87,5)	0,141
C	13 (26,0)	4 (12,5)	
COL1A1 (rs1107946)			
CC	12 (48,0)	10 (62,5)	0,632
AC	10 (40,0)	5 (31,3)	
AA	3 (12,0)	1 (6,2)	
C	34 (68,0)	25 (78,1)	0,319
A	16 (32,0)	7 (21,9)	

SE – sferinis ekvivalentas; * – neetiška lyginti atvejų skaičių su 0.

4.5.1.3 lentelė. Vieno nukleotido variantų *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) genotipų ir alelių dažnumas gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupėje, pagal sferinio ekvivalento pokytį 1 metų laikotarpiu

Genotipas/ alelis	Gydymo 0,03 proc. atropino lašais grupė, n (proc.) (SE pokytis per metus ≤ −0,50 D)	Gydymo 0,03 proc. atropino lašais grupė, n (proc.) (SE pokytis per metus > −0,50 D)	p reikš- mė
APLP2 (rs7127037)			
TT	7 (87,5)	9 (60,0)	0,172
AT	1 (12,5)	6 (40,0)	
AA	0	0	
T	15 (93,8)	24 (80,0)	0,216
A	1 (6,2)	6 (20,0)	
COL1A1 (rs2075555)			
GG	6 (75,0)	10 (66,7)	0,679
GT	2 (25,0)	5 (33,3)	
TT	0	0	
G	14 (87,5)	25 (83,3)	0,708
T	2 (12,5)	5 (16,7)	
COL1A1 (rs2269336)			
GG	6 (75,0)	10 (66,7)	0,679
CG	2 (25,0)	5 (33,3)	
CC	0	0	
G	14 (87,5)	25 (83,3)	0,708
C	2 (12,5)	5 (16,7)	
COL1A1 (rs1107946)			
CC	5 (62,5)	10 (66,7)	0,842
AC	3 (37,5)	5 (33,3)	
AA	0	0	
C	13 (81,3)	25 (83,3)	0,859
A	3 (18,7)	5 (16,7)	

SE – sferinis ekvivalentas.

Siekiant nustatyti genetinio paveldėjimo modelio sąsajas su SE pokyčiu, atlikta logistinė regresinė analizė. Nei vienoje grupėje reikšmingų skirtumų nebuvo nustatyta (rezultatai pateikiami 4.5.1.4 lentelėje, 4.5.1.5 lentelėje ir 4.5.1.6 lentelėje). Gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupėje daugumai analizuotų tiriamųjų VNV *APLP2* (rs7127037) nustatytas TT genotipas, todėl į logistinės regresijos analizę 0,01 proc. atropino grupėje šis variantas nebuvo įtrauktas.

4.5.1.4 lentelė. Vieno nukleotido variantų *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) dvinarės logistinės regresijos analizė kontrolinėje trumparegių grupėje, prognozuojant galimybę, kad sferinio ekvivalento pokytis 1 metu laikotarpiu nesieks $-0,50 D$

Modelis	Genotipas/alelis	ŠS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
SE pokytis > $-0,50 D$				
<i>APLP2</i> (rs7127037)				
Kodominantinis	AT <i>plg.</i> TT	2,083 (0,512–8,472)	0,305	75,926
	AA <i>plg.</i> TT	–	–	
Dominantinis	AA+AT <i>plg.</i> TT	2,083 (0,512–8,472)	0,305	73,926
Recesyvinis	AA <i>plg.</i> AT+TT	–	–	–
Viršdominantinis	AT <i>plg.</i> TT+AA	2,083 (0,512–8,472)	0,305	73,926
Adityvinis	A	2,083 (0,512–8,472)	0,305	73,926
<i>COL1A1</i> (rs2075555)				
Kodominantinis	GT <i>plg.</i> GG	1,148 (0,344–3,832)	0,822	75,343
	TT <i>plg.</i> GG	–	–	
Dominantinis	TT+GT <i>plg.</i> GG	1,312 (0,405–4,255)	0,650	74,796
Recesyvinis	TT <i>plg.</i> GT+GG	–	–	–
Viršdominantinis	GT <i>plg.</i> GG+TT	1,081 (0,326–3,585)	0,899	74,985
Adityvinis	T	1,474 (0,503–4,317)	0,480	74,497
<i>COL1A1</i> (rs2269336)				
Kodominantinis	CG <i>plg.</i> GG	1,312 (0,405–4,255)	0,650	76,796
	CC <i>plg.</i> GG	–	–	
Dominantinis	CC+CG <i>plg.</i> GG	1,312 (0,405–4,255)	0,650	74,796
Recesyvinis	CC <i>plg.</i> CG+GG	–	–	–
Viršdominantinis	CG <i>plg.</i> GG+CC	1,081 (0,326–3,585)	0,899	74,796
Adityvinis	C	1,312 (0,405–4,255)	0,650	74,796
<i>COL1A1</i> (rs1107946)				
Kodominantinis	AC <i>plg.</i> CC	1,013 (0,321–3,2000)	0,982	75,393
	AA <i>plg.</i> CC	–	–	
Dominantinis	AA+AC <i>plg.</i> CC	1,140 (0,370–3,517)	0,820	74,949
Recesyvinis	AA <i>plg.</i> AC+CC	–	–	–
Viršdominantinis	AC <i>plg.</i> CC+AA	0,950 (0,303–2,980)	0,930	74,993
Adityvinis	A	1,301 (0,462–3,666)	0,619	74,753

SE – sferinis ekvivalentas; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus.

4.5.1.5 lentelė. Vieno nukleotido variantų *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) dvinarės logistinės regresijos analizė gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupėje, prognozuojant galimybę, kad sferinio ekvivalento pokytis 1 metu laikotarpiu nesieks $-0,50 D$

Modelis	Genotipas/alelis	ŠS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
SE pokytis > $-0,50 D$				
<i>COL1A1</i> (rs2075555)				
Kodominantinis	GT plg. GG	0,273 (0,060–1,230)	0,091	55,638
	TT plg. GG	0,500 (0,040–6,279)	0,591	
Dominantinis	TT+GT plg. GG	0,308 (0,078–1,219)	0,093	53,821
Recesyvinis	TT plg. GT+GG	0,767 (0,064–9,220)	0,834	56,801
Viršdominantinis	GT plg. GG+TT	0,294 (0,067–1,294)	0,105	53,941
Adityvinis	T	0,448 (0,145–1,388)	0,164	54,689
<i>COL1A1</i> (rs2269336)				
Kodominantinis	CG plg. GG	0,308 (0,078–1,219)	0,093	55,821
	CC plg. GG	–	–	
Dominantinis	CC+CG plg. GG	0,308 (0,078–1,219)	0,093	53,821
Recesyvinis	CC plg. CG+GG	0,767 (0,064–9,220)	0,834	56,801
Viršdominantinis	CG plg. GG+CC	0,294 (0,067–1,294)	0,105	53,941
Adityvinis	C	0,308 (0,078–1,219)	0,093	53,821
<i>COL1A1</i> (rs1107946)				
Kodominantinis	AC plg. CC	0,600 (0,154–2,344)	0,462	57,911
	AA plg. CC	0,400 (0,036–4,470)	0,457	
Dominantinis	AA+AC plg. CC	0,554 (0,154–1,993)	0,366	56,015
Recesyvinis	AA plg. AC+CC	0,489 (0,046–5,159)	0,552	56,459
Viršdominantinis	AC plg. CC+AA	0,682 (0,181–2,567)	0,571	56,521
Adityvinis	A	0,618 (0,228–1,680)	0,346	55,915

SE – sferinis ekvivalentas; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus.

4.5.1.6 lentelė. Vieno nukleotido variantų *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) dvinarės logistinės regresijos analizė gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupėje, prognozuojant galimybę, kad sferinio ekvivalento pokytis 1 metu laikotarpiu nesieks $-0,50 D$

Modelis	Genotipas/alelis	ŠS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
SE pokytis $> -0,50 D$				
<i>APLP2</i> (rs7127037)				
Kodominantinis	AT <i>plg.</i> TT	4,667 (0,451–48,257)	0,196	31,672
	AA <i>plg.</i> TT	–	–	
Dominantinis	AA+AT <i>plg.</i> TT	4,667 (0,451–48,257)	0,196	29,672
Recesyvinis	AA <i>plg.</i> AT+TT	–	–	–
Viršdominantinis	AT <i>plg.</i> TT+AA	4,667 (0,451–48,257)	0,196	29,672
Adityvinis	A	4,667 (0,451–48,257)	0,196	29,672
<i>COL1A1</i> (rs2075555)				
Kodominantinis	GT <i>plg.</i> GG	1,500 (0,218–10,304)	0,680	33,546
	TT <i>plg.</i> GG	–	–	
Dominantinis	TT+GT <i>plg.</i> GG	1,500 (0,218–10,304)	0,680	31,546
Recesyvinis	TT <i>plg.</i> GT+GG	–	–	–
Viršdominantinis	GT <i>plg.</i> GG+TT	1,500 (0,218–10,304)	0,680	31,546
Adityvinis	T	1,500 (0,218–10,304)	0,680	31,546
<i>COL1A1</i> (rs2269336)				
Kodominantinis	CG <i>plg.</i> GG	1,500 (0,218–10,304)	0,680	33,546
	CC <i>plg.</i> GG	–	–	
Dominantinis	CC+CG <i>plg.</i> GG	1,500 (0,218–10,304)	0,680	31,546
Recesyvinis	CC <i>plg.</i> CG+GG	–	–	–
Viršdominantinis	CG <i>plg.</i> GG+CC	1,091 (0,153–7,802)	0,931	31,713
Adityvinis	C	1,500 (0,218–10,304)	0,680	31,546
<i>COL1A1</i> (rs1107946)				
Kodominantinis	AC <i>plg.</i> CC	0,833 (0,139–4,987)	0,842	33,680
	AA <i>plg.</i> CC	–	–	
Dominantinis	AA+AC <i>plg.</i> CC	0,833 (0,139–4,987)	0,842	31,680
Recesyvinis	AA <i>plg.</i> AC+CC	–	–	–
Viršdominantinis	AC <i>plg.</i> CC+AA	0,833 (0,139–4,987)	0,842	31,680
Adityvinis	A	0,833 (0,139–4,987)	0,842	31,680

SE – sferinis ekvivalentas; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus.

4.5.2. Genų vieno nukleotido variantų sąsajos su akies ašies ilgio pokyčiu

Siekiant išanalizuoti VNV *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) galimas sąsajas su akies AI pokyčiu, tiriamosios trumparegių grupės (kontrolinė, gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais ir gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais) buvo nagrinėtos suskirsčius grupes pagal akies AI pokytį 1 metų laikotarpiu į $> 0,3$ mm arba $\leq 0,3$ mm. Atlikus duomenų analizę, nenustatyta pasirinktų genų VNV genotipų ir alelių pasiskirstymo skirtumų tarp grupių, remiantis akies AI pokyčiu 1 metų laikotarpiu (4.5.2.1 lentelė, 4.5.2.2 lentelė, 4.5.2.3 lentelė).

4.5.2.1 lentelė. *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) genotipų ir alelių dažnumas kontrolinėje trumparegių grupėje, remiantis akies ašies ilgio pokyčiu 1 metų laikotarpiu

Genotipas/ alelis	Trumparegių vaikų grupė n (proc.) (AI pokytis per metus > 0,3 mm)	Trumparegių vaikų grupė n (proc.) (AI pokytis per metus ≤ 0,3 mm)	p reikš- mė
APLP2 (rs7127037)			
TT	15 (78,9)	28 (82,4)	0,761
AT	4 (21,2)	6 (17,6)	
AA	0	0	
T	34 (89,5)	62 (91,2)	0,774
A	4 (10,5)	6 (8,8)	
COL1A1 (rs2075555)			
GG	13 (68,4)	24 (70,6)	0,712
GT	6 (31,6)	9 (26,5)	
TT	0	1 (2,9)	
G	32 (84,2)	57 (83,8)	0,958
T	6 (15,8)	11 (16,2)	
COL1A1 (rs2269336)			
GG	13 (68,4)	24 (70,6)	0,869
CG	6 (31,6)	10 (29,4)	
CC	0	0	
G	32 (84,2)	58 (85,3)	0,881
C	6 (15,8)	10 (14,7)	
COL1A1 (rs1107946)			
CC	11 (57,9)	23 (67,6)	0,517
AC	8 (42,1)	10 (29,4)	
AA	0	1 (2,9)	
C	30 (78,9)	56 (82,4)	0,667
A	8 (21,1)	12 (17,6)	

AI – ašies ilgis.

4.5.2.2 lentelė. *APLP2 (rs7127037) ir COL1A1 (rs2075555, rs2269336, rs1107946) genotipų ir alelių dažnumas gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupėje, remiantis akies ašies ilgio pokyčiu 1 metų laikotarpiu*

Genotipas/ alelis	Trumparegių vaikų grupė n (proc.) (AI pokytis per metus > 0,3 mm)	Trumparegių vaikų grupė n (proc.) (AI pokytis per metus ≤ 0,3 mm)	p reikš- mė
APLP2 (rs7127037)			
TT	18 (100,0)	21 (91,3)	0,200
AT	0	2 (8,7)	
AA	0	0	
T	36 (100,0)	44 (95,7)	—*
A	0	2 (4,3)	
COL1A1 (rs2075555)			
GG	9 (50,0)	15 (65,2)	0,537
GT	7 (38,9)	7 (30,4)	
TT	2 (11,1)	1 (4,4)	
G	25 (69,4)	37 (80,4)	0,250
T	11 (30,6)	9 (19,6)	
COL1A1 (rs2269336)			
GG	9 (50,0)	15 (65,2)	0,326
CG	9 (50,0)	8 (34,8)	
CC	0	0	
G	27 (75,0)	38 (82,6)	0,399
C	9 (25,0)	8 (17,4)	
COL1A1 (rs1107946)			
CC	8 (44,4)	14 (60,9)	0,574
AC	8 (44,4)	7 (30,4)	
AA	2 (11,2)	2 (8,7)	
C	24 (66,7)	35 (76,1)	0,346
A	12 (33,3)	11 (23,9)	

AI – ašies ilgis; * – neetiška lyginti atvejų skaičių su 0.

4.5.2.3 lentelė. *APLP2 (rs7127037) ir COL1A1 (rs2075555, rs2269336, rs1107946) genotipų ir alelių dažnumas gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupėje, remiantis akies ašies ilgio pokyčiu 1 metų laikotarpiu*

Genotipas/ alelis	Trumparegių vaikų grupė n (proc.) (AI pokytis per metus > 0,3 mm)	Trumparegių vaikų grupė n (proc.) (AI pokytis per metus ≤ 0,3 mm)	p reikš- mė
APLP2 (rs7127037)			
TT	4 (80,0)	12 (66,7)	0,567
AT	1 (20,0)	6 (33,3)	
AA	0	0	
T	9 (90,0)	30 (83,3)	0,604
A	1 (10,0)	6 (16,7)	
COL1A1 (rs2075555)			
GG	4 (80,0)	12 (66,7)	0,567
GT	1 (20,0)	6 (33,3)	
TT	0	0	
G	9 (90,0)	30 (83,3)	0,604
T	1 (10,0)	6 (16,7)	
COL1A1 (rs2269336)			
GG	4 (80,0)	12 (66,7)	0,567
CG	1 (20,0)	6 (33,3)	
CC	0	0	
G	9 (90,0)	30 (83,3)	0,604
C	1 (10,0)	6 (16,7)	
COL1A1 (rs1107946)			
CC	3 (60,0)	12 (66,7)	0,782
AC	2 (40,0)	6 (33,3)	
AA	0	0	
C	8 (80,0)	39 (86,7)	0,589
A	2 (20,0)	6 (13,3)	

AI – ašies ilgis.

Siekiant nustatyti galimas genetinio paveldėjimo modelio sąsajas su akies AI pokyčiu, atlikta logistinės regresijos analizė. Tačiau reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių nebuvo nustatyta (4.5.2.4 lentelė, 4.5.2.5 lentelė, 4.5.2.6 lentelė). Gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupėje daugumai analizuotų tiriamųjų VNV *APLP2* (rs7127037) nustatytas TT genotipas, todėl 0,01 proc. atropino grupėje logistinės regresijos analizėje šis variantas neįtrauktas.

4.5.2.4 lentelė. Dvinarė logistinės regresijos analizė *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) kontrolinėje trumparegių vaikų grupėje, prognozuojant galimybę, kad akies ašies ilgio pokytis 1 metų laikotarpiu nebus didesnis nei 0,3 mm

Modelis	Genotipas/alelis	ŠS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
AI pokytis ≤ 0,3 mm				
<i>APLP2</i> (rs7127037)				
Kodominantinis	AT <i>plg.</i> TT	0,804 (0,196–3,298)	0,761	73,078
	AA <i>plg.</i> TT	–	–	
Dominantinis	AA+AT <i>plg.</i> TT	0,804 (0,196–3,298)	0,761	71,078
Recesyvinis	AA <i>plg.</i> AT+TT	–	–	–
Viršdominantinis	AT <i>plg.</i> TT+AA	0,804 (0,196–3,298)	0,761	71,078
Adityvinis	A	0,804 (0,196–3,298)	0,761	71,078
<i>COL1A1</i> (rs2075555)				
Kodominantinis	GT <i>plg.</i> GG	0,813 (0,237–2,791)	0,742	72,163
	TT <i>plg.</i> GG	–	–	
Dominantinis	TT+GT <i>plg.</i> GG	0,903 (0,267–3,047)	0,869	71,143
Recesyvinis	TT <i>plg.</i> GT+GG	–	–	–
Viršdominantinis	GT <i>plg.</i> GG+TT	0,780 (0,228–2,672)	0,692	71,014
Adityvinis	T	1,031 (0,339–3,139)	0,957	70,167
<i>COL1A1</i> (rs2269336)				
Kodominantinis	CG <i>plg.</i> GG	0,903 (0,267–3,047)	0,869	73,143
	CC <i>plg.</i> GG	–	–	
Dominantinis	CC+CG <i>plg.</i> GG	0,903 (0,267–3,047)	0,869	71,143
Recesyvinis	CC <i>plg.</i> CG+GG	–	–	–
Viršdominantinis	CG <i>plg.</i> GG+CC	0,780 (0,228–2,672)	0,692	71,014
Adityvinis	C	0,903 (0,267–3,047)	0,869	71,143
<i>COL1A1</i> (rs1107946)				
Kodominantinis	AC <i>plg.</i> CC	0,598 (0,185–1,936)	0,391	71,537
	AA <i>plg.</i> CC	–	–	
Dominantinis	AA+AC <i>plg.</i> CC	0,658 (0,206–2,098)	0,479	70,670
Recesyvinis	AA <i>plg.</i> AC+CC	–	–	–
Viršdominantinis	AC <i>plg.</i> CC+AA	0,573 (0,177–1,850)	0,352	70,305
Adityvinis	A	0,781 (0,270–2,263)	0,649	70,964

AI – ašies ilgis; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinasis intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus.

4.5.2.5 lentelė. Dvinarė logistinės regresijos analizė *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupėje, prognozuojant galimybę, kad akies ašies ilgio pokytis 1 metų laikotarpiu nebus didesnis nei 0,3 mm

Modelis	Genotipas/alelis	ŠS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
AI pokytis ≤ 0,3 mm				
<i>COL1A1</i> (rs2075555)				
Kodominantinis	GT <i>plg.</i> GG	0,600 (0,158–2,279)	0,453	58,982
	TT <i>plg.</i> GG	0,300 (0,024–3,799)	0,353	
Dominantinis	TT+GT <i>plg.</i> GG	0,533 (0,151–1,882)	0,329	57,263
Recesyvinis	TT <i>plg.</i> GT+GG	0,364 (0,030–4,366)	0,425	57,547
Viršdominantinis	GT <i>plg.</i> GG+TT	0,688 (0,188–2,520)	0,572	57,907
Adityvinis	T	0,571 (0,210–1,557)	0,274	56,994
<i>COL1A1</i> (rs2269336)				
Kodominantinis	CG <i>plg.</i> GG	0,533 (0,151–1,882)	0,329	59,263
	CC <i>plg.</i> GG	–	–	
Dominantinis	CC+CG <i>plg.</i> GG	0,533 (0,151–1,882)	0,329	57,263
Recesyvinis	CC <i>plg.</i> CG+GG	0,364 (0,030–4,366)	0,425	57,547
Viršdominantinis	CG <i>plg.</i> GG+CC	0,688 (0,188–2,520)	0,572	57,907
Adityvinis	C	0,533 (0,151–1,882)	0,329	57,263
<i>COL1A1</i> (rs1107946)				
Kodominantinis	AC <i>plg.</i> CC	0,500 (0,132–1,901)	0,309	59,114
	AA <i>plg.</i> CC	0,571 (0,067–4,875)	0,609	
Dominantinis	AA+AC <i>plg.</i> CC	0,514 (0,147–1,797)	0,298	57,128
Recesyvinis	AA <i>plg.</i> AC+CC	0,762 (0,097–6,008)	0,796	58,160
Viršdominantinis	AC <i>plg.</i> CC+AA	0,547 (0,151–1,978)	0,358	57,374
Adityvinis	A	0,652 (0,255–1,667)	0,372	57,415

AI – ašies ilgis; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinasis intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus.

4.5.2.6 lentelė. Dvinarė logistinės regresijos analizė *APLP2* (rs7127037) ir *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupėje, prognozuojant galimybę, kad akies ašies ilgio pokytis 1 metų laikotarpiu nebus didesnis nei 0,3 mm

Modelis	Genotipas/alelis	ŠS (95 proc. PI)	p reikšmė	AIK
AI pokytis ≤ 0,3 mm				
<i>APLP2</i> (rs7127037)				
Kodominantinis	AT plg. TT	2,0 (0,181–22,056)	0,571	27,736
	AA plg. TT	–	–	
Dominantinis	AA+AT plg. TT	2,0 (0,181–22,056)	0,571	25,736
Recesyvinis	AA plg. AT+TT	–	–	–
Viršdominantinis	AT plg. TT+AA	2,0 (0,181–22,056)	0,571	25,736
Adityvinis	A	2,0 (0,181–22,056)	0,571	25,736
<i>COL1A1</i> (rs2075555)				
Kodominantinis	GT plg. GG	2,0 (0,181–22,056)	0,571	27,736
	TT plg. GG	–	–	
Dominantinis	TT+GT plg. GG	2,0 (0,181–22,056)	0,571	25,736
Recesyvinis	TT plg. GT+GG	–	–	–
Viršdominantinis	GT plg. GG+TT	2,0 (0,181–22,056)	0,571	25,736
Adityvinis	T	2,0 (0,181–22,056)	0,571	25,736
<i>COL1A1</i> (rs2269336)				
Kodominantinis	CG plg. GG	2,0 (0,181–22,056)	0,571	27,736
	CC plg. GG	–	–	
Dominantinis	CC+CG plg. GG	2,0 (0,181–22,056)	0,571	25,736
Recesyvinis	CC plg. CG+GG	–	–	–
Viršdominantinis	CG plg. GG+CC	1,538 (0,137–17,334)	0,727	25,957
Adityvinis	C	2,0 (0,181–22,056)	0,571	25,736
<i>COL1A1</i> (rs1107946)				
Kodominantinis	AC plg. CC	0,750 (0,098–5,768)	0,782	28,009
	AA plg. CC	–	–	
Dominantinis	AA+AC plg. CC	0,750 (0,098–5,768)	0,782	26,009
Recesyvinis	AA plg. AC+CC	–	–	–
Viršdominantinis	AC plg. CC+AA	0,750 (0,098–5,768)	0,782	26,009
Adityvinis	A	0,750 (0,098–5,768)	0,782	26,009

AI – ašies ilgis; ŠS – šansų santykis; PI – pasiskliautinis intervalas; AIK – Akaike informacijos kriterijus.

4.6. Sąsajos tarp pradinio gyslainės storio ir gyslainės storio pokyčių bei pradinio sferinio ekvivalento, pradinio akies ašies ilgio ir jų pokyčių

Nustatyta statistiškai reikšminga silpna ir vidutinė tiesioginė koreliacija tarp pradinio GS visuose devyniuose ETDRS segmentuose ir pradinio SE. Nustatyta silpna ir vidutinė atvirkštinė koreliacija tarp pradinio GS visuose segmentuose bei pradinio akies AI (4.6.1 lentelė).

4.6.1 lentelė. Koreliacija tarp pradinio gyslainės storio ir pradinio sferinio ekvivalento bei pradinio akies ašies ilgio

Pradinis gyslainės storis		Trumparegiai vaikai, įtraukti į tyrimą	
		Pradinis SE	Pradinis AI
GS centriniame segmente	r	0,331	–0,327
	p	< 0,001	< 0,001
GS vidiniame viršutiniame segmente	r	0,315	–0,344
	p	< 0,001	< 0,001
GS vidiniame nazaliniame segmente	r	0,283	–0,345
	p	< 0,001	< 0,001
GS vidiniame apatiniame segmente	r	0,251	–0,327
	p	< 0,001	< 0,001
GS vidiniame temporaliniame segmente	r	0,291	–0,338
	p	< 0,001	< 0,001
GS išoriniame viršutiniame segmente	r	0,257	–0,293
	p	< 0,001	< 0,001
GS išoriniame nazaliniame segmente	r	0,210	–0,312
	p	0,004	< 0,001
GS išoriniame apatiniame segmente	r	0,240	–0,295
	p	< 0,001	< 0,001
GS išoriniame temporaliniame segmente	r	0,235	–0,255
	p	0,001	0,002

GS – gyslainės storis; SE – sferinis ekvivalentas; AI – ašies ilgis.

Statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp pradinio GS ir SE pokyčių bei pradinio GS ir akies AI pokyčių 1 metų laikotarpiu tiriamųjų grupėse nebuvo nustatyta (4.6.2 lentelė).

4.6.2 lentelė. Koreliacija tarp pradinio gyslainės storio ir sferinio ekvivalento bei akies ašies ilgio pokyčių tiriamųjų grupėse

Pradinis gyslainės storis		Kontrolinė trumparegių grupė		Gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupė		Gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupė	
		SE pokytis	AI pokytis	SE pokytis	AI pokytis	SE pokytis	AI pokytis
GS centriniame segmente	r	0,071	–0,034	0,110	–0,015	–0,169	0,204
	p	0,545	0,760	0,445	0,915	0,356	0,271
GS vidiniame viršutiniame segmente	r	0,032	–0,027	0,183	–0,018	–0,092	0,133
	p	0,781	0,808	0,202	0,898	0,618	0,477
GS vidiniame nazaliniame segmente	r	0,088	–0,092	0,148	–0,026	–0,205	0,180
	p	0,449	0,415	0,307	0,857	0,260	0,334
GS vidiniame apatiniame segmente	r	0,063	–0,031	0,109	–0,051	–0,057	0,167
	p	0,588	0,783	0,451	0,719	0,758	0,368
GS vidiniame temporaliniame segmente	r	0,043	–0,001	0,140	–0,048	–0,178	0,173
	p	0,713	0,993	0,334	0,734	0,331	0,353
GS išoriniame viršutiniame segmente	r	0,095	–0,100	0,283	–0,100	–0,055	0,104
	p	0,413	0,373	0,085	0,479	0,764	0,579
GS išoriniame nazaliniame segmente	r	0,109	–0,123	0,148	–0,029	–0,215	0,105
	p	0,348	0,274	0,307	0,836	0,238	0,574
GS išoriniame apatiniame segmente	r	0,087	–0,034	0,280	–0,139	–0,042	0,125
	p	0,457	0,761	0,051	0,327	0,818	0,504
GS išoriniame temporaliniame segmente	r	0,070	–0,031	0,169	–0,093	–0,062	0,099
	p	0,550	0,785	0,242	0,514	0,737	0,595

GS – gyslainės storis; SE – sferinis ekvivalentas; AI – ašies ilgis.

Koreliacija tarp GS pokyčių visuose devyniuose segmentuose ir SE pokyčių bei akies AI pokyčių tarp tiriamųjų grupių pateikta 4.6.3 lentelėje.

Kontrolinėje grupėje nustatyta vidutinė ir stipri tiesioginė koreliacija tarp GS pokyčių ir SE pokyčio ($r = 0,414\text{--}0,555$, $p < 0,001$) bei vidutinė ir stipri atvirkštinė koreliacija tarp GS pokyčių visuose segmentuose ir akies AI pokyčio ($r = -0,370\text{--}-0,625$, $p < 0,001$) 1 metų laikotarpiu.

Vienų metų laikotarpiu 0,01 proc. atropino akių lašų grupėje nustatyta vidutinė atvirkštinė koreliacija tarp akies AI pokyčio ir GS pokyčių ($r = -0,349\text{--}-0,490$, $p < 0,027$), o tarp SE pokyčio ir GS pokyčių nustatyta vidutinė tiesioginė koreliacija tik vidiniame apatiniame segmente ($r = 0,463$ $p = 0,003$).

0,03 proc. atropino akių lašų grupėje vidutinė ir stipri tiesioginė koreliacija nustatyta tarp GS pokyčių visuose segmentuose ir SE pokyčio ($r = 0,403-0,622$, $p < 0,025$) 1 metų laikotarpiu, o tarp akies AI ir GS pokyčių reikšminga atvirkštinė koreliacija nustatyta tik centriniame ($r = -0,431$, $p = 0,015$), vidiniame apatiniame ($r = -0,442$, $p = 0,013$), vidiniame temporaliniame ($r = -0,397$, $p = 0,027$), išoriniame nazaliniame ($r = -0,410$, $p = 0,022$) ir išoriniame temporaliniame ($r = -0,388$, $p = 0,031$) segmentuose.

4.6.3 lentelė. *Gyslainės storio pokyčių koreliacija su sferinio ekvivalento pokyčiais ir akies ašies ilgio pokyčiais 1 metų laikotarpiu tiriamųjų grupėse*

Gyslainės storio pokyčių rodikliai		Kontrolinė trumparegių grupė		Gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupė		Gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupė	
		SE pokytis	AI pokytis	SE pokytis	AI pokytis	SE pokytis	AI pokytis
GS pokytis centriniame segmente	r	0,439	-0,474	0,304	-0,469	0,622	-0,431
	p	< 0,001	< 0,001	0,064	0,002	< 0,001	0,015
GS pokytis vidiniame viršutiniame segmente	r	0,514	-0,616	0,171	-0,418	0,493	-0,240
	p	< 0,001	< 0,001	0,303	0,007	0,005	0,193
GS pokytis vidiniame nazaliniame segmente	r	0,453	-0,429	0,303	-0,399	0,458	-0,298
	p	< 0,001	< 0,001	0,065	0,011	0,010	0,103
GS pokytis vidiniame apatiniame segmente	r	0,477	-0,506	0,463	-0,490	0,583	-0,442
	p	< 0,001	< 0,001	0,003	0,001	< 0,001	0,013
GS pokytis vidiniame temporaliniame segmente	r	0,441	-0,425	0,278	-0,402	0,595	-0,397
	p	< 0,001	< 0,001	0,091	0,010	< 0,001	0,027
GS pokytis išoriniame viršutiniame segmente	r	0,555	-0,625	0,181	-0,385	0,464	-0,171
	p	< 0,001	< 0,001	0,276	0,014	0,009	0,357
GS pokytis išoriniame nazaliniame segmente	r	0,428	-0,370	0,119	-0,349	0,488	-0,410
	p	< 0,001	< 0,001	0,476	0,027	0,005	0,022
GS pokytis išoriniame apatiniame segmente	r	0,521	-0,546	0,279	-0,394	0,557	-0,326
	p	< 0,001	< 0,001	0,089	0,012	0,001	0,074
GS pokytis išoriniame temporaliniame segmente	r	0,414	-0,409	0,269	-0,389	0,403	-0,388
	p	< 0,001	< 0,001	0,103	0,013	0,025	0,031

GS – gyslainės storis; SE – sferinis ekvivalentas; AI – ašies ilgis.

4.7. Gyvensenos ypatumų vertinimas

Įvertinus trumparegių vaikų gyvensenos ypatumus (lauke praleistą laiką, laiką, praleistą naudojantis mobiliuoju telefonu, kompiuteriu ar planšetiniu kompiuteriu, žiūrint televizorių, skaitant knygas, ruošiant namų darbus, miego trukmę ir pertraukų darymą dirbant iš arti) statistiškai reikšmingų skirtumų tiriamųjų grupėse nenustatyta (4.7.1 lentelė).

4.7.1 lentelė. Tiriamųjų grupių gyvensenos ypatumų duomenys

Gyvensenos ypatumų duomenys	Kontrolinė trumparegių grupė	0,01 proc. atropino grupė	0,03 proc. atropino grupė	p reikšmė
Lauke praleistas laikas, val./d., mediana (min. – maks.)	2,48 (0,64–5,93)	2,70 (1,0–6,0)	2,14 (0,89–5,43)	0,315
Laikas, praleistas naudojantis mobiliuoju telefonu, val./d., mediana (min. – maks.)	1,43 (0–10,0)	1,29 (0–5,36)	1,46 (0–3,57)	0,791
Laikas, praleistas žiūrint televizorių, val./d., mediana (min. – maks.)	1,14 (0–5,14)	1,0 (0–5,79)	1 (0–3,14)	0,758
Laikas, praleistas naudojantis kompiuteriu, val./d., mediana (min. – maks.)	1,29 (0–10,0)	1,29 (0–8,57)	1,43 (0–5,71)	0,998
Laikas, praleistas skaitant knygas, val./d., mediana (min. – maks.)	0,61 (0–2,0)	0,64 (0,14–2,29)	0,75 (0,14–2,29)	0,550
Laikas, praleistas ruošiant namų darbus, val./d., vidurkis ($\pm$ SN)	1,43 (0,68)	1,67 (0,64)	1,52 (0,73)	0,179
Miego trukmė, val., mediana (min. – maks.)	9,0 (7,5–11,0)	9,0 (7,0–11,0)	9,0 (8,0–10)	0,912
Pertraukų darymas dirbant darbus į artį: Taip, n (proc.) Ne, n (proc.)	22 (35,5) 40 (64,5)	31 (50,0) 31 (50,0)	14 (45,2) 17 (54,8)	0,261

val./d. – valandų skaičius per dieną; SN – standartinis nuokrypis.

4.8. Sferinio ekvivalento bei akies ašies ilgio ir jų pokyčių 1 metų laikotarpiu sąsajos su gyvensenos ypatumais ir antropometriniais rodikliais

Siekiant nustatyti trumparegių vaikų akies funkcinių ir morfologinių pokyčių sąsajas su gyvensenos ypatumais bei antropometriniais rodikliais, atlikome koreliacinę analizę (4.8.1 lentelė).

4.8.1 lentelė. Pradinio sferinio ekvivalento ir akies ašies ilgio bei jų pokyčių sąsajos su gyvensenos ypatumais bei antropometriniais rodikliais

Rodikliai		Trumparegiai vaikai, įtraukti į tyrimą		Kontrolinė trumparegių grupė		Gydymo 0,01 proc. atropino akių lašais grupė		Gydymo 0,03 proc. atropino akių lašais grupė	
		Pradinis SE	Pradinis AI	Pokytis SE	Pokytis AI	Pokytis SE	Pokytis AI	Pokytis SE	Pokytis AI
Amžius, metai	r	–0,091	0,320	0,583	–0,669	0,339	–0,536	0,046	–0,329
	p	0,145	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,004	< 0,001	0,783	0,044
Amžius, kada nustatyta trumparegystė, metai	r	0,307	0,047	0,358	–0,398	0,153	–0,212	0,071	–0,145
	p	< 0,001	0,482	< 0,001	< 0,001	0,215	0,080	0,676	0,400
Laikas mokykloje, val.	r	0,108	–0,105	0,152	–0,044	0,175	–0,058	0,108	0,065
	p	0,136	0,144	0,226	0,714	0,178	0,652	0,562	0,728
Miego trukmė, val.	r	–0,002	–0,146	–0,203	0,234	–0,211	0,208	0,043	0,335
	p	0,976	0,030	0,075	0,031	0,099	0,099	0,808	0,053
Lauke praleistas laikas, val.	r	0,019	–0,081	–0,174	0,151	0,066	0,037	–0,090	0,151
	p	0,777	0,216	0,119	0,163	0,588	0,759	0,592	0,373
KMI, kg/m ²	r	0,002	0,110	0,013	–0,118	–0,019	0,035	–0,227	0,140
	p	0,973	0,119	0,913	0,303	0,881	0,787	0,197	0,438
Laikas, praleistas prie ekranų, val.	r	–0,141	0,218	0,116	–0,157	0,053	–0,119	–0,013	–0,072
	p	0,048	0,002	0,347	0,181	0,679	0,343	0,944	0,707
Laikas, praleistas žiūrint iš arti, val.	r	–0,241	0,074	0,188	–0,244	0,129	–0,121	–0,105	–0,078
	p	< 0,001	0,293	0,109	0,029	0,336	0,355	0,553	0,666

KMI – kūno masės indeksas; AI – ašies ilgis; SE – sferinis ekvivalentas.

Analizuotos galimos koreliacijos tarp pradinio SE ir AI bei amžiaus, įtraukimo į tyrimą dieną, amžiaus, kada pirmą kartą diagnozuota trumparegystė, KMI, lauke praleisto laiko, laiko, praleisto prie ekranų (telefonas, televizorius, kompiuteris), būnant mokykloje, miegant, dirbant darbus į arti (skaitant, ruošiant namų darbus).

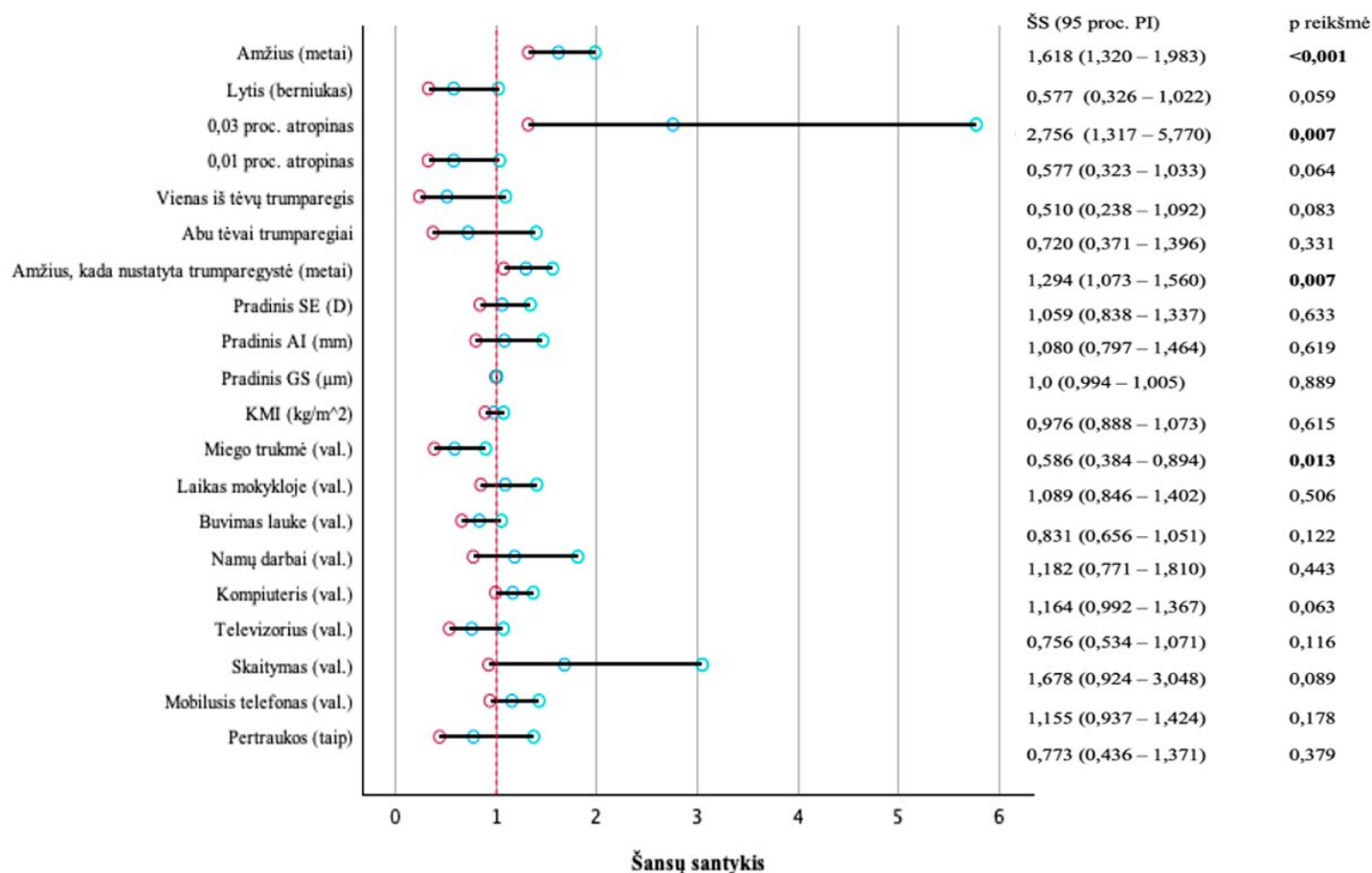
Iš nagrinėtų veiksnių nustatyta vidutinė tiesioginė koreliacija tarp pradinio SE ir amžiaus, kada nustatyta trumparegystė ($r = 0,307$, $p < 0,001$), atvirkštinė silpna – tarp pradinio SE ir žiūrėjimo iš arti (skaitymas, namų darbai) ($r = -0,241$, $p < 0,001$) bei tarp pradinio SE ir prie ekranų praleisto laiko ($r = -0,141$, $p = 0,048$). Tiesioginė vidutinio stiprumo koreliacija nustatyta tarp pradinio akies AI ir amžiaus ($r = 0,320$, $p < 0,001$), silpna tiesioginė tarp pradinio akies AI ir prie ekranų praleisto laiko ($r = 0,218$, $p = 0,002$), bei silpna atvirkštinė tarp pradinio akies AI ir miego trukmės ($r = -0,146$, $p = 0,030$).

Kontrolinėje grupėje nustatyta stipri tiesioginė koreliacija tarp SE pokyčio 1 metų laikotarpiu ir amžiaus ($r = 0,583$, $p < 0,001$) bei vidutinė tiesioginė – tarp SE pokyčio ir amžiaus, kada nustatyta trumparegystė ($r = 0,358$, $p < 0,001$). Kontrolinėje grupėje nustatyta stipri atvirkštinė koreliacija tarp akies AI pokyčio 1 metų laikotarpiu ir amžiaus ($r = -0,669$, $p < 0,001$) bei vidutinė atvirkštinė tarp AI pokyčio ir amžiaus, kada nustatyta trumparegystė ($r = -0,398$, $p < 0,001$). Nustatyta silpna tiesioginė koreliacija tarp AI pokyčio ir miego trukmės ($r = 0,234$, $p = 0,031$) bei silpna atvirkštinė koreliacija tarp AI pokyčio ir laiko, praleisto žiūrint iš arti (skaitymas, namų darbai) ($r = -0,244$, $p = 0,029$).

0,01 proc. atropino akių lašų grupėje nustatyta vidutinė tiesioginė koreliacija tarp SE pokyčio ir amžiaus ($r = 0,339$, $p = 0,004$) bei stipri atvirkštinė koreliacija tarp AI pokyčio ir amžiaus ($r = -0,536$, $p < 0,001$).

0,03 proc. atropino grupėje nustatyta vidutinė atvirkštinė koreliacija tarp AI pokyčio ir amžiaus ($r = -0,329$, $p = 0,044$).

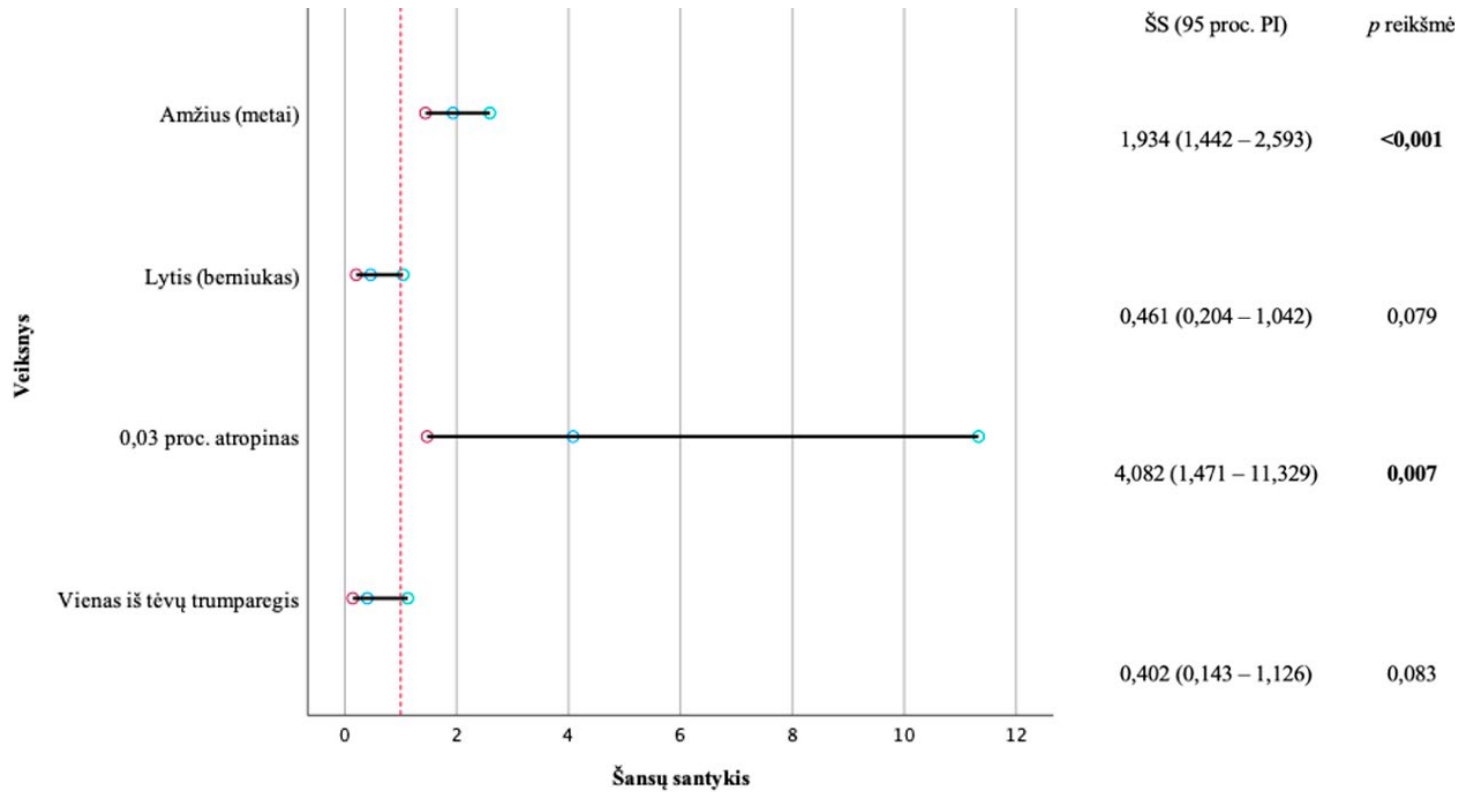
Siekiant įvertinti prognozinis veiksniai, kuriais remiantis būtų galima įvertinti galimybę, kad SE pokytis 1 metų laikotarpiu nesieks $-0,50$ D, atlikome vieno kintamojo (4.8.1 paveikslas) ir kelių kintamųjų (4.8.2 paveikslas) logistinę regresinę analizę. Atlikus vieno kintamojo logistinę regresinę analizę buvo nustatyta, kad vyresnis amžius ($\bar{S}S = 1,618$, 95 proc. PI: 1,320–1,983, $p < 0,001$), trumparegystė atsiradusi vyresnio amžiaus vaikams ($\bar{S}S = 1,294$, 95 proc. PI: 1,073–1,560, $p = 0,007$) bei skirti vartoti 0,03 proc. atropino akių lašai ($\bar{S}S = 2,756$, 95 proc. PI: 1,317–5,770, $p = 0,007$) statistiškai reikšmingai didino tikimybę, kad SE pokytis 1 metu laikotarpiu nesieks $-0,50$ D, o ilgesnė miego trukmė šią tikimybę reikšmingai mažino ($\bar{S}S = 0,586$, 95 proc. PI: 0,384–0,894, $p = 0,013$) (4.8.1 paveikslas).



4.8.1 pav. Vieno kintamojo logistinė regresinė analizė, skirta trumparegystės progresavimo iki $-0,50 D$ per 1 metus prognoziniais veiksniais nustatyti

SE – sferinis ekvivalentas; AI – ašies ilgis; GS – gyslainės storis; KMI – kūno masės indeksas; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

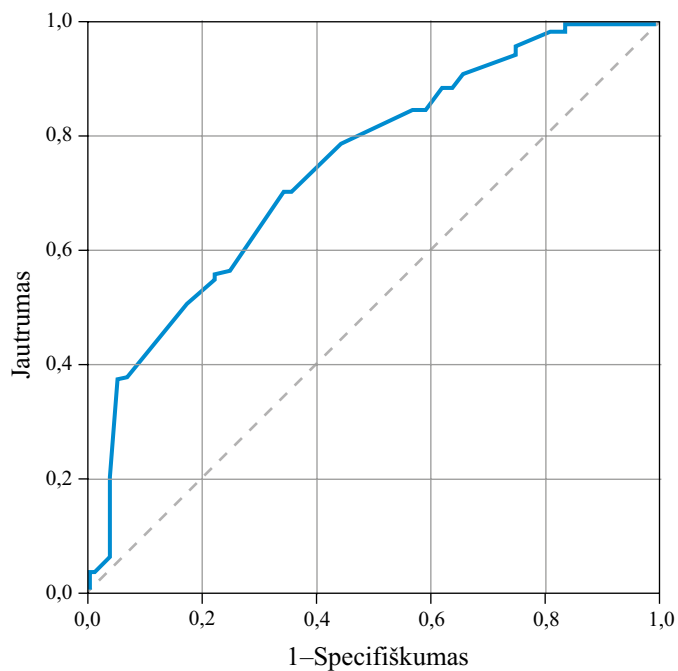
Atlikus kelių kintamųjų logistinę regresinę analizę buvo nustatyti nepriklausomi prognoziniai veiksniai baigties, kad SE pokytis 1 metų laikotarpiu nesieks $-0,50$ D. Tokie veiksniai buvo amžius ($\check{S}S = 1,934$, 95 proc. PI: $1,442-2,593$, $p < 0,001$) ir trumparegystės progresavimui gydyti skirti var-toti $0,03$ proc. atropino akių lašai ($\check{S}S = 4,082$, 95 proc. PI: $1,471-11,329$, $p = 0,007$) (4.8.2 paveikslas). Vieno kintamojo logistinėje regresinėje ana-lizėje amžius, kada diagnozuota trumparegystė, bei miego trukmė nustatyti kaip reikšmingi, tačiau atlikus kelių kintamųjų logistinę regresinę analizę šie veiksniai buvo atmesti kaip nereikšmingi kintamieji.



4.8.2. pav. Kelių kintamųjų logistinė regresinė analizė, skirta trumparegystės progresavimo iki $-0,50 D$ per 1 metus prognoziniais veiksniais nustatyti

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinasis intervalas.

Atlikta kelių kintamųjų logistinė regresinė analizė ir 4.8.3 paveiksle parašyta gauto analizės modelio plotas po ROC kreive: $AUC = 0,752$, 95 proc. PI: 0,682–0,821, $p < 0,001$.



4.8.3 pav. Logistinės regresijos modelio ROC kreivė

Plotas po kreive $AUC = 0,752$, 95 proc. PI: 0,682–0,821, $p < 0,001$.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame tyrime buvo analizuotas 0,01 proc. ir 0,03 proc. atropino akių lašų poveikis trumparegių vaikų akių biometriniais parametrams, nepageidaujamas atropino akių lašų poveikis, vaikų gyvenosenos ypatumai ir galimos trumparegystės sąsajos su pasirinktų genų VNV. Tyrimo rezultatai parodė, kad 0,03 proc. atropino akių lašai buvo saugūs vartoti ir veiksmingai lėtino trumparegystės progresavimą 1 metų laikotarpiu, neatsižvelgiant į gyvenosenos ypatybes.

Atropino akių lašų poveikis trumparegystės eigai. Mūsų tyrime nustatyta, kad SE ir akies AI pokyčiai 1 metų laikotarpiu nesiskyrė tarp kontrolinės grupės ir 0,01 proc. atropino akių lašų grupės. Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas taip pat nenustatė reikšmingo 0,01 proc. atropino akių lašų poveikio, kai jie buvo vartojami 2 metus [259]. Australijoje atliktas tyrimas, vertinęs 6–16 metų vaikus, kurių SE buvo $\leq -1,50$ D [260]. Po 1 metų gydymo buvo nustatytas reikšmingas skirtumas tarp placebo ir 0,01 proc. atropino lašų grupių vertinant trumparegystės progresavimą ($p < 0,01$), o po 2 metų gydymo statistiškai reikšmingas skirtumas nebuvo nustatytas ($p = 0,10$) [260].

Kita vertus, daug tyrimų rodo, kad 0,01 proc. atropino akių lašai buvo veiksmingi kontroliuojant trumparegystės progresavimą [256, 292–296]. Pavyzdžiui, Ispanijoje atliktas 5 metų tyrimas, kuriame dalyvavo 9–12 metų vaikai (SE nuo $-0,50$ D iki $-2,0$ D). Nustatyta, kad trumparegystė progresavo lėčiau vartojant 0,01 proc. atropino akių lašus [296]. Kitame Ispanijoje atliktame tyrime nustatyta, kad 5 metų laikotarpiu 0,01 proc. atropino akių lašų grupėje SE pokytis buvo $-0,63$ (0,42) D, o kontrolinėje $-0,92$ (0,56) D ($p < 0,01$), atitinkamai akies AI pokytis $-0,26$ (0,28) mm ir $0,49$ (0,34) mm ($p < 0,01$) [295]. Italijoje atlikto tyrimo duomenimis, 0,01 proc. atropino akių lašai veiksmingai lėtino trumparegystės progresavimą 4 metų laikotarpiu 6–18 metų vaikams ir paaugliams [297]. Įdomius rezultatus pateikė Zadnik su kolegomis [256]. Jie nustatė, kad 0,01 proc. atropino akių lašai veiksmingai lėtino trumparegystės progresavimą, o 0,02 proc. atropino akių lašai nebuvo veiksmingi trumparegystės progresavimui stabdyti 3 metų laikotarpiu [256]. Mūsų atliktame tyrime SE ir akies AI pokytis 1 metų laikotarpiu 0,01 proc. atropino grupėje nesiskyrė nuo kontrolinės grupės. Galbūt 1 metų trukmė nepakankama nustatyti reikšmingą skirtumą, nes kai kurie tyrimai rodo didesnę 0,01 proc. atropino lašų veiksmingumą antraisiais gydymo metais [253, 298]. Tačiau nei JAV, nei Australijoje atlikti tyrimai neįrodė 0,01 proc. atropino lašų veiksmingumo vartojant juos 2 metus [259, 260].

Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad 0,03 proc. atropino akių lašai veiksmingai lėtino trumparegystės progresavimą, palyginti su kontroline ir 0,01 proc. atropino akių lašų grupėmis. Mūsų tyrimo rezultatai atitinka kitų tyrimų rezultatus, kurie atskleidė geresnę trumparegystės progresavimo kontrolę, vartojančią didesnės koncentracijos atropino akių lašus. Honkonge atliktas LAMP tyrimas vertino 0,01 proc., 0,025 proc. ir 0,05 proc. atropino akių lašų poveikį trumparegystės progresavimui [15, 17]. LAMP tyrimo rezultatai patvirtino, kad gydymo veiksmingumas priklauso nuo atropino lašų koncentracijos, o 0,05 proc. atropino akių lašų koncentracija nustatyta kaip veiksmingiausia iš nagrinėtų. Wang ir bendraautorių atliktas tyrimas su kinų tautybės vaikais (6–14 metų, SE nuo –1,25 D iki –6,0 D) vertino 0,01 proc. ir 0,02 proc. atropino akių lašų veiksmingumą. Šis tyrimas taip pat parodė, kad didesnė atropino lašų koncentracija veiksmingiau stabdė trumparegystės progresavimą [299].

Tačiau paskelbus pirmąją ilgalaikių rezultatų analizę (ATLAS tyrimas), nenustatytas atropino akių lašų veiksmingumas lėtinant trumparegystės progresavimą. ATLAS tyrime analizuoti suaugusiųjų, dalyvavusių ATOM1 (palygintas 1,0 proc. atropino akių lašų ir placebo poveikis, 1999–2012 metai) ir ATOM2 (palygintas 0,01 proc., 0,1 proc. ir 0,5 proc. atropino akių lašų poveikis, 2006–2012 metai) tyrimuose duomenys [249]. Atropino akių lašai buvo vartojami 2–4 metus. Išanalizavus duomenis po gydymo praėjus 10 ir 20 metų, nustatyta, kad atropino akių lašai (0,01–1,0 proc.) neturėjo reikšmingo poveikio galutiniam trumparegystės dydžiui. Manoma, kad tokius rezultatus galėjo lemti atšokimo fenomenas. Be to, buvo vertinta tik ketvirtadalis pradinės kohortos vaikų. Tiriamieji, kurie tyrimo metu patyrė nepageidaujamą poveikį ar kuriems trumparegystė neprogresavo, galėjo neatvykti į pakartotinį ištyrimą [249]. Taigi nors studijų duomenimis, atropino akių lašai veiksmingai sulėtino trumpalaikį trumparegystės progresavimą, tačiau ilgalaikis jų poveikis išlieka neaiškus. Dėl šios priežasties yra reikalingi tolesni, didesnės apimties ir ilgalaikiai tyrimai, siekiant nustatyti skirtingų atropino akių lašų koncentracijų poveikį ne tik trumparegystės eigai, bet ir galutiniam refrakcijos ydos dydžiui. Manoma, kad rekomenduojama atropino akių lašų koncentracija galėtų būti nevienoda skirtingoms populiacijoms ir individualizuota, siekiant optimaliausios progresavimo kontrolės [18].

Atropino akių lašų poveikis kitiems akių biometriniams parametrams. Šiame darbe taip pat buvo analizuojami IOS, PKG, lęšiuko storio, ragenos storio centre, keratometrijos ir GS storio pokyčiai 1 metų laikotarpiu tiriamųjų grupėse.

Mūsų tyrimo rezultatai sutampa su daugumos ankstesnių tyrimų išvadomis, kurios nenustatė, kad atropino akių lašai turėtų reikšmingą poveikį IOS [299–305]. Pavyzdžiui, Wu ir kolegės retrospektyviai vertino 0,1–1,0 proc.

atropino akių lašų poveikį akispūdžiui ir nustatė, kad nei lašų koncentracija, nei gydymo trukmė neturėjo poveikio IOS [302]. Tyrime dalyvavo 621 trumparegis vaikas ir nei vienam jų nebuvo stebėtas reikšmingas IOS pokytis. Panašius rezultatus gavo Chan su bendraautoriais, kurie stebėjo trumparegius vaikus, gydomus 0,25 proc. atropino akių lašais: vaikų IOS, regos nervo struktūriniai parametrai ir tinklainės nervinių skaidulų storis per vidutiniškai 15 mėnesių nepakito [304]. Bukhari ir bendraautorių tyrimo duomenimis, 0,01 proc. atropino akių lašai taip pat neturėjo reikšmingo poveikio IOS pokyčiams 6–12 metų trumparegiams vaikams (SE nuo –1,0 D iki –6,0 D) [303]. Neseniai publikuotas klinikinis atvejis – nustatytas IOS padidėjimas 9 metų trumparegiam vaikui, nešiojančiam ortokeratologinius kontaktinius lęšius, po to kai jis pradėjo vartoti 0,125 proc. atropino akių lašus [306]. Po 3 dienų lašų vartojimo akių IOS buvo 36,0 mm Hg ir 32,0 mm Hg. Svarbu paminėti, kad nutraukus atropino akių lašus ir nustojus nešioti ortokeratologinius kontaktinius lęšius, IOS normalizavosi savaime. Cyphers su bendraautoriais nustatė, kad suaugusiųjų, kurie savaitę vartojo 0,01 proc. atropino akių lašus, populiacijoje vidutinis IOS padidėjo nuo 15,6 (2,7) mm Hg iki 16,7 (3,1) mm Hg ($p = 0,003$), tačiau šis padidėjimas nebuvo kliniškai reikšmingas [307]. Mūsų rezultatai neparodė, kad atropino akių lašai turi įtakos akies PKG. Wang ir bendraautorių 2 metų tyrimas nustatė, kad priekinė kamera laikui bėgant pagilėjo, tačiau nei 0,01 proc., nei 0,02 proc. atropino akių lašai neturėjo statistiškai reikšmingo poveikio šiam pokyčiui, palyginti su kontroline grupe [299]. LAMP tyrimo duomenimis, taip pat nebuvo nustatyta reikšmingų PKG pokyčių vartojant 0,01 proc., 0,025 proc. ar 0,05 proc. koncentracijos atropino akių lašus [308]. Ispanijoje atliktas 5 metų tyrimas parodė, kad 0,01 proc. atropino akių lašai taip pat neturėjo reikšmingo poveikio PKG, palyginti su kontroline grupe [16]. Tačiau kitų tyrimų duomenimis, atropino akių lašai buvo susiję su priekinės kameros pagilėjimu [260, 300]. Pavyzdžiui, Australijoje atliktas 2 metų tyrimas nustatė, kad 0,01 proc. atropino akių lašai reikšmingai padidino PKG, palyginti su placebo grupe: nustatytas vidutinis PKG pokytis 0,01 proc. atropino grupėje buvo 0,044 mm, o kontrolinėje grupėje – 0,026 mm ($p = 0,018$) [260]. To paties tyrimo rezultatai parodė, kad 0,01 proc. atropino akių lašai, kaip ir mūsų tyrime, neturėjo reikšmingo poveikio lęšiuko ir ragenos storiui, palyginti su placebo grupe [260]. Wang ir kolegų atlikto tyrimo duomenimis, tiek plokščiasis, tiek stačiasis ragenos meridianai išliko panašūs 2 metų laikotarpiu, neatsižvelgiant į atropino akių lašų vartojimą [299]. Mūsų tyrime keratometrijos rodiklių pokyčiai 1 metų laikotarpiu taip pat reikšmingai nesiskyrė tarp kontrolinės ir atropino akių lašų grupių.

Mūsų tyrimo, kaip ir daugelio ankstesnių tyrimų, duomenimis [268, 277, 309, 310] – plonesnis GS buvo susijęs su ilgesniu akies ašies ilgiu ir dides-

ne trumparegystė. Mūsų tyrime nustatėme reikšmingą atvirkštinę koreliaciją tarp GS pokyčių ir akies AI pokyčių bei reikšmingą teigiamą koreliaciją tarp GS pokyčių ir SE pokyčių. Mūsų tyrime GS plonėjimo tendencija 1 metų laikotarpiu buvo stebima tiek kontrolinės, tiek 0,01 proc. atropino akių lašų grupės tiriamiesiems, o 0,03 proc. atropino grupėje nustatytas gyslainės sustorėjimas. Tačiau statistiškai reikšmingas GS pokytis 0,03 proc. atropino grupėje buvo nustatytas tik centriniame ir vidiniame apatiniame segmentuose, palyginti su 0,01 proc. atropino akių lašų grupe, ir nenustatytas reikšmingas skirtumas palyginti su kontroline grupe. Metaanalizės duomenimis, nenustatyta, kad 0,01 proc. atropino akių lašai reikšmingai didintų GS [311]. Danijoje, atlikus 3 metų tyrimą, taip pat nenustatytas reikšmingas GS pokytis tarp vartojusių 0,01 proc. atropino akių lašus ir placebo grupės tiriamųjų [277]. LAMP tyrime 1 metų laikotarpiu nustatyta, kad GS reikšmingai padidėjo 0,05 proc. ir 0,025 proc. atropino grupių tiriamiesiems, o 0,01 proc. atropino grupėje reikšmingų pokyčių nenustatyta palyginti su placebo grupe [271]. LAMP tyrime 2 metų laikotarpiu buvo stebėtas nuo atropino lašų koncentracijos priklausomas poveikis GS pokyčiui: 0,05 proc. atropino grupėje GS pokytis buvo 21,15 (32,99) μm , 0,025 proc. grupėje – 3,34 (25,30) μm , o 0,01 proc. atropino grupėje – –0,30 (27,15) μm ($p < 0,001$) [271]. Be to, naujausių tyrimų duomenys taip pat rodo, kad trumpalaikis (2–4 metų trukmės) gydymas atropino akių lašais vaikystėje yra susijęs su GS padidėjimu (20–40 μm) suaugus [312]. Airijoje atlikto tyrimo duomenimis, GS per 2 metus išliko stabilus vaikams, vartojusiems 0,01 proc. atropino akių lašus, o tiriamiesiems placebo grupėje buvo stebėtas reikšmingas GS plonėjimas [278]. Hao ir kolegų atliktame tyrime nustatytas GS padidėjimas 1 metų laikotarpiu vartojant 0,01 proc. atropino lašus [313]. Taigi, remiantis mūsų ir kitų tyrimų rezultatais, galima daryti išvadą, kad didesnės koncentracijos atropino akių lašai gali skatinti GS padidėjimą, o 0,01 proc. atropino akių lašų poveikis GS, kaip ir trumparegystės progresavimui, išlieka kontraversiškas. GS pokyčių vertinimas gali būti svarbus kriterijus sprendžiant dėl gydymo veiksmingumo, indikacijų stiprinti atropino akių lašų koncentraciją ar renkantis alternatyvius trumparegystės progresavimo kontrolės metodus.

Nepageidaujamas atropino akių lašų poveikis. Atropino akių lašai sukelia vyzdžio išsiplėtimą ir akomodacijos funkcijos sutrikdymą, todėl atsiranda šviesos baimė ir neryškus matymas iš arti [7]. Atropino akių lašai taip pat gali sukelti vietinę alerginę reakciją ir kitus akių diskomforto skundus [14]. Todėl saugumas ir galimas nepageidaujamas atropino akių lašų poveikis, skiriant juos vartoti trumparegystės progresavimui kontroliuoti, yra klinikinių tyrimų objektas. Mūsų tyrime taip pat buvo nustatytas atropino akių lašams būdingas nepageidaujamas poveikis, kuris dažniau pasireiškė lašinant 0,03 proc. atropino akių lašus, palyginti su 0,01 proc. atropino lašais. Atliktų

metaanalizių duomenimis, didesnės atropino akių lašų koncentracijos lėmė dažnesnį nepageidaujamą atropino akių lašų poveikį [11, 298]. Mūsų tyrimo metu, kaip ir kituose trumparegistės progresavimo kontrolės tyrimuose, atropino akių lašų nulemtas nepageidaujamas poveikis priklausė nuo lašų koncentracijos, o šviesos baimė ir neryškus matymas žiūrint į artį buvo dažniausi skundai [282]. 0,01 proc. atropino akių lašų grupėje nepageidaujamas poveikis nustatytas 10 tiriamųjų (12,7 proc.) iš 79, o 0,03 proc. atropino akių lašų grupėje nepageidaujamas poveikis atsirado 17 tiriamųjų (37 proc.) iš 46. Kiti šio tyrimo pacientų nurodyti skundai buvo akių diskomforto jausmas, akių paraudimas, subjektyviai pastebėta vyzdžių asimetrija. Nė vienas iš šių reiškininių nebuvo laikomas sunkiu ar sutrikdantis sveikatą.

Gong ir kolegų atliktos metaanalizės duomenimis, vartojant 0,5–1,0 proc. atropino akių lašus nustatytas šviesos baimės dažnumas siekė iki 43,1 proc., palyginti su 17,8 proc., kai buvo vartojami 0,01–0,5 proc. koncentracijos atropino akių lašai [282]. Alerginės reakcijos, sukeltos atropino akių lašų, pasireiškia akių paraudimu, niežuliu ar diskomforto jausmu [314]. Tyrimų duomenimis, 0,01 proc. atropino akių lašų nulemtas nepageidaujamas poveikis yra labai retas [260]. Pavyzdžiui, Airijoje atlikto tyrimo duomenimis, 0,01 proc. atropino akių lašų grupėje tik 3,0 proc. ($n = 2$) tiriamųjų skundėsi neryškiu matymu į artį, palyginti su 15 proc. ($n = 10$) tiriamųjų 0,05 proc. atropino grupėje [315]. Taip pat 8 proc. ($n = 5$) tiriamųjų 0,05 proc. atropino grupėje skundėsi šviesos baime, o 0,01 proc. grupėje – nė vienas [315]. Kito tyrimo duomenimis, 0,05 proc. atropino akių lašai lėmė trumpalaikį, tačiau reikšmingą poveikį ašarų plėvelei, o 0,01 proc. atropino lašų poveikis ašarų plėvelei buvo minimalus [316]. Joachimsen ir bendraautorių Vokietijoje atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad vaikams, kuriems buvo skirta 0,05 proc. atropino akių lašų, daug dažniau atsirado anizokorija (skirtingo pločio vyzdžiai) ir sumažėjusi akomodacijos amplitudė, palyginti su vaikais, vartojusiais 0,01 proc. atropino akių lašus [317]. Pastebėta, kad 0,05 proc. atropino akių lašų sukeltas šalutinis poveikis yra ryškesnis europiečių populiacijoje, palyginti su šios koncentracijos nulemtu nepageidaujamu poveikiu azijiečiams. LAMP tyrime, vartojant 0,05 proc. atropino akių lašus, vyzdžio dydis padidėjo 1,1 mm, o Vokietijoje atlikto tyrimo tiriamiesiems – 2,9 mm, o akomodacijos amplitudė sumažėjo 2,4 D ir 4,2 D, atitinkamai [248]. Vokietijoje atlikto tyrimo duomenimis, 63 proc. vaikų, gydytų 0,05 proc. atropino akių lašais, atsirado neryškus matymas iš arti ar sunkumų skaitant [317]. Medghalchi ir kolegų atliktame tyrime taip pat nustatyta, kad didesnės koncentracijos atropino akių lašai sukėlė dažnesnį ir ryškesnį nepageidaujamą poveikį: 4 pacientai (16,0 proc.) 0,1 proc. atropino akių lašų grupėje skundėsi galvos skausmu, o 0,01 proc. atropino grupėje – nė vienas ($p = 0,032$), šviesos baimė skundėsi 11 pacientų (44,0 proc.) 0,1 proc. atropino grupėje, palyginti su

4 pacientais (20,0 proc.) 0,01 proc. atropino grupėje ($p = 0,001$), o neryškiu matymu iš arti skundėsi 11 pacientų (44 proc.) 0,1 proc. atropino grupėje ir nė vienas – 0,01 proc. atropino grupėje ($p < 0,001$) [318].

Mūsų tyrime vienam tiriamajam, kuris trumparegystės progresavimui kontroliuoti vartojo 0,03 proc. atropino akių lašus kelis mėnesius, po persirgtos virusinės viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, išliko sausas kosulys. Tiksliai užsitęsusio kosulio priežastis nebuvo nustatyta, tačiau, nutraukus 0,03 proc. atropino akių lašus, kosulys pamažu praėjo. Nors tai ir rodo galimą ryšį tarp atropino akių lašų vartojimo ir kosulio, tačiau nepakanka duomenų teigti, kad užsitęsusio kosulio priežastis yra būtent atropino akių lašai.

Atliktų tyrimų duomenimis, vietiškam atropino akių lašų vartojimui sisteminis šalutinis poveikis nėra būdingas. Tačiau neseniai aprašytas 13 metų paciento, kuriam buvo nustatytas padidėjęs sistolinis kraujospūdis, ryškus vyzdžių išsiplėtimas ir padidėjęs akių jautrumas šviesai 2 savaites vartojant 0,05 proc. atropino akių lašus, klinikinis atvejis [319]. Visi reiškiniai praėjo savaime nutraukus atropino akių lašus, o paskyrus vartoti 0,025 proc. atropino akių lašus, sistolinis kraujospūdis nepadidėjo.

Apibendrinant galima teigti – didesnės koncentracijos atropino akių lašai geriau kontroliuoja trumparegystės progresavimą, tačiau dažniau sukelia nepageidaujamą poveikį. Dažniausi nepageidaujami poveikiai yra lengvo pobūdžio ir praeina savaime, nutraukus atropino akių lašus [320].

Genetiniai tyrimai. Mūsų tyrime buvo analizuotas ryšys tarp *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) ir *APLP2* (rs7127037) VNV bei trumparegystės europiečių populiacijoje. Tyrimo metu buvo palygintas trumparegystė sergančių ir akių ligomis nesergančių tiriamųjų *COL1A1* ir *APLP2* genotipų ir alelių skirstinys. Siekiant įvertinti galimas VNV sąsajas su trumparegyste ir jos progresavimu, rezultatai analizuoti pagal paveldėjimo modelius. Tiriamieji suskirstyti į grupes, remiantis SE pokyčiu ($> -0,50$ D ir $\leq -0,50$ D) ir akies AI pokyčiu ($\leq 0,3$ mm ir $> 0,3$ mm). Tačiau remiantis šio tyrimo rezultatais nenustatyta, kad *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) ir *APLP2* (rs7127037) VNV yra reikšmingi trumparegystės atsiradimui ar progresavimui.

Kai kurių kitų tyrimų duomenimis, nustatytas reikšmingas ryšys tarp *COL1A1* VNV ir trumparegystės atsiradimo ir progresavimo. Zhang su bendraautorais atliktos metaanalizės duomenimis, nustatyta mažesnė didelio laipsnio trumparegystės rizika, esant *COL1A1* (rs2075555) dominantiniam (TT + GT *plg.* GG: ŠS = 0,86, 95 proc. PI: 0,74–0,99, $p = 0,037$) ir kodominantiniam (TT *plg.* GG: ŠS = 0,79, 95 proc. PI: 0,64–0,97, $p = 0,024$) modeliams bei *COL1A1* (rs2269336) kodominantiniam modeliui (CG *plg.* GG: ŠS = 0,81, 95 proc. PI: 0,69–0,96, $p = 0,016$) ir didesnė didelio laipsnio trumparegystės rizika esant *COL1A1* (rs2269336) recesyviajam modeliui

(CC *plg.* CG + GG: $\bar{S}S = 1,26, 95 \text{ proc. PI: } 1,05\text{--}1,50, p = 0,012$) [321]. Gong ir bendraautorių atliktos metaanalizės duomenimis, *COL1A1* (rs2269336) recesyvusis modelis (CC *plg.* CG + GG: $\bar{S}S = 1,21, 95 \text{ proc. PI: } 1,02\text{--}1,45, p = 0,03$) buvo siejamas su didesniu polinkiu į didelio laipsnio trumparegystę, tačiau jokių statistiškai reikšmingų rezultatų su *COL1A1* (rs2075555) nenustatė [322]. Inamori ir bendraautorių tyrime nustatyta, kad *COL1A1* (rs2075555, rs2269336 ir rs1107946) GGC haplotipas buvo susijęs su didelio laipsnio trumparegyste japonų populiacijoje [186]. Tačiau kitų tyrimų duomenimis, kaip ir mūsų atliktame tyrime, nebuvo nustatyta, kad *COL1A1* VNV būtų reikšmingi trumparegystės atsiradimui ar progresavimui. Pavyzdžiui, Nakanishi ir kolegos nenustatė ryšio tarp *COL1A1* (rs2075555, rs2269336) ir didelio laipsnio trumparegystės japonų populiacijoje [188]. Liang ir bendraautoriai analizavo dešimties *COL1A1* VNV (rs2075555, rs2141279, rs2586494, rs2696247, rs2075559, rs2586488, rs2277633, rs2277632, rs2249492, ir rs1061237) sąsajas su didelio laipsnio trumparegystės išsivystymu kiniečių populiacijoje. Atliktame tyrime nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp didelio laipsnio trumparegystę turinčių žmonių ($SE \leq -6,0 \text{ D}$) ir kontrolinės grupės asmenų ($SE \geq 1,5 \text{ D}$) [181]. Metlapally ir kolegų atliktame tyrime analizuotas ryšys tarp *COL1A1* VNV ir įvairaus laipsnio trumparegystės europiečių populiacijoje [158]. Atlikto tyrimo metu taip pat nenustatytas ryšys tarp *COL1A1* VNV ir trumparegystės. Jin ir kolegų atliktos metaanalizės duomenimis, *COL1A1* (rs2075555) nebuvo susijęs su didelio laipsnio trumparegyste nei europiečių, nei azijiečių populiacijose [323]. Pietų Kinijoje Zhang ir kolegų atliktas tyrimas nenustatė ryšio tarp *COL1A1* (rs2075555, rs2269336) VNV bei didelio laipsnio trumparegystės [324]. Šiaurės Kinijoje atliktas tyrimas taip pat nenustatė, kad *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) VNV būtų susiję su patologine trumparegyste. Tačiau haplotipo analizė atskleidė, kad G–G–C ir T–C–A haplotipai yra patologinės trumparegystės rizikos veiksniai [325]. Taigi tolesni didesnės apimties, skirtingų etninių populiacijų tyrimai, įtraukiant didelio laipsnio ir patologinę trumparegyste sergančius asmenis, galėtų padėti geriau įvertinti trumparegystės ir *COL1A1* VNV sąsajas.

Iki šiol, mūsų duomenimis, yra tik vienas tyrimas, nagrinėjęs *APLP2* VNV sąsajas su trumparegyste. Tkatchenko ir bendraautorių tyrimo duomenimis, europiečiai vaikai, turintys *APLP2* (rs188663068, rs7127037) VNV didelės rizikos „A“ alelį, palyginti su homozigotais, turinčiais mažos rizikos „G“ alelį ir daug skaitantys ($> 1 \text{ val./diena}$), turėjo didesnę galimybę būti trumparegiais [21]. *APLP2* sąsajas su trumparegyste patvirtina ir tai, kad genetinė variacija *APLP2* pradininko (*sin.* promotoriaus) regione gali turėti poveikį *APLP2* raiškai tinklainėje ir paveikti refrakcijos vystymąsi [21]. Tačiau, mūsų tyrime

nenustatyta *APLP2* (rs7127037) VNV sąsają su trumparegystės atsiradimu ir progresavimu.

Apibendrinant, prieštaringi tyrimų rezultatai rodo, kad genetinių veiksnių įtaka trumparegystės atsiradimui yra neabejotina. Mokslo pažanga trumparegystės genetikos srityje didelė, tačiau dar lieka daug neatsakytų klausimų, susijusių su specifinių genų funkcija, genų sąveika su aplinkos veiksniais, genų pokyčiais, priklausomai nuo tiriamos populiacijos gyvenamojo regiono, bei galima genų reikšmė trumparegystės eigai. Trumparegystės, ypač didelio laipsnio, genų nustatymas padėtų suprasti šios ligos etiologiją ir sukurti veiksmingesnes profilaktikos bei gydymo strategijas.

Gyvensenos veiksnių ir akies biometrinių parametrų sąsajos su trumparegystės progresavimu. Mūsų tyrime buvo analizuojamos sąsajos tarp SE pokyčio ir tam tikrų veiksnių, tokių kaip amžius, lytis, tėvų trumparegystė, amžius, kada nustatyta trumparegystė, laikas, praleistas lauke, prie ekranų, miegant arba žiūrėjimas iš arti, gydymas atropino akių lašais. Nustatėme, kad pagrindiniai lėtesnio trumparegystės progresavimo prognoziniai veiksniai – vyresnis amžius ir gydymas 0,03 proc. atropino akių lašais. Tarp kontrolinės ir atropino akių lašų grupių gyvensenos ypatumai reikšmingai nesiskyrė, todėl geresnė trumparegystės progresavimo kontrolė 0,03 proc. atropino akių lašų grupėje buvo nulemta būtent atropino poveikio, o ne gyvensenos veiksnių.

Genetinių veiksnių sąveika nėra iki galo išaiškinta, tačiau žinoma, kad paveldimumas yra reikšmingas trumparegystės atsiradimo ir progresavimo rizikos veiksnys [68, 78, 326]. *ATOM1* tyrimo rezultatai atskleidė, kad gydant 1,0 proc. atropino akių lašais didesnis trumparegystės progresavimas buvo susijęs su jaunesniu amžiumi, didesne trumparegystė tyrimo pradžioje bei abiejų tėvų trumparegystė [327]. Australijoje atlikus retrospektyvų tyrimą nustatyta, kad šeiminė trumparegystė, didesnė pradinė trumparegystė, jaunesnis amžius ir trumpesnė gydymo trukmė buvo susiję su didesniu trumparegystės progresavimu, vartojant 0,01 proc. atropino akių lašus [328]. Tačiau mūsų tyrime, kaip ir Saxena ir bendraautorų atliktame tyrime, nebuvo nustatyta, kad tėvų trumparegystė būtų prognozinis trumparegystės progresavimo veiksnys vartojant atropino akių lašus [329]. Saxena ir kolegų tyrimo duomenimis, gydant 0,05 proc. atropino akių lašais, trumparegystės progresavimas taip pat nepriklausė nuo amžiaus, pradinio SE, trumparegystės progresavimo iki gydymo pradžios bei lyties [329]. Mūsų tyrime taip pat nenustatėme, kad trumparegystės progresavimas priklausė nuo lyties. Tačiau kai kurių tyrimų duomenimis, moteriškoji lytis gali būti tiek greitesnio trumparegystės progresavimo, tiek blogesnio atsako į gydymą atropino akių lašais rizikos veiksnys [70, 227, 330].

Jungtinėse Amerikos Valstijose atlikto tyrimo duomenimis, vartojant 0,01 proc. atropino akių lašus, jaunesnio amžiaus vaikams, turintiems didesnę

trumparegystę, trumparegystė greičiau progresavo nei vyresniems vaikams, turintiems mažesnę trumparegystę [331]. Trumparegystės progresavimas nepriklausė nuo pradinio akies AI, rasės, lyties, tėvų trumparegystės ar rainelės spalvos [331]. Atlikus LAMP tyrimo antrojo etapo analizę nustatyta, kad gydymo veiksmingumas buvo susijęs su amžiumi ir nepriklausė nuo lyties, pradinio SE, tėvų trumparegystės, lauke praleisto laiko ar darbo į artį [330]. Mažesnis gydymo veiksmingumas buvo nustatytas jaunesniems vaikams. Todėl daryta prielaida, kad vartojant didesnės koncentracijos, pavyzdžiui, 0,05 proc. atropino akių lašus jaunesniems vaikams galima pasiekti panašią trumparegystės progresavimo kontrolę kaip ir mažesnės koncentracijos lašais, skirtais vyresnio amžiaus vaikams [330]. Mūsų tyrimo rezultatai taip pat patvirtino, kad vyresnis amžius yra lėtesnio trumparegystės progresavimo prognozinis veiksnys. Taigi 0,01 proc. atropino akių lašų veiksmingumas trumparegystei kontroliuoti yra prieštaringas, tačiau galbūt šios koncentracijos atropino akių lašai galėtų būti rekomenduojama vyresniems vaikams ar mažinti anksčiau vartotų lašų koncentraciją, o jaunesniems vaikams, siekiant veiksmingesnio gydymo, tikslinga skirti didesnes atropino lašų koncentracijas.

Sąsajos tarp trumparegystės progresavimo ir laiko, praleisto prie ekranų, yra diskusijų objektas [126]. Mūsų tyrimo duomenimis, ekranų naudojimo trukmė nebuvo susijusi su trumparegystės progresavimo greičiu. Tačiau kiti tyrimai rodo, kad ilgesnis laikas prie ekranų, gali būti susijęs su didesne trumparegystės rizika ar greitesniu jos progresavimu [126, 129]. Mūsų tyrimo rezultatai sutampa su Chaurasia ir kolegų tyrimu, kurio metu nustatyta, kad atropino lašai vienodai stabdė trumparegystės progresavimą, neatsižvelgiant į ekranų naudojimą arba darbo į artį trukmę [332]. Rajavi ir bendraautorių tyrime nustatyta, kad mažesnis SE pokytis buvo susijęs su trumpesne nei 3 valandų darbo į artį trukme per dieną, o lauke praleistas laikas reikšmingo poveikio neturėjo [333]. Mūsų atliktame tyrime taip pat nebuvo nustatyta, kad lauke praleistas laikas susijęs su trumparegystės progresavimu. Xiong ir bendraautorių atliktos metaanalizės duomenimis, ilgesnis buvimas lauke yra svarbus veiksnys trumparegystės profilaktikai, tačiau nėra reikšmingas jau esančios trumparegystės progresavimui [80]. Chaurasia ir kolegų tyrimas taip pat patvirtino, kad atropino akių lašai veiksmingai lėtino trumparegystės progresavimą, neatsižvelgiant į praleistą lauke laiką [332].

Tyrimo trūkumai. Šis tyrimas turi keletą svarbių trūkumų. Atsižvelgiant į tai, kad tiriamieji ir už juos atsakingi asmenys patys rinkosi, ar nori vartoti mažos koncentracijos atropino akių lašus ar ne, atsitiktinės atrankos procesas negalėjo būti visiškai įgyvendintas, o tėvai trumparegių vaikų, kurių trumparegystė prieš dalyvavimą tyrime buvo didesnė ir greičiau progresuojanti, buvo labiau linkę pradėti gydymą atropino akių lašais. Taip pat neturėjome galimybės objektyviai įvertinti, kaip iš tiesų pacientai laikosi gydymo atropi-

no akių lašais režimo. Šiame tyrime, dėl santykinai trumpos tyrimo trukmės, nebuvo galimybės įvertinti trumparegystės progresavimo eigą nutraukus gydymą atropino akių lašais – tai galėtų būti ateities tyrimų objektas.

Taigi tolesni didesnės apimties ir ilgesnės trukmės tyrimai padėtų geriau apibrėžti gydymo atropino akių lašais gaires. Platesnė genetinių veiksnių analizė leistų išsamiau išanalizuoti individualų atsaką į gydymą, nustatyti profilaktikos priemones ir dar daugiau prisidėtų prie naujų mokslo žinių ir veiksmingesnių gydymo strategijų kūrimo.

IŠVADOS

1. Įvertinus sferinio ekvivalento ir akies ašies ilgio kitimą 1 metų stebėjimo laikotarpiu, mažiausias sferinio ekvivalento ir akies ašies ilgio pokytis nustatytas tiriamųjų, gydytų 0,03 proc. atropino akių lašais, grupėje. Sferinio ekvivalento ir akies ašies ilgio pokyčių skirtumų nenustatyta tarp vartojusiųjų 0,01 proc. atropino akių lašus ir kontrolinės grupių tiriamųjų. Nustatytas gyslainės storio padidėjimas centriniame bei vidiniame apatiniame segmentuose 0,03 proc. atropino akių lašų grupėje po 1 metų gydymo. Priekinės kameros gylio, lęšiuko storio, ragenos storio centre, keratometrijos rodiklių ir intraokulinio spaudimo pokyčiai reikšmingai nesiskyrė.
2. Lengvo pobūdžio nepageidaujamas atropino akių lašų poveikis nustatytas 37 proc. tiriamųjų, vartojusių 0,03 proc. atropino akių lašus, ir 12,7 proc. tiriamųjų, vartojusių 0,01 proc. atropino akių lašus. Tačiau tiriamųjų, nutraukusių atropino akių lašus, dalis tarp grupių nesiskyrė. Nenustatyta reikšmingų skirtumų tarp subjektyvių regos sutrikimų ir skundų dėl akių diskomforto tarp kontrolinės ir atropino akių lašų grupių tiriamųjų. Todėl galima teigti, kad 0,01 proc. ir 0,03 proc. koncentracijos atropino akių lašai buvo gerai toleruojami.
3. Įvertinus *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) ir *APLP2* (rs7127037) genotipų ir alelių dažnumų skirstinį tarp turinčių trumparegystę ir akių ligomis nesergančių tiriamųjų, reikšmingų skirtumų nenustatyta. Atliktame tyrime genetinio paveldėjimo modelis neturėjo sąsajų su trumparegyste ir jos progresavimu ar atsaku į gydymą mažos koncentracijos atropino akių lašais.
4. Akies sferinio ekvivalento ir ašies ilgio pokyčiai 1 metų laikotarpiu silpnai koreliavo su gyvenamosios veiksniais. 6–12 metų vaikams kiekvienų gyvenimo metų 1,9 karto ir gydymui skirti 0,03 proc. atropino akių lašai 4,1 karto reikšmingai didino galimybę, kad sferinio ekvivalento pokytis per 1 metus nebus didesnis nei 0,50 D.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Trumparegystės progresavimo kontrolei gali būti skiriami 0,03 proc. atropino akių lašai 6–12 metų vaikams. Šios koncentracijos atropino akių lašai yra veiksmingi ir saugūs, nes sukeltas nepageidaujamas poveikis yra lengvo pobūdžio ir praeina nutraukus lašus.
2. Gydomo atropino akių lašais veiksmingumą rekomenduojama vertinti po 1 metų ir, jei sferinio ekvivalento pokytis $\leq -0,50$ D arba akies ašies ilgio pokytis $> 0,30$ mm, gydymą vertinti kaip neveiksmingą ir rinktis kitus trumparegystės progresavimo kontrolės metodus, didinti atropino lašų koncentraciją ar derinti kelis metodus.
3. Didėjantis gyslainės storis, vartojant atropino akių lašus, gali būti naujas biologinis žymuo, padedantis įvertinti gydymo veiksmingumą.
4. Mūsų atlikto tyrimo rezultatai patvirtina, kad vyresnio amžiaus vaikams prasidėjusi trumparegystė yra vertingas prognozinis veiksnys, leidžiantis tikėtis lėtesnio trumparegystės progresavimo ir rodantis mažesnį profilaktikos priemonių poreikį.
5. Tikslingas tyrimo tęstinumas, siekiant vertinti skiriamo gydymo veiksmingumą bei tolimuosius rezultatus (po 10 ar 20 metų). Taip pat ateities tyrimuose būtų tikslinga vertinti kitų koncentracijų atropino akių lašų (pavyzdžiui, 0,02 proc. ar 0,025 proc.) veiksmingumą ir toleravimą lietuvių populiacijoje, nustatyti optimaliausią gydymo trukmę bei galimą atšokimo (angl. *rebound*) fenomeną, nutraukus atropino akių lašus. Būtina toliau ieškoti prognozinio veiksnio, susijusio su atropino veiksmingumu, bei tirti sudėtinių trumparegystės kontrolės metodų veiksmingumą.

SUMMARY

LIST OF ABBREVIATIONS

ACD	– anterior chamber depth
AL	– axial length
AIC	– Akaike information criterion
AUC	– area under curve
BMI	– body mass index
CCT	– central corneal thickness
CI	– confidence interval
D	– diopter
DNA	– deoxyribonucleic acid
ETDRS	– Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
CT	– choroidal thickness
HVE	– Hardy–Weinberg equilibrium
IOP	– intraocular pressure
K1	– flat meridian of the anterior corneal surface
K2	– steep meridian of the anterior ocular surface
LT	– lens thickness
n	– number of cases
OCT	– optical coherence tomography
OR	– odds ratio
SE	– spherical equivalent
SD	– standard deviation
RL–PCR	– real–time polymerase chain reaction
SNV	– single nucleotide variant

INTRODUCTION

Myopia, or nearsightedness, is the most rapidly increasing refractive error worldwide, which has become a significant global health problem in recent decades [1]. According to epidemiological studies, the prevalence of myopia has increased significantly in recent decades, from 1.41 billion cases in 2000 to 2.62 billion in 2020. It is predicted that approximately half of the world's population will be myopic by 2050, of which 10 % will have a high degree

of myopia [1]. The highest prevalence of myopia is observed in East and Southeast Asia, where 80–90 % of secondary school students are myopic [2]. In Western countries, this rate is lower – around 30 %. The increasing prevalence of myopia highlights the need to improve our knowledge of the etiology, risk factors and methods for controlling its progression.

Myopia is a multifactorial disease, influenced by a complex interplay of environmental, lifestyle and genetic factors. It is important to note, that myopia, especially high, is a known risk factor for sight-threatening ocular pathologies, including retinal detachment, myopic macular degeneration, foveoschisis, early-onset glaucoma and cataract [3]. These conditions can lead to irreversible vision loss and the likelihood of these diseases increases with the progression of myopia. Therefore, delaying myopia onset and slowing its progression during childhood is essential in reducing the risk of high myopia caused complications later in life [4].

To date, several methods are currently used to manage myopia progression, including pharmacological agents, special contact lenses or glasses, and repeated low-level red-light therapy [5, 6]. Among these, atropine, a non-selective muscarinic receptor antagonist, is the most widely used pharmacological treatment for slowing myopia progression globally [7–10]. However, its precise mechanism of action, as well as the optimal concentration and treatment regimen are not yet fully understood and remain under scientific investigation [7–10].

While higher concentrations of atropine eye drops (e.g., 0.5–1.0 %) are more effective in controlling myopia, they are also associated with increased side effects and a pronounced rebound effect, when myopia progresses more rapidly, after discontinuation of the treatment [11–14]. Consequently, there is growing interest in evaluating the efficacy and safety of low-concentration atropine eye drops (0.01–0.05 %) as a more balanced approach [15–17].

This study investigates the progression of myopia in children over a 1-year period, examining its relationship with both functional and morphological changes in ocular parameters, as well as lifestyle factors, while using 0.01 % or 0.03 % atropine eye drops. Moreover, the study explores the association between genetic markers, including *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) and *APLP2* (rs7127037), and the development and progression of myopia. *COL1A1* (collagen type I alpha 1) is a gene that encodes the alpha chain of type I collagen, a key structural component of connective tissue [19, 20]. Studies have shown that the accumulation of type I collagen in the sclera is reduced in individuals with myopia [19, 20]. *APLP2* (amyloid precursor-like protein 2) is a gene that encodes a protein, involved in ocular growth regulation and refractive development [21].

The findings from this study are expected to provide valuable insights into treatment approaches for managing myopia progression, particularly through the use of low-concentration atropine eye drops.

Purpose: to determine the relationship between myopia progression with functional and morphological changes in ocular parameters and genetic markers during treatment with low-concentration atropine eye drops.

Tasks:

1. To evaluate and compare the clinical refraction and ocular morphological parameters in myopic children, as well as their changes over a 1-year period during treatment with low-concentration (0.01 % or 0.03 %) atropine eye drops.
2. To examine the relationship between long-term use of low-concentration atropine eye drops (0.01 % or 0.03 %) and the occurrence of visual disturbances and ocular discomfort symptoms in myopic children over a 1-year period.
3. To evaluate single nucleotide variants of *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) and *APLP2* (rs7127037) in children without ocular pathology and myopic children, and to assess their associations with the development and progression of myopia.
4. To assess the associations between clinical refraction, ocular morphological parameters and their changes with lifestyle features in myopic children treated with low-concentration (0.01 % or 0.03 %) atropine eye drops.

MATERIALS AND METHODS

This prospective observational clinical study was conducted at the Department of Ophthalmology, Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas clinics and the Laboratory of Ophthalmology, Neuroscience Institute of the Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania in 2020–2024. The study was approved by Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee No. BE-2-18 (issued on 2021-03-15).

Sample size: To detect a spherical equivalent (SE) difference of 0.50 D with a standard deviation (SD) of 0.70 D with an 80 % confidence level and a 5 % margin of error, at least 31 subjects are required in each group [285, 286].

Study subjects:

Patients who met the inclusion criteria for the study were orally invited to participate in the study. Patients who agreed to participate were first divided

into two groups according to whether they agreed to be treated with low-concentration atropine eye drops or not. Patients who refused treatment with low-concentration atropine eye drops were included in the control group and those who agreed were randomly assigned to the 0.01 % or 0.03 % atropine eye drops group. Atropine eye drops were prescribed once in the evening, for one year in both eyes. Patients purchased the appropriate concentration of atropine eye drops at their own expense from pharmacies.

Study groups:

1. **Control group** – myopic children who met the inclusion/exclusion criteria, but refused treatment with atropine eye drops.
2. **0.01 % atropine eye drops group** – myopic children who met the inclusion/exclusion criteria and agreed to use 0.01 % atropine eye drops once a day, in the evening, for one year.
3. **0.03 % atropine eye drops group** – myopic children who met the inclusion/exclusion criteria and agreed to use 0.03 % atropine eye drops once a day, in the evening, for one year.

Inclusion criteria:

1. Written informed consent by a person responsible for a child.
2. The approval of the child to participate in the study [287].
3. Age between 6 and 12 years.
4. Cycloplegic SE refraction: -0.5 D to -6.0 D with SE refraction calculated as sphere plus half of the cylinder power in diopters.
5. Astigmatism: 2.0 D or less.

Exclusion criteria:

1. Other ocular disease or refractive error (e.g., congenital retinal disease, congenital cataract, amblyopia, strabismus, astigmatism >2.0 D, etc.).
2. Previous use of atropine eye drops, orthokeratology lenses or other methods for myopia progression control.
3. Known allergy to atropine.
4. Patients with systemic disease (e.g., endocrine system, cardiac and respiratory diseases).
5. Refusal to participate in the study.

To compare changes in ophthalmological parameters over 1-year between the study groups, participants were matched based on age and SE of the right eye at the time of the study enrollment. Subject in the control group was paired with a corresponding subject from the 0.01 % and 0.03 % atropine eye drops groups. If no suitable match was found in either the control or

treatment groups based on age and baseline SE, the subject was excluded from the analysis of ophthalmological parameter changes. Only measurements of the right eye were included into analysis.

Genetic testing group

Saliva samples were collected for genetic testing after obtaining written consent from a person responsible for the child and the consent of the child. Myopic children already participating in the study were included for genetic testing and a group of children without ocular pathology was formed.

Inclusion criteria for healthy children undergoing genetic test:

1. Signed informed consent form (genetic testing) by the individuals responsible for the child.
2. The child agreed to provide a saliva sample.
3. Age between 6 and 12 years.

Exclusion criteria for healthy children undergoing genetic test:

1. Clinically significant refractive error or other ocular disease (cycloplegic SE > 3.0 D or < -0.25 D, hyperopic astigmatism > 2.0 D, myopic astigmatism > 0.50 D, anisometropia greater than 1.0D, congenital cataract, retinal disease, amblyopia, etc.).
2. Patients with systemic disease (e.g., endocrine system, cardiac and respiratory diseases).
3. Refusal to provide saliva sample.

Characteristics of the study groups

Myopic children were recruited into the study during the period from 2021 to 2023. During this period, a total of 1052 myopic children visited the Department of Ophthalmology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas clinics, with 497 of them being between the age of 6 and 12. Of these, 318 patients fulfilled all the inclusion criteria for the study. Participants were invited to participate in the study through verbal communication, and 45 declined to participate.

The collection of saliva samples for genetic testing was carried out between 2021 and 2024. Saliva samples were obtained only after the child's parents or guardians provided written informed consent for genetic testing, and the child agreed to provide a saliva sample. In total, 280 saliva samples were collected, though DNA extraction was unsuccessful for 15 of these samples.

A schematic representation of the ophthalmological and genetic testing procedures, as well as the selection process, is provided in Figure 1.

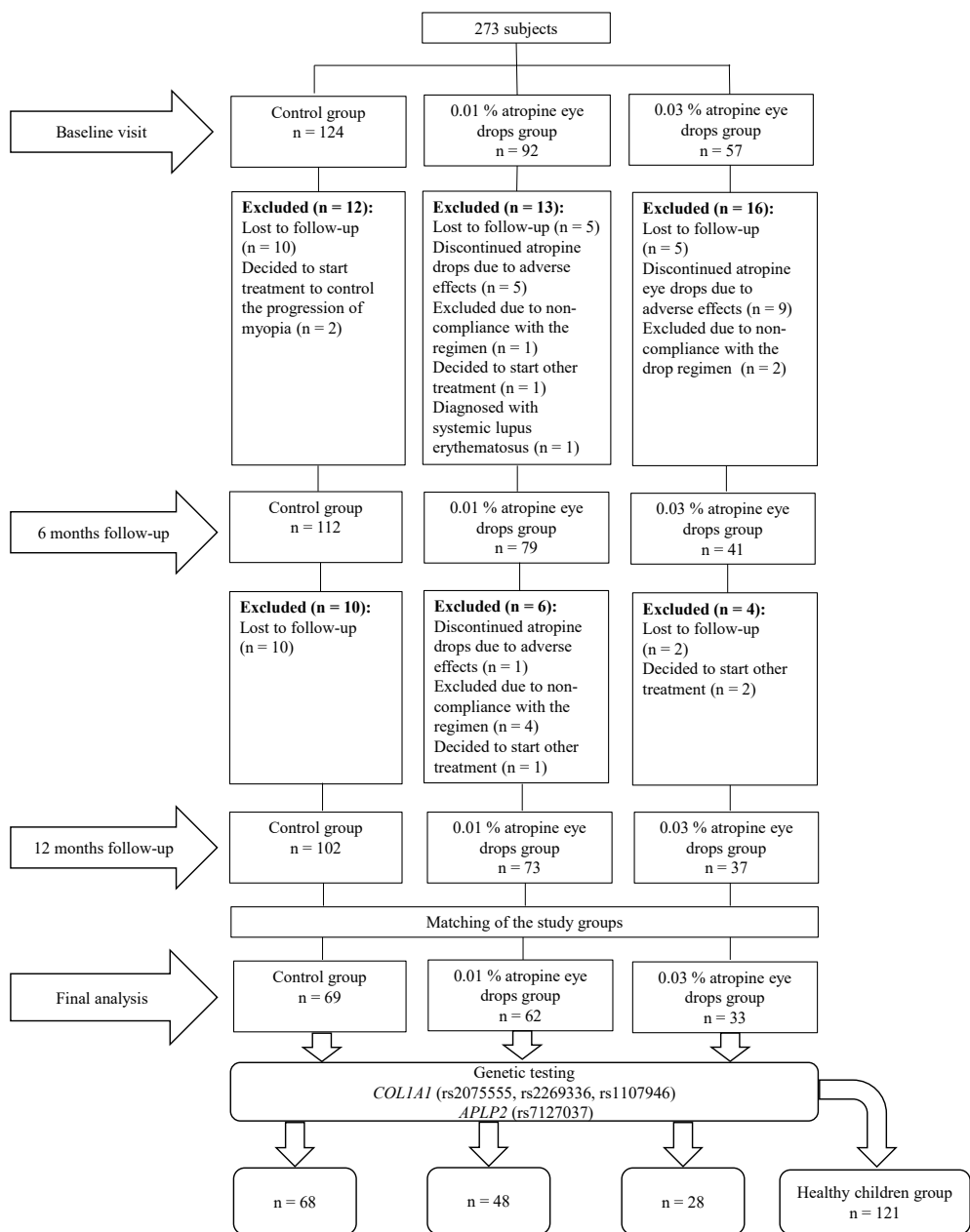


Fig. 1. Subjects' inclusion scheme for the ophthalmological and genetic testing

Documentation

The questionnaire was completed by the parents or a person responsible for the child.

The lifestyle features were assessed: time spent at school, doing homework, reading books, watching television, using computer, tablet and mobile phone, being outdoors (separately in autumn–winter and spring–summer seasons), sleep duration, taking breaks when doing near–work activities (yes/no). The total average number of hours was calculated according to the formula: (time spent in hours on a working day $\times$ 5 + time spent in hours on a weekend day $\times$ 2)/7.

Information about the parents' myopia (none/one/both), self–reported age at the diagnosis of myopia, anthropometric data, child's eye condition, including complaints expressed by the child while using atropine eye drops were collected.

Ophthalmological examination

All myopic patients included in the study underwent a detailed ophthalmological examination at baseline, as well as at 6–month, and 12–month follow–up visits. The examination included:

- Assessment of uncorrected and corrected visual acuity – visual acuity was evaluated using Snellen chart without correction and optimal correction was applied with which the patient's visual acuity reached 1.0.
- Cycloplegic refraction – was evaluated using the autorefractometer (*Auto Ref/Kerato/Tono/Pachymeter TonoRef, III* Nidek, Gamagori, Japan). Cycloplegia was induced by administering 1 % cyclopentolate twice, with a 5 min interval between drops, followed by refraction assessment at least 20 min (but no more than 40 min) after the second drop [288]. Changes in cycloplegic SE (D) from the baseline visit to the 1–year follow–up period served as key indicator to evaluate myopia progression during the study duration.
- Non–contact tonometry – intraocular pressure (IOP, mm Hg) was measured with air using *Auto Ref/Kerato/Tono/Pachymeter Tonoref III* (Ndek Co., LTD, Gamagori, Japan)
- Ocular biomicroscopy and fundoscopy – detailed examination of the anterior eye segment and the fundus was conducted using a slit lamp microscope and Volk Digital Wide Field Lens 90D.
- Ocular biometry – ocular axial length (AL, mm), anterior chamber depth (ACD, mm), lens thickness (LT, mm), central corneal thickness (CCT, μ m) and keratometry (K1, K2, D) were measured using the partial coherence interferometer *IOLMaster 700* (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) before cycloplegia. Changes in mean AL from the

baseline visit to the 1-year follow-up period served as key indicator to evaluate myopia progression during the study duration.

- Optical coherence tomography (OCT) – choroidal thickness (CT, μm) (from retinal pigment epithelium to sclera) was evaluated with OCT using *Macular radial* mode. The images were analyzed using *IMAGENet 6* software (Topcon, Tokyo, Japan). Images analysis was performed according to the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) model using a grid divided into 9 segments: central (C), inner superior (IS), inner temporal (IT), inner inferior (II), inner nasal (IN), outer superior (OS), outer temporal (OT), outer inferior (OI) and outer nasal (ON) (Figure 2).

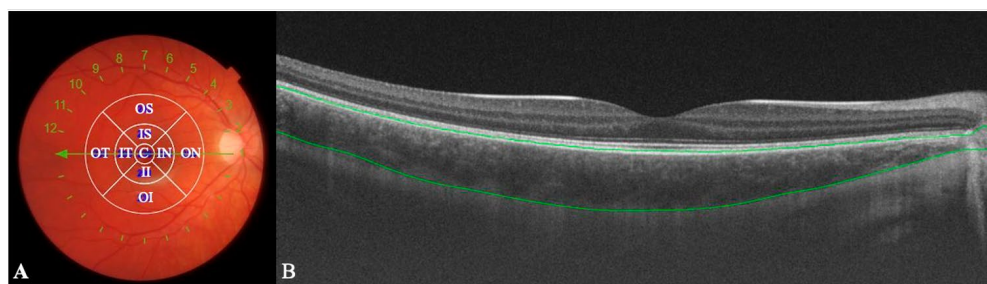


Fig. 2. *Optical coherence tomography was used to evaluate choroidal thickness*

A – 9 segments in which choroidal thickness was assessed: C – central, IS – inner superior, IT – inner temporal, II – inner inferior, IN – inner nasal, OS – outer superior, OT – outer temporal, OI – outer inferior, ON – outer nasal; B – cross-sectional image of the retina and choroid, in which the choroidal thickness is between green lines.

Genetic testing

COL1A1 (rs2075555, rs2269336, rs1107946) and *APLP2* (rs7127037) were selected for analysis of their association with myopia development and progression. Saliva samples were collected using sterile tubes and stored in a -80°C freezer until deoxyribonucleic acid (DNA) extraction. DNA extraction was performed according to the protocol provided by the *GeneJET* – Genomic DNA purification Kit. Single nucleotide variants (SNV) were analyzed by the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) method according to PCR protocol. The kit used for genotyping was developed by *Thermo Fischer Scientific*. For each genotyping reaction 1,0 μl of genomic DNA and 9,0 μl of PCR mixture were used, which were dispensed into a 96-well plate. The *Allelic Discrimination* program was used to determine the genotypes and alleles.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS version 29.0.1.0 (IBM Corp. Released 2023. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 29.0.2.0 Armonk, NY, USA: IBM Corp) [290]. The normal distribution of the data was assessed using the Shapiro–Wilk or Kolmogorov–Smirnov tests. Group comparisons were conducted using either one–way ANOVA or Kruskal Wallis tests. Bonferroni correction was applied to perform pairwise comparisons within three groups. Categorical data were analyzed using the chi–square test. Results were presented as counts (frequencies), mean ($\pm$ standard deviation) or median (range: minimal–maximal) values. Pearson correlation (r) was assessed to evaluate the association between normally distributed continuous variables, while Spearman correlation (r) was performed for abnormally distributed continuous variables. The relationship was considered weak when $r = 0–0.3$, moderate when $r = 0.3–0.5$, strong when $r = 0.5–0.75$ and very strong when $r = 0.75–1.0$. In order to predict the probability of myopia progression > -0.50 D within 1–year, univariate and multivariate logistic regression analysis were performed, calculating the odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (CI). To assess the sensitivity and specificity of the obtained multivariate logistic regression model, the ROC (Receiver Operating Characteristics) curve was presented and the area under the curve (AUC) was calculated. Only the right eye was selected for the analysis of ophthalmological parameters [291].

The χ^2 and Fisher Exact test were used to compare the distributions of the genotypes and alleles of SNV between children without ocular pathology and myopic children. Logistic regression analysis was performed, calculating the OR and 95 % CI, to predict the risk of myopia development and progression for the *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) and *APLP2* (rs7127037). A p –value of < 0.05 was considered statistically significant for all the tests.

RESULTS

Characteristics of the study groups and parameters of ophthalmological examination

A total of 273 children were included in the study, of whom 61 (22.3 %) withdrew from the study. To compare the changes in ophthalmological parameters over a one–year period between groups, participants were matched based on age and cycloplegic SE at the time of inclusion. Consequently, among the 212 patients who remained in the study for one–year, ophthalmological parameter changes were analyzed in 164 subjects.

Demographic and anthropometric data of the study groups matched for age and baseline SE are presented in Table 1.

Table 1. Demographic and anthropometric data of the study subjects

Demographic and anthropometric data	Subjects (n = 164)			
	Control group (n = 69)	0.01 % atropine eye drops group (n = 62)	0.03 % atropine eye drops group (n = 33)	p value
Age, years, median (min. – max.)	10 (6–12)	10 (6–12)	10 (6–12)	0.893
Gender:				
Boys, n (%)	28 (40.6)	18 (29.0)	10 (30.3)	0.332
Girls, n (%)	41 (59.4)	44 (71.0)	23 (69.7)	
BMI, kg/m ² , median (min. – max.)	17.40 (10.27–33.20)	17.22 (10.58–23.78)	15.57 (12.02–28.15)	0.089
Self-reported age at diagnosis of myopia, years, median (min. – max.)	9 (5–12)	8 (5–12)	8 (5–12)	0.336
Iris color:				
Blue, n (%)	27 (44.2)	24 (40.1)	18 (54.5)	0.831
Brown, n (%)	11 (18.0)	14 (23.3)	5 (15.2)	
Green, n (%)	14 (23.0)	11 (18.3)	6 (18.2)	
Gray, n (%)	9 (14.8)	11 (18.3)	4 (12.1)	

BMI – body mass index.

In the matched study groups, the ophthalmological parameters did not differ significantly at the start of the treatment, at 6–months, and at 12–months post-treatment (Table 2 and Table 3). Uncorrected and corrected visual acuity were also similar between the groups ($p > 0.05$).

Table 2. Ophthalmological parameters of the matched study groups at the start of the treatment, at 6-months, and at 12-months from the initial visit

Variables		Control group	0.01 % atropine eye drops group	0.03 % atropine eye drops group	p value
Ocular AL, mm, median (min.–max.)	Baseline visit	24.17 (21.75–26.60)	24.32 (23.19–26.12)	24.51 (23.16–26.63)	0.194
	6 months follow-up	24.38 (21.79–26.48)	24.53 (23.30–26.21)	24.69 (23.41–26.60)	0.199
	12 months follow-up	24.49 (21.82–26.57)	24.60 (23.33–26.21)	24.78 (23.42–26.67)	0.329
SE, D, median (min.–max.)	Baseline visit	2.13 (–4.63– –0.88)	–2.44 (–5.0– –0.88)	–2.5 (–4.5– –1.13)	0.060
	6 months follow-up	–2.44 (–5.0– –1.0)	–2.81 (–5.0– –0.53)	–2.75 (–4.88– –1.13)	0.638
	12 months follow-up	–2.63 (–5.13– –0.88)	–3.0 (–5.25– –1.0)	–3.0 (–5.13– –1.38)	0.144
ACD, mm, average (±SD)	Baseline visit	3.86 (0.25)	3.87 (0.21)	3.88 (0.19)	0.942
	6 months follow-up	3.86 (0.27)	3.89 (0.20)	3.91 (0.19)	0.644
	12 months follow-up	3.87 (0.24)	3.89 (0.21)	3.89 (0.19)	0.892
LT, mm, average (±SD)	Baseline visit	3.29 (0.15)	3.31 (0.16)	3.28 (0.14)	0.733
	6 months follow-up	3.30 (0.16)	3.29 (0.16)	3.27 (0.12)	0.702
	12 months follow-up	3.29 (0.15)	3.29 (0.15)	3.27 (0.15)	0.804
CCT, µm, average (±SD)	Baseline visit	551.04 (33.75)	543.26 (30.67)	544.52 (32.64)	0.362
	6 months follow-up	552.43 (31.38)	542.42 (31.31)	545.26 (35.56)	0.245
	12 months follow-up	552.04 (33.41)	541.67 (29.70)	546.74 (35.74)	0.200
K1, D, average (±SD)	Baseline visit	43.63 (1.60)	43.36 (1.19)	43.30 (1.13)	0.399
	6 months follow-up	43.59 (1.62)	43.30 (1.12)	43.19 (1.19)	0.360
	12 months follow-up	43.58 (1.59)	43.30 (1.18)	43.20 (1.15)	0.348
K2, D, average (±SD)	Baseline visit	44.51 (1.81)	44.12 (1.44)	43.93 (1.30)	0.171
	6 months follow-up	44.61 (2.25)	44.07 (1.39)	43.85 (1.34)	0.119
	12 months follow-up	44.52 (1.83)	44.15 (1.46)	43.89 (1.27)	0.147
IOP, mm Hg, average (±SD)	Baseline visit	17.86 (3.07)	17.29 (2.34)	17.56 (2.39)	0.505
	6 months follow-up	17.99 (3.28)	16.91 (2.43)	17.89 (2.62)	0.172
	12 months follow-up	18.10 (3.35)	17.34 (2.67)	16.70 (2.87)	0.200

AL – axial length; SE – spherical equivalent; ACD – anterior chamber depth; LT – lens thickness; CCT – central corneal thickness; K1 – flat meridian of the anterior corneal surface; K2 – steep meridian of the anterior ocular surface; IOP – intraocular pressure; D – diopter; SD – standard deviation.

Table 3. Choroidal thickness in 9 segments of the matched study groups at the start of treatment, at 6 months, and at 12 months from the initial visit

Choroidal thickness		Control group	0.01 % atropine eye drops group	0.03 % atropine eye drops group	p value
CT central, μm , median (min.–max.)	Baseline visit	276 (120–429)	255 (166–400)	246 (99–380)	0.214
	6 months follow-up	265 (94–417)	253 (117–405)	259 (124–419)	0.809
	12 months follow-up	261.50 (72–450)	261 (128–450)	262 (120–382)	0.828
CT IS, μm , median (min.–max.)	Baseline visit	278 (129–442)	270 (180–392)	264 (123–377)	0.341
	6 months follow-up	262 (125–431)	276 (143–388)	270 (138–411)	0.954
	12 months follow-up	265.50 (89–463)	279 (156–431)	275 (135–407)	0.681
CT IN, μm , median (min.–max.)	Baseline visit	248 (83–402)	230 (146–311)	201 (83–347)	0.118
	6 months follow-up	235 (58–377)	233 (103–334)	204 (97–363)	0.497
	12 months follow-up	221.50 (74–417)	236 (108–387)	212 (95–354)	0.385
CT II, μm , median (min.–max.)	Baseline visit	271 (120–435)	259 (164–362)	237.50 (111–380)	0.188
	6 months follow-up	263.50 (113–412)	261 (112–375)	244 (129–377)	0.552
	12 months follow-up	253 (94–456)	255 (126–392)	253 (129–403)	0.893
CT IT, μm , average ($\pm\text{SD}$)	Baseline visit	291.42 (71.71)	273.40 (49.10)	274.89 (66.63)	0.314
	6 months follow-up	278.53 (73.20)	275.39 (56.66)	268.57 (65.86)	0.854
	12 months follow-up	270.45 (71.61)	279.20 (59.31)	272.97 (62.17)	0.783
CT OS, μm , median (min.–max.)	Baseline visit	278 (125–433)	259 (189–379)	255 (128–384)	0.356
	6 months follow-up	260 (118–397)	257 (155–370)	272 (163–390)	0.846
	12 months follow-up	258 (88–415)	273.50 (151–418)	273 (141–393)	0.480
CT ON, μm , average ($\pm\text{SD}$)	Baseline visit	188.25 (55.58)	171.84 (39.84)	164.86 (54.70)	0.097
	6 months follow-up	177.97 (54.41)	179.05 (46.88)	162.81 (54.49)	0.462
	12 months follow-up	169.55 (56.92)	179.62 (51.0)	161.42 (52.60)	0.320
CT OI, μm , median (min.–max.)	Baseline visit	254 (125–431)	253 (164–344)	226.50 (125–354)	0.213
	6 months follow-up	261.50 (110–380)	251 (131–369)	248 (144–349)	0.601
	12 months follow-up	247 (98–448)	249 (141–377)	241 (135–397)	0.732
CT OT, μm , average ($\pm\text{SD}$)	Baseline visit	283.81 (62.89)	265.78 (45.30)	267.64 (66.11)	0.256
	6 months follow-up	268.05 (60.09)	271.63 (51.85)	264.29 (63.58)	0.890
	12 months follow-up	264.82 (65.95)	274.18 (53.16)	269.26 (62.32)	0.731

CT – choroidal thickness; IS – inner superior; IN – inner nasal; II – inner inferior; IT – inner temporal; OS – outer superior; ON – outer nasal; OI – outer inferior; OT – outer temporal; SD – standard deviation.

Changes in ophthalmological parameters over 1-year follow-up

After 1-year follow-up, the changes in SE and AL were significantly lower in the 0.03 % atropine eye drops group compared to the control and 0.01 % atropine eye drops groups (Table 4). No significant differences in the changes of SE or AL were found between the group using 0.01 % atropine eye drops and the control group. No statistically significant differences were observed in changes of ACD, LT, CCT, K1, K2 and IOP between the groups over the 1-year follow-up period ($p > 0.05$) (Table 4).

Table 4. Changes in ophthalmological parameters over 1-year follow-up

Variables	Control group	0.01 % atropine eye drops group	0.03 % atropine eye drops group	p value
AL, mm, average ($\pm$ SD)	0.31 (0.21) ¹	0.30 (0.18) ²	0.18 (0.14) ^{1,2}	0.007
SE, D, median (min. – max.)	–0.50 (–2.25–0.50) ³	–0.50 (–1.50–0.50) ⁴	–0.25 (–1.0–0.63) ^{3,4}	0.009
ACD, mm, median (min. – max.)	0.01 (–0.10–0.15)	0.02 (–0.09–0.16)	0.03 (–0.04–0.09)	0.125
LT, mm, average ($\pm$ SD)	–0.003 (0.05)	–0.01 (0.05)	–0.01 (0.03)	0.662
CCT, μ m, average ($\pm$ SD)	1.82 (5.56)	–0.38 (5.97)	1.23 (7.75)	0.130
K1, D, average ($\pm$ SD)	–0.04 (0.11)	–0.05 (0.10)	–0.08 (0.14)	0.404
K2, D, average ($\pm$ SD)	0.03 (0.17)	0.04 (0.17)	–0.02 (0.22)	0.290
IOP, mm Hg, average ($\pm$ SD)	0.36 (2.79)	–0.06 (2.69)	0.52 (2.28)	0.678

AL – axial length; SE – spherical equivalent; ACD – anterior chamber depth; LT – lens thickness; CCT – central corneal thickness; K1 – flat meridian of the anterior corneal surface; K2 – steep meridian of the anterior ocular surface; IOP – intraocular pressure; D – diopter; SD – standard deviation. Pairwise comparison of the presented groups showed statistically significant differences in changes of AL and SE over 1-year follow-up: 1 – $p = 0.008$; 2 – $p = 0.021$; 3 – $p = 0.040$; 4 – $p = 0.008$.

A trend toward CT thinning was observed in the control and 0.01 % atropine eye drops groups (Figure 3). In contrast, in the 0.03 % atropine eye drops group choroidal thinning was observed only in the outer nasal segment. However, statistically significant differences in CT changes between the groups were found only in the central segment ($p = 0.038$) and the inner inferior segment ($p = 0.034$). Pairwise comparisons revealed statistically significant differences between 0.03 % and 0.01 % atropine eye drops groups (central segment $p = 0.043$, inner inferior segment $p = 0.039$), while no statistically significant differences were observed between the 0.03 % atropine and control groups ($p > 0.05$).

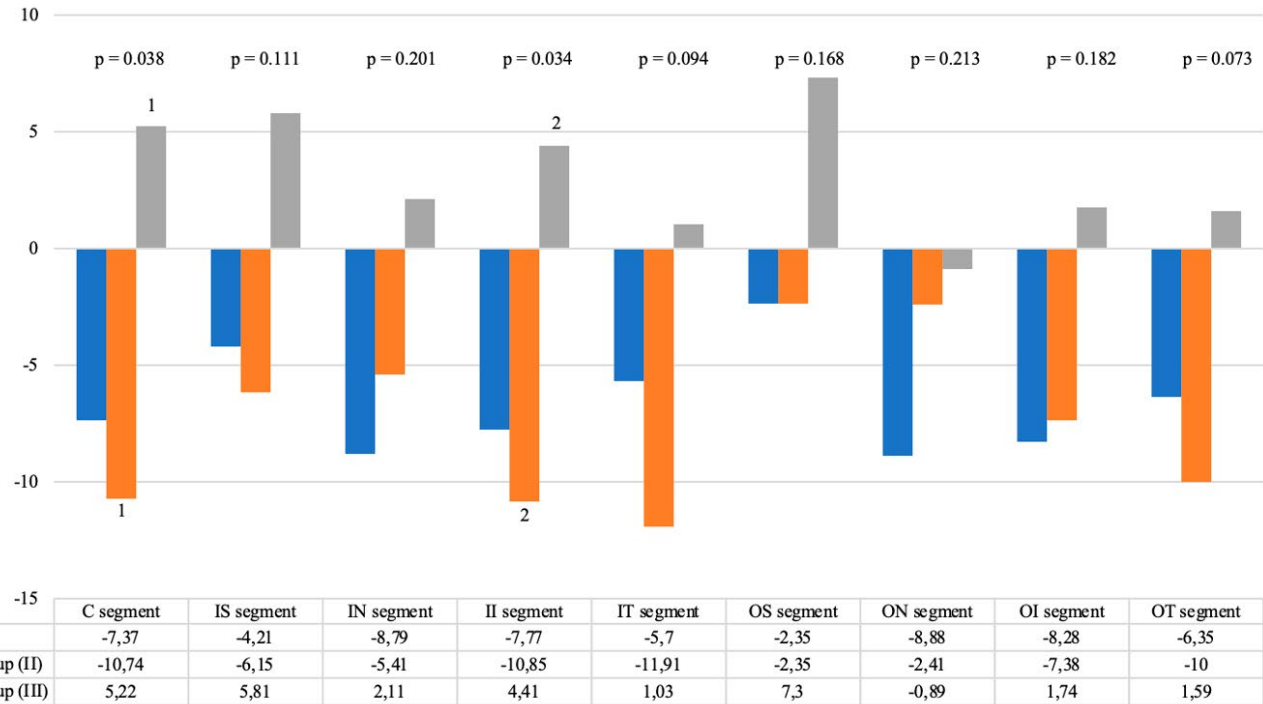


Fig. 3. Changes of choroidal thickness in 9 ETDRS segments between the groups over 1-year follow-up

The vertical axis represents the average change in choroidal thickness over a 1-year follow-up, measured in micrometers.

C – central; IS – inner superior; IT – inner temporal; II – inner inferior; IN – inner nasal; OS – outer superior; OT – outer temporal; OI – outer inferior; ON – outer nasal. Pairwise comparison of the presented groups showed statistically significant differences in changes of CT in the center and inner inferior segments between the groups over 1-year follow-up: 1 – 0.01 % atropine vs. 0.03 % atropine $p = 0.043$; 2 – 0.01 % atropine vs. 0.03 % atropine $p = 0.039$.

Relationship between the long-term use of low-concentration atropine eye drops and the occurrence of visual disturbances and ocular discomfort symptoms

In the 0.01 % atropine eye drops group adverse effects occurred in 10 subjects (12.7 %) out of 79, and in the 0.03 % atropine eye drops group – in 17 subjects (37 %) out of 46 ($p = 0.001$). In the 0.01 % atropine eye drops group the most common adverse effect was blurred near vision ($n = 4$, 40 %) and in the 0.03 % atropine group – photophobia ($n = 10$, 58.8 %). Adverse effects and their distribution and frequencies are shown in Table 5. Additionally, one patient developed a viral upper respiratory tract infection followed by a persistent cough during the second month of the treatment with 0.03 % atropine eye drops. Despite the efforts to ascertain the cause of the prolonged cough, the underlying etiology remained unclear. Although, the cough gradually resolved after the discontinuation of atropine eye drops. It is important to note that none of the adverse reactions reported were classified as severe.

Table 5. *Distribution of adverse events between treatment groups*

Adverse events	0.01 % atropine eye drops group	0.03 % atropine eye drops group	p value
Ophthalmological complaints			0.103
Photophobia, n (%)	1 (10.0)	10 (58.8)	
Blurred near vision, n (%)	4 (40.0)	4 (23.5)	
Ocular discomfort, n (%)	3 (30.0)	1 (5.9)	
Ocular redness, n (%)	1 (10.0)	—	
Anisocoria, n (%)	1 (10.0)	1 (5.9)	
Systemic complaints			
Dry cough, n (%)	—	1 (5.9)	

In the 0.01 % atropine eye drops group, 6 (60 %) of the 10 subjects who experienced adverse effects of the drops discontinued the drops, while in the 0.03 % atropine group – 9 (52.9 %) of the 17 subjects discontinued the drops due to adverse effects ($p = 0.722$).

No statistically significant differences were found between the control, 0.01 % and 0.03 % atropine eye drops groups after analyzing answers of the questionnaire which subjectively assessed visual disturbances and symptoms of ocular discomfort (all $p > 0.05$).

Genetic analysis

SNV were analyzed in 265 children of whom 144 were myopic and 121 were children without ocular pathology. There were 50 boys and 71 girls in the healthy children group and 45 boys and 99 girls in myopic children group ($p = 0.089$). The median age was 9 (6–12) years in healthy children group and 10 (6–12) years in myopic children group ($p = 0.161$).

Genetic analysis of *APLP2* (rs7127037) and *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) revealed no differences the genotype and allele distribution between the groups (Table 6). No deviation according to Hardy – Weinberg equation was observed in the control group (Table 6).

Table 6. Genotype and allele frequencies of *APLP2* (rs7127037) and *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) in children without ocular pathology and myopic children

Genotype/ Allele	Healthy children group n (%)	Myopic children group n (%)	HWE p value	p value
APLP2 (rs7127037)				
TT	108 (89.3)	123 (85.4)	0.532	0.352
AT	13 (10.7)	21 (14.6)		
AA	0 (0)	0 (0)		
T	229 (94.6)	267 (92.7)		0.369
A	13 (5.4)	21 (7.3)		
COL1A1 (rs2075555)				
GG	81 (66.9)	92 (63.9)	0.609	0.710
GT	37 (30.6)	46 (31.9)		
TT	3 (2.5)	6 (4.2)		
G	199 (82.2)	230 (79.9)		0.842
T	43 (17.8)	58 (20.1)		
COL1A1 (rs2269336)				
GG	78 (64.5)	92 (63.9)	0.189	0.483
CG	41 (33.9)	46 (31.9)		
CC	2 (1.7)	6 (4.2)		
G	197 (81.4)	230 (79.9)		0.655
C	45 (18.6)	58 (20.1)		
COL1A1 (rs1107946)				
CC	75 (62.0)	84 (58.3)	0.838	0.688
AC	41 (33.9)	51 (35.4)		
AA	5 (4.1)	9 (6.3)		
C	191 (78.9)	219 (76.0)		0.429
A	51 (21.1)	69 (24.0)		

HWE – Hardy–Weinberg equilibrium.

We performed a binomial logistic regression analysis to evaluate the influence of selected *APLP2* (rs7127037) and *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) SNV on the development of myopia (Table 7). Analysis of selected gene variants did not reveal statistically significant differences between the groups of children without ocular pathology and myopic children ($p > 0.05$).

Table 7. Binomial logistic regression analysis of *APLP2* (rs7127037) and *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) in children without ocular pathology and myopic children

Model	Genotype/ Allele	OR (95% CI)	p value	AIC
<i>APLP2</i> (rs7127037)				
Codominant	AT vs. TT	1.418 (0.678–2.968)	0.354	368.493
	AA vs. TT	–	–	–
Dominant	AA+AT vs. TT	1.418 (0.678–2.968)	0.354	366.493
Recessive	AA vs. AT+TT	–	–	–
Overdominant	AT vs. TT+AA	1.418 (0.678–2.968)	0.354	366.493
Additive	A	1.418 (0.678–2.968)	0.354	366.493
<i>COL1A1</i> (rs2075555)				
Codominant	GT vs. GG	1.095 (0.647–1.852)	0.736	368.671
	TT vs. GG	1.761 (0.427–7.268)	0.434	
Dominant	TT+GT vs. GG	1.145 (0.688–1.904)	0.603	367.098
Recessive	TT vs. GT+GG	1.710 (0.419–6.987)	0.455	366.785
Overdominant	GT vs. GG+TT	1.066 (0.632–1.796)	0.811	367.312
Additive	T	1.170 (0.752–1.820)	0.486	366.881
<i>COL1A1</i> (rs2269336)				
Codominant	CG vs. GG	0.951 (0.567–1.597)	0.850	367.833
	CC vs. GG	2.543 (0.499–12.962)	0.261	
Dominant	CC+CG vs. GG	1.025 (0.619–1.698)	0.923	367.360
Recessive	CC vs. CG+GG	2.587 (0.512–13.059)	0.250	365.869
Overdominant	CG vs. GG+CC	1.070 (0.644–1.779)	0.794	367.301
Additive	C	1.110 (0.711–1.730)	0.647	367.158
<i>COL1A1</i> (rs1107946)				
Codominant	AC vs. CC	1.111 (0.663–1.860)	0.690	368.610
	AA vs. CC	1.607 (0.516–5.009)	0.413	
Dominant	AA+AC vs. CC	1.165 (0.710–1.909)	0.546	367.004
Recessive	AA vs. AC+CC	1.547 (0.504–4.745)	0.446	366.769
Overdominant	AC vs. CC+AA	1.070 (0.644–1.779)	0.794	367.301
Additive	A	1.178 (0.782–1.775)	0.432	366.748

OR – odds ratio; CI – confidence interval; AIC – Akaike information criterion

The associations between SNV and myopia development were assessed according to the gender of the subjects. When comparing the distribution

of SNV in the analyzed genes by the gender, no statistically significant differences were found (Table 8).

Table 8. *APLP2 (rs7127037) and COL1A1 (rs2075555, rs2269336, rs1107946) genotype distribution and allele frequencies in groups of healthy and myopic children according to the gender of the subjects*

Genotype/ Allele	Group of healthy boys n (%)	Group of myopic boys n (%)	p va- lue	Group of healthy girls n (%)	Group of myopic girls n (%)	p va- lue
APLP2 (rs7127037)						
TT	46 (92.0)	36 (80.0)	0.089	62 (87.3)	87 (87.9)	0.914
AT	4 (8.0)	9 (20.0)		9 (12.7)	12 (12.1)	
AA	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
T	96 (96.0)	81 (90.0)	0.102	133 (93.7)	186 (93.9)	0.917
A	4 (4.0)	9 (10.0)		9 (6.3)	12 (6.1)	
COL1A1 (rs2075555)						
GG	35 (70.0)	26 (57.8)	0.202	46 (64.8)	66 (66.7)	0.968
GT	15 (30.0)	17 (37.8)		22 (31.0)	29 (29.3)	
TT	0 (0)	2 (4.4)		3 (4.2)	4 (4.0)	
G	85 (85.0)	69 (76.7)	0.143	114 (80.3)	161 (81.3)	0.811
T	15 (15.0)	21 (23.3)		28 (19.7)	37 (18.7)	
COL1A1 (rs2269336)						
GG	34 (68.0)	26 (57.8)	0.242	44 (62.0)	66 (66.7)	0.680
CG	16 (32.0)	17 (37.8)		25 (35.2)	29 (29.3)	
CC	0 (0)	2 (4.4)		2 (2.8)	4 (4.0)	
G	84 (84.0)	69 (76.7)	0.202	113 (79.6)	161 (81.3)	0.690
C	16 (16.0)	21 (23.3)		29 (20.4)	37 (18.7)	
COL1A1 (rs1107946)						
CC	33 (66.0)	24 (53.3)	0.123	42 (59.2)	60 (60.6)	0.961
AC	17 (34.0)	18 (40.0)		24 (33.8)	33 (33.3)	
AA	0 (0)	3 (6.7)		5 (7.0)	6 (6.1)	
C	83 (83.0)	66 (73.3)	0.106	108 (76.1)	153 (77.3)	0.793
A	17 (17.0)	24 (26.7)		34 (23.9)	45 (22.7)	

Associations between selected gene SNVs and changes in SE were evaluated. The study groups of myopic children (control, 0.01 % atropine eye drops and 0.03 % atropine eye drops groups) were divided into 2 subgroups according to SE change over 1-year period: SE change > -0.50 D or ≤ -0.50 D. The results showed that the distribution of SNV genotypes and alleles did not differ significantly between the SE change subgroups ($p > 0.05$).

To analyze potential associations between SNVs of selected genes and changes in AL, study groups of myopic children (control, 0.01 % atropine and

0.03 % atropine eye drops groups) were stratified based on AL change over a 1-year period into two categories: > 0.3 mm and ≤ 0.3 mm. After performing the data analysis, no differences in the distribution of SNV of genotypes and alleles of the selected genes between the subgroups were identified ($p > 0.05$).

Relationship between baseline choroidal thickness and its changes with baseline spherical equivalent and axial length and their changes

A significant weak to moderate direct correlations were found between baseline CT in all 9 ETDRS segments and baseline SE and weak to moderate inverse correlations were found between baseline CT in all 9 segments and baseline AL (Table 9). No statistically significant correlations were found between baseline CT and changes in SE as well as between baseline CT and changes in ocular AL ($p > 0.05$).

Table 9. Correlation between baseline choroidal thickness and baseline spherical equivalent and axial length

Baseline choroidal thickness in ETDRS segments		Myopic children included in the study	
		Baseline SE	Baseline AL
Central	r	0.331	-0.327
	p	< 0.001	< 0.001
Inner superior	r	0.315	-0.344
	p	< 0.001	< 0.001
Inner nasal	r	0.283	-0.345
	p	< 0.001	< 0.001
Inner inferior	r	0.251	-0.327
	p	< 0.001	< 0.001
Inner temporal	r	0.291	-0.338
	p	< 0.001	< 0.001
Outer superior	r	0.257	-0.293
	p	< 0.001	< 0.001
Outer nasal	r	0.210	-0.312
	p	0.004	< 0.001
Outer inferior	r	0.240	-0.295
	p	< 0.001	< 0.001
Outer temporal	r	0.235	-0.255
	p	0.001	0.002

CT – choroidal thickness; SE – spherical equivalent; AI – axial length.

Correlations between changes in CT across 9 ETDRS segments and changes in SE and AL among the study groups are presented in Table 10.

Table 10. Correlations of changes in choroidal thickness with changes in spherical equivalent and axial length among the study groups

Changes in choroidal thickness in ETDRS segments		Control group		0.01 % atropine eye drops group		0.03 % atropine eye drops group	
		SE change	AL change	SE change	AL change	SE change	AL change
Central	r	0.439	-0.474	0.304	-0.469	0.622	-0.431
	p	< 0.001	< 0.001	0.064	0.002	< 0.001	0.015
Inner superior	r	0.514	-0.616	0.171	-0.418	0.493	-0.240
	p	< 0.001	< 0.001	0.303	0.007	0.005	0.193
Inner nasal	r	0.453	-0.429	0.303	-0.399	0.458	-0.298
	p	< 0.001	< 0.001	0.065	0.011	0.010	0.103
Inner inferior	r	0.477	-0.506	0.463	-0.490	0.583	-0.442
	p	< 0.001	< 0.001	0.003	0.001	< 0.001	0.013
Inner temporal	r	0.441	-0.425	0.278	-0.402	0.595	-0.397
	p	< 0.001	< 0.001	0.091	0.010	< 0.001	0.027
Outer superior	r	0.555	-0.625	0.181	-0.385	0.464	-0.171
	p	< 0.001	< 0.001	0.276	0.014	0.009	0.357
Outer nasal	r	0.428	-0.370	0.119	-0.349	0.488	-0.410
	p	< 0.001	< 0.001	0.476	0.027	0.005	0.022
Outer inferior	r	0.521	-0.546	0.279	-0.394	0.557	-0.326
	p	< 0.001	< 0.001	0.089	0.012	0.001	0.074
Outer temporal	r	0.414	-0.409	0.269	-0.389	0.403	-0.388
	p	< 0.001	< 0.001	0.103	0.013	0.025	0.031

CT – choroidal thickness; SE – spherical equivalent; AL – axial length.

In the control group, moderate and strong direct correlations were found between the changes in CT and SE changes ($r = 0.414$ – 0.555 , $p < 0.001$) and moderate and strong inverse correlations were found between the changes in CT in all the segments and changes in AL ($r = -0.370$ – -0.625 , $p < 0.001$) over a 1-year period.

In the 0.01 % atropine eye drops group, moderate inverse correlations were found between the changes in CT and changes in AL ($r = -0.349$ – -0.490 , $p < 0.027$) over a 1-year period, and moderate direct correlation was found between the change in SE and the change in CT only in the inner inferior segment ($r = 0.463$, $p = 0.003$).

In the 0.03 % atropine eye drops group, moderate and strong direct correlations were found between the CT changes in all the segments and changes in SE ($r = 0.403$ – 0.622 , $p < 0.025$) over 1-year period, while a significant inverse correlations were found between changes in AL and changes in CT only in the central ($r = -0.431$, $p = 0.015$), inner inferior ($r = -0.442$, $p = 0.013$), inner temporal ($r = -0.397$, $p = 0.027$), outer nasal ($r = -0.410$, $p = 0.022$) and outer temporal ($r = -0.388$, $p = 0.031$) segments.

Evaluation of lifestyle features

Lifestyle features did not differ significantly between the control and treatment groups and are presented in Table 11.

Table 11. Lifestyle features of the study subjects

Lifestyle features	Control group	0.01 % atropine eye drops group	0.03 % atropine eye drops group	p value
Time spent outdoors, h/day, median (min.–max.)	2.48 (0.64–5.93)	2.70 (1.0–6.0)	2.14 (0.89–5.43)	0.315
Time spent using mobile phone, h/day, median (min.–max.)	1.43 (0–10.0)	1.29 (0–5.36)	1.46 (0–3.57)	0.791
Time spent watching television, h/day, median (min.–max.)	1.14 (0–5.14)	1.0 (0–5.79)	1 (0–3.14)	0.758
Time spent using computer or tablet, h/day, median (min.–max.)	1.29 (0–10.0)	1.29 (0–8.57)	1.43 (0–5.71)	0.998
Time spent reading books, h/day, median (min.–max.)	0.61 (0–2.0)	0.64 (0.14–2.29)	0.75 (0.14–2.29)	0.550
Time spent on homework, h/day, average ($\pm$ SD)	1.43 (0.68)	1.67 (0.64)	1.52 (0.73)	0.179
Sleep duration, hours, median (min.–max.)	9.0 (7.5–11.0)	9.0 (7.0–11.0)	9.0 (8.0–10.0)	0.912
Taking regular break while working at near distance:				
Yes, n (%)	22 (35.5)	31 (50.0)	14 (45.2)	0.261
No, n (%)	40 (64.5)	31 (50.0)	17 (54.8)	

h/day – hours per day; SD – standard deviation.

Relationship between spherical equivalent and axial length and their changes over 1–year period with lifestyle features and anthropometric data

In order to assess the relationship between SE and AL and their changes over 1–year period with lifestyle features and anthropometric data, we conducted a correlation analysis (Table 12). Potential correlations were analyzed between baseline SE, baseline AL, their changes over 1–year and various factors, including baseline age, self-reported age at diagnosis of myopia, BMI, time spent using screens (telephone, TV, computer, tablets), time spent at school, outdoors, sleeping, near work (reading, homework).

Table 12. Correlations between baseline spherical equivalent and axial length and their changes with lifestyle features and anthropometric data

Variables		Myopic children included in the study		Control group		0.01 % atropine eye drops group		0.03 % atropine eye drops group	
		Baseline SE	Baseline AL	Changes in SE	Changes in AL	Changes in SE	Changes in AL	Changes in SE	Changes in AL
Age, year	r	−0.091	0.320	0.583	−0.669	0.339	−0.536	0.046	−0.329
	p	0.145	< 0.001	<0.001	< 0.001	0.004	< 0.001	0.783	0.044
Self-reported age at diagnosis of myopia, year	r	0.307	0.047	0.358	−0.398	0.153	−0.212	0.071	−0.145
	p	< 0.001	0.482	<0.001	< 0.001	0.215	0.080	0.676	0.400
Time spent in school, hours	r	0.108	−0.105	0.152	−0.044	0.175	−0.058	0.108	0.065
	p	0.136	0.144	0.226	0.714	0.178	0.652	0.562	0.728
Sleep duration, hours	r	−0.002	−0.146	−0.203	0.234	−0.211	0.208	0.043	0.335
	p	0.976	0.030	0.075	0.031	0.099	0.099	0.808	0.053
Time spent outdoors, hours	r	0.019	−0.081	−0.174	0.151	0.066	0.037	−0.090	0.151
	p	0.777	0.216	0.119	0.163	0.588	0.759	0.592	0.373
BMI, kg/m ²	r	0.002	0.110	0.013	−0.118	−0.019	0.035	−0.227	0.140
	p	0.973	0.119	0.913	0.303	0.881	0.787	0.197	0.438
Time spent using screens, hours	r	−0.141	0.218	0.116	−0.157	0.053	−0.119	−0.013	−0.072
	p	0.048	0.002	0.347	0.181	0.679	0.343	0.944	0.707
Time spent doing near-work, hours	r	−0.241	0.074	0.188	−0.244	0.129	−0.121	−0.105	−0.078
	p	< 0.001	0.293	0.109	0.029	0.336	0.355	0.553	0.666

BMI – body mass index; SE – spherical equivalent; AL – axial length.

In order to assess the prognostic factors that could be used to estimate the chance that change in SE would not reach -0.50 D within 1-year period, we performed univariate and multivariate logistic regression analysis (Figure 4 and Figure 5). Univariate logistic regression analysis revealed that older age (OR = 1.618, 95 % CI: 1.320–1.983, $p < 0.001$), onset of myopia at an older age (OR = 1.294, 95 % CI: 1.073–1.560, $p = 0.007$) and the usage of 0.03 % atropine eye drops (OR = 2.756, 95 % CI: 1.317–5.770, $p = 0.007$) significantly increased the chance that SE change over 1-year would not reach -0.50 D, while longer sleep duration significantly decreased this chance (OR = 0.586, 95 % CI: 0.384–0.894, $p = 0.013$) (Figure 4).

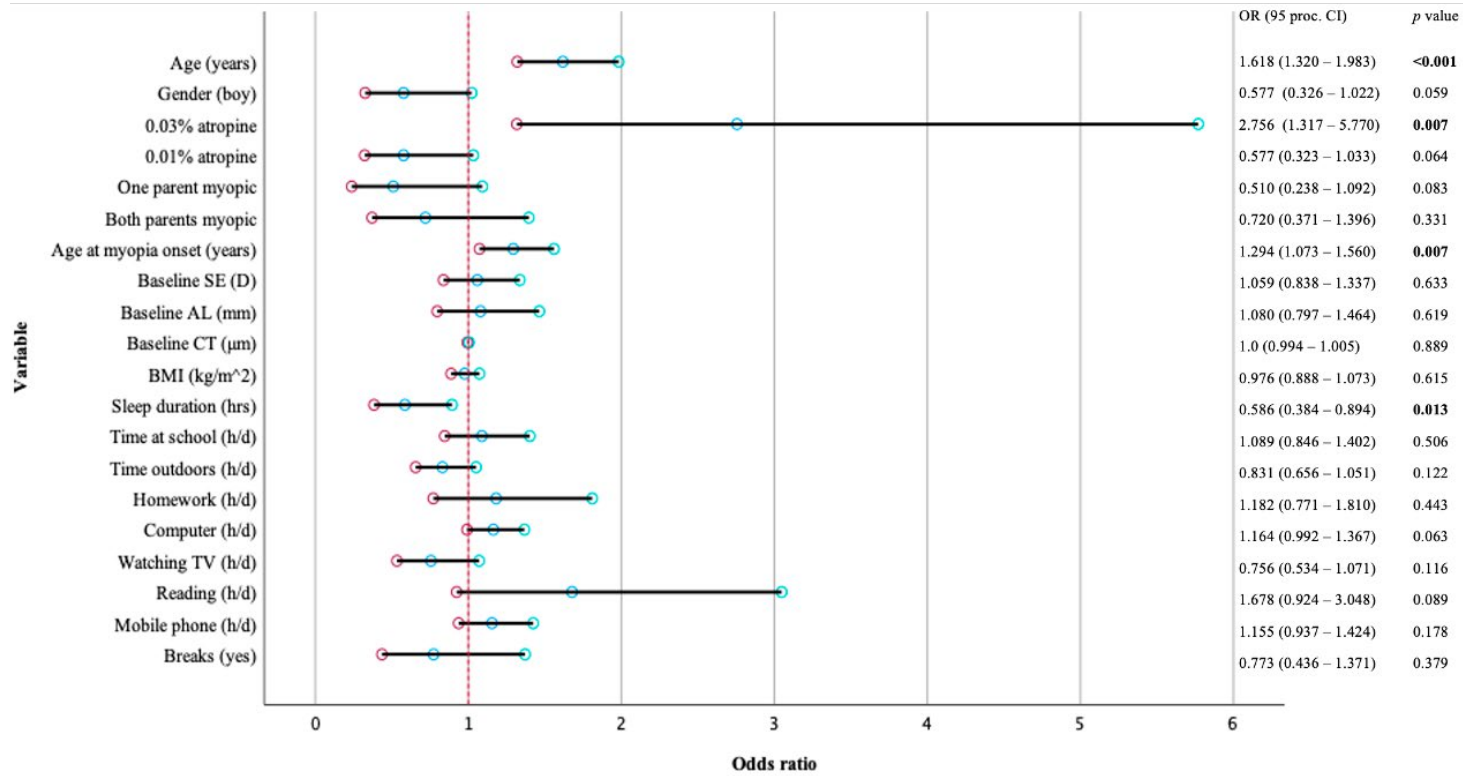


Fig. 4. Univariate logistic regression analysis for myopia progression > -0.50 D over 1-year follow-up

SE – spherical equivalent; AL – axial length; CT – choroidal thickness; BMI – body mass index; OR – odds ratio; CI – confidence interval.

The multivariate logistic regression analysis showed independent prognostic factors for the analyzed outcome and these factors included age (OR = 1.934, 95 % CI: 1.442–2.593, $p < 0.001$) and the usage of 0.03 % atropine eye drops (OR = 4.082, 95 % CI: 1.471–11.329, $p = 0.007$) (Figure 5).

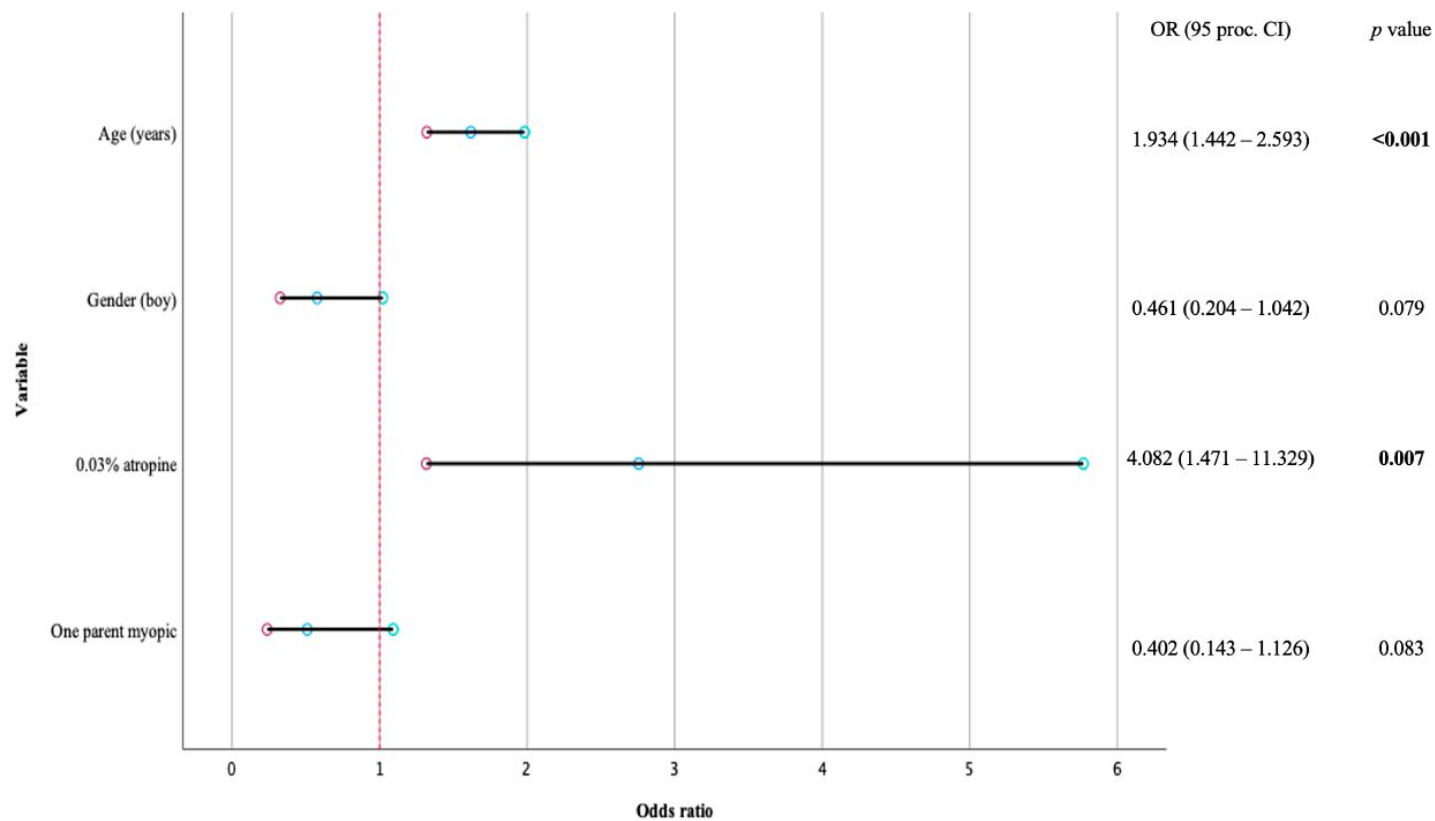


Fig. 5. Multivariate logistic regression analysis for myopia progression > -0.50 D over 1-year follow-up

OR – odds ratio; CI – confidence interval

A multivariate logistic regression analysis was conducted and Figure 6 presents the area under the ROC curve for the resulting model: AUC = 0.752, 95 % CI: 0.682–0.821, $p < 0.001$.

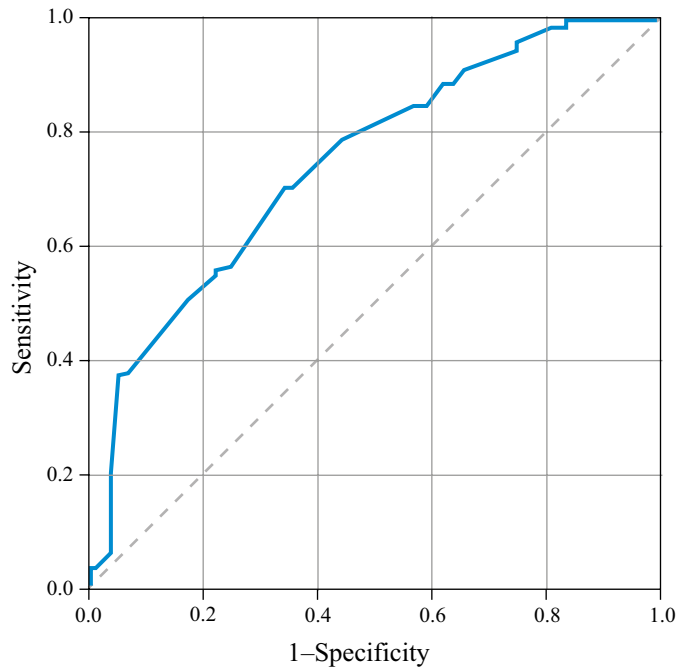


Fig. 6. ROC curve for the resulting multivariate logistic regression model
Area under the curve AUC = 0.752, 95 % CI: 0.682–0.821, $p < 0.001$.

CONCLUSIONS

1. Over 1-year follow-up, the smallest changes in both spherical equivalent and axial length were observed in 0.03 % atropine eye drops group. No significant differences in the changes of spherical equivalent or axial length were found between the group using 0.01 % atropine eye drops and the control group. A significant increase in choroidal thickness was observed in the central and inner inferior segments in the 0.03 % atropine eye drop group after 1 year of treatment. There were no significant differences in the changes of anterior chamber depth, lens thickness, central corneal thickness, keratometry values and intraocular pressure among the study groups.
2. Mild adverse effects of atropine eye drops were found in 37 % of the subjects in 0.03 % atropine eye drops group and in 12.7 % of the subjects in 0.01 % atropine eye drops group. There was no significant difference between the groups in the proportion of subjects who discontinued the use of atropine eye drops. No significant differences were observed between subjective visual disturbances and ocular discomfort symptoms between the control group and atropine eye drops groups. Therefore, it can be concluded that both 0.01 % and 0.03 % atropine eye drops were well tolerated.
3. No statistically significant differences were observed in the genotype or allele distributions and frequencies of *COL1A1* (rs2075555, rs2269336, rs1107946) and *APLP2* (rs7127037) between myopic children and children without ocular pathology. The genetic inheritance model was not associated with myopia, its progression or the response to treatment with low-concentration atropine eye drops.
4. Changes in spherical equivalent and axial length over 1-year period demonstrated a weak correlation with lifestyle features. Among children aged 6 to 12 years, each additional year of age was associated with a 1.9-fold increase and treatment with 0.03 % atropine eye drops with a 4.1-fold increase of the chance that the change in spherical equivalent over 1-year would not exceed 0.50 D.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123:1036–42.
2. Liang J, Pu Y, Chen J, et al. Global prevalence, trend and projection of myopia in children and adolescents from 1990 to 2050: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2025;109(3):362–371.
3. Haarman AEG, Enthoven CA, Willem Tideman JL, Tedja MS, Verhoeven VJM, Klaver CCW. The Complications of Myopia: A Review and Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61:49–49.
4. Jonas JB, Ang M, Cho P, Guggenheim JA, He MG, Jong M, et al. IMI Prevention of Myopia and Its Progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62.
5. Lanca C, Pang CP, Grzybowski A. Effectiveness of myopia control interventions: A systematic review of 12 randomized control trials published between 2019 and 2021. *Front Public Health*. 2023;11 March:1–11.
6. Dong J, Zhu Z, Xu H, He M. Myopia Control Effect of Repeated Low-Level Red-Light Therapy in Chinese Children: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2023;130:198–204.
7. Upadhyay A, Beuerman RW. Biological Mechanisms of Atropine Control of Myopia. *Eye Contact Lens*. 2020;46:129–35.
8. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD004916.
9. Huang J, Wen D, Wang Q, McAlinden C, Flitcroft I, Chen H, et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: A network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123:697–708.
10. Simonaviciute D, Grzybowski A, Lanca C, Pang CP, Gelzinis A, Zemaitiene R. The Effectiveness and Tolerability of Atropine Eye Drops for Myopia Control in Non-Asian Regions. *J Clin Med*. 2023;12(6):2314.
11. Ha A, Kim SJ, Shim SR, Kim YK, Jung JH. Efficacy and Safety of 8 Atropine Concentrations for Myopia Control in Children: A Network Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2022;129:322–33.
12. Hou P, Wu D, Nie Y, Wei H, Liu L, Yang G. Comparison of the efficacy and safety of different doses of atropine for myopic control in children: a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1227787.
13. Bullimore MA, Ritchey ER, Shah S, Leveziel N, Bourne RRA, Flitcroft DI. The Risks and Benefits of Myopia Control. *Ophthalmology*. 2021;128:1561–79.
14. Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, Lingham A, Fong A, et al. Atropine for the treatment of childhood Myopia: Safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*. 2012;119:347–54.
15. Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, Yip BHK, Tang F, Wong ES, et al. Effect of Low-Concentration Atropine Eyedrops vs Placebo on Myopia Incidence in Children: The LAMP2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329:472–81.
16. Moriche-Carretero M, Revilla-Amores R, Gutiérrez-Blanco A, Moreno-Morillo FJ, Martínez-Perez C, Sánchez-Tena MÁ, et al. Five-year results of atropine 0.01% efficacy in the myopia control in a European population. *British Journal of Ophthalmology*. 2023;0:1–5.
17. Zhang XJ, Zhang Y, Yip BHK, Kam KW, Tang F, Ling X, et al. Five-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 4 Report. *Ophthalmology*. 2024. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2024.03.013>.

18. Lanca C, Repka MX, Grzybowski A. Controversies in Myopia Control Treatment: What Does It Mean for Future Research? *Am J Ophthalmol*. 2025;272:79–86.
19. Wu H, Chen W, Zhao F, Zhou Q, Reinach PS, Deng L, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:E7091–100.
20. Jonas JB, Jonas RA, Bikbov MM, Wang YX, Panda-Jonas S. Myopia: Histology, clinical features, and potential implications for the etiology of axial elongation. *Prog Retin Eye Res*. 2023;96:101156.
21. Tkatchenko AV, Tkatchenko TV, Guggenheim JA, et al. APLP2 Regulates Refractive Error and Myopia Development in Mice and Humans. *PLoS Genet*. 2015;11(8):e1005432.
22. Morgan IG, French AN, Ashby RS, Guo X, Ding X, He M, et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:134–49.
23. McBrien NA, Gentle A. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2003;22:307–38.
24. Chua SYL, Foster PJ. The Economic and Societal Impact of Myopia and High Myopia. In: *Updates on Myopia*. Springer Singapore; 2020. p. 53–63.
25. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina*. 2017;37:2347–51.
26. Holden BA, Wilson DA, Jong M, Sankaridurg P, Fricke TR, Smith EL, et al. Myopia: a growing global problem with sight-threatening complications. *Community Eye Health*. 2015;28:35.
27. Flitcroft DI. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31:622–60.
28. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, Jong M, Naidoo K, Ohno-Matsui K, et al. IMI – Defining and classifying myopia: A proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:M20–30.
29. Morgan IG, Wu PC, Ostrin LA, et al. IMI Risk Factors for Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(5):3. doi:10.1167/iovs.62.5.3
30. Rose KA, Morgan IG, Ip J, Kifley A, Huynh S, Smith W, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology*. 2008;115:1279–85.
31. Grzybowski A, Kancierz P, Tsubota K, Lanca C, Saw SM. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol*. 2020;20:1–11.
32. Chakraborty R, Read SA, Vincent SJ. Understanding myopia: Pathogenesis and mechanisms. *Updates on Myopia: A Clinical Perspective*. 2019;:65–94.
33. Wallman J, Winawer J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*. 2004;43:447–68.
34. Schaeffel F, Glasser A, Howland HC. Accommodation, refractive error and eye growth in chickens. *Vision Res*. 1988;28:639–57.
35. Harper AR, Summers JA. The dynamic sclera: extracellular matrix remodeling in normal ocular growth and myopia development. *Exp Eye Res*. 2015;133:100–11.
36. Zhang Y, Wildsoet CF. RPE and Choroid Mechanisms Underlying Ocular Growth and Myopia. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:221–40.
37. Tan CSH, Cheong KX, Lim LW, Li KZ. Topographic variation of choroidal and retinal thicknesses at the macula in healthy adults. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:339–44.
38. Lu F, Zhou X, Jiang L, Fu Y, Lai X, Xie R, et al. Axial myopia induced by hyperopic defocus in guinea pigs: A detailed assessment on susceptibility and recovery. *Exp Eye Res*. 2009;89:101–8.
39. Wei W Bin, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120:175–80.
40. Chen X, Sankaridurg P, Donovan L, Lin Z, Li L, Martinez A, et al. Characteristics of peripheral refractive errors of myopic and non-myopic Chinese eyes. *Vision Res*. 2010;50:31–5.

41. Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, Jones LA, Moeschberger ML, Cotter SA, et al. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2510–9.
42. Mutti DO, Sinnott LT, Mitchell GL, Jones-Jordan LA, Moeschberger ML, Cotter SA, et al. Relative Peripheral Refractive Error and the Risk of Onset and Progression of Myopia in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:199–205.
43. Sng CCA, Lin XY, Gazzard G, Chang B, Dirani M, Lim L, et al. Change in Peripheral Refraction over Time in Singapore Chinese Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7880–7.
44. Lee TT, Cho P. Relative peripheral refraction in children: twelve-month changes in eyes with different ametropias. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33:283–93.
45. Gwiazda J, Thorn F, Bauer J, Held R. Myopic children show insufficient accommodative response to blur. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:690–4.
46. Mutti DO, Mitchell GL, Hayes JR, Jones LA, Moeschberger ML, Cotter SA, et al. Accommodative Lag before and after the Onset of Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:837–46.
47. Berntsen DA, Sinnott LT, Mutti DO, Zadnik K. Accommodative lag and juvenile-onset myopia progression in children wearing refractive correction. *Vision Res.* 2011;51:1039–46.
48. Weizhong L, Zhikuan Y, Wen L, Xiang C, Jian G. A longitudinal study on the relationship between myopia development and near accommodation lag in myopic children. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008;28:57–61.
49. Koomson NY, Amedo AO, Opoku-Baah C, Ampeh PB, Ankamah E, Bonsu K. Relationship between Reduced Accommodative Lag and Myopia Progression. *Optom Vis Sci.* 2016;93:683–91.
50. Gomes J, Sapkota K, Franco S. Central and Peripheral Ocular High-Order Aberrations and Their Relationship with Accommodation and Refractive Error: A Review. *Vision.* 2023;7:19.
51. Charman WN. Aberrations and myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2005;25:285–301.
52. Zhang N, Yang XB, Zhang WQ, Liu LQ, Dong GJ, Chen TW, et al. Relationship between higher-order aberrations and myopia progression in schoolchildren: a retrospective study. *Int J Ophthalmol.* 2013;6:295.
53. Yazar S, Hewitt AW, Forward H, McKnight CM, Tan A, Mountain JA, et al. Comparison of monochromatic aberrations in young adults with different visual acuity and refractive errors. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:441–9.
54. Hiraoka T, Kotsuka J, Kakita T, Okamoto F, Oshika T. Relationship between higher-order wavefront aberrations and natural progression of myopia in schoolchildren. *Scientific Reports.* 2017;7:1–9.
55. Lau JK, Vincent SJ, Collins MJ, Cheung SW, Cho P. Ocular higher-order aberrations and axial eye growth in young Hong Kong children. *Scientific Reports.* 2018;8:1–10.
56. Philip K, Sankaridurg P, Holden B, Ho A, Mitchell P. Influence of higher order aberrations and retinal image quality in myopisation of emmetropic eyes. *Vision Res.* 2014;105:233–43.
57. Little JA, McCullough SJ, Breslin KMM, Saunders KJ. Higher order ocular aberrations and their relation to refractive error and ocular biometry in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:4791–800.
58. Cheng X, Bradley A, Hong X, Thibos LN. Relationship between refractive error and monochromatic aberrations of the eye. *Optom Vis Sci.* 2003;80:43–9.

59. Li T, Zhou X, Chen Z, Zhou X, Chu R, Hoffman MR. Relationship between ocular wavefront aberrations and refractive error in Chinese school children. *Clin Exp Optom*. 2012;95:399–403.
60. Wang M, Aleman AC, Schaeffel F. Probing the Potency of Artificial Dynamic ON or OFF Stimuli to Inhibit Myopia Development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:2599–611.
61. Jong M, Jonas JB, Wolffsohn JS, Berntsen DA, Cho P, Clarkson-Townsend D, et al. IMI 2021 yearly digest. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62:1–3.
62. Wagner S, Settele A, Strasser T. Retinal Responses to Short- and Longer-Term Predominant ON or OFF Stimulation in Emmetropes and Myopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2025;66:1–3.
63. Aleman AC, Wang M, Schaeffel F. Reading and Myopia: Contrast Polarity Matters. *Sci Rep*. 2018;8.
64. Jin P, Zou H, Xu X, Chang TC, Zhu J, Deng J, et al. Longitudinal changes in choroidal and retinal thicknesses in children with myopic shift. *Retina*. 2019;39:1091–9.
65. Fontaine M, Gaucher D, Sauer A, Speeg-Schatz C. Choroidal Thickness and Ametropia in Children: A Longitudinal Study. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27:730–4.
66. Nebbioso M, Plateroti AM, Pucci B, Pescosolido N. Role of the dopaminergic system in the development of myopia in children and adolescents. *J Child Neurol*. 2014;29:1739–46.
67. Morgan IG, Boelen MK. Complexity of dopaminergic function in the retinal dark-light switch. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1996;24 2 SUPPL.:56–8.
68. Németh J, Tapasztó B, Aclimandos WA, Kestelyn P, Jonas JB, De Faber JTHN, et al. Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31:853–83.
69. Rudnicka AR, Kapetanakis V V., Wathern AK, Logan NS, Gilmartin B, Whincup PH, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:882–90.
70. Rudnicka AR, Kapetanakis V V., Wathern AK, Logan NS, Gilmartin B, Whincup PH, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:882–90.
71. Wolffsohn JS, Flitcroft DI, Gifford KL, Jong M, Jones L, Klaver CCW, et al. IMI – Myopia Control Reports Overview and Introduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:M1.
72. Li Y, Liu J, Qi P. The increasing prevalence of myopia in junior high school students in the Haidian District of Beijing, China: a 10-year population-based survey. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):88.
73. Czepita D, Zejmo M, Mojsa A. Prevalence of myopia and hyperopia in a population of Polish schoolchildren. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2007;27:60–5.
74. Polling JR, Klaver C, Tideman JW. Myopia progression from wearing first glasses to adult age: the DREAM Study. *British Journal of Ophthalmology*. 2022;106:820–4.
75. Chua SYL, Sabanayagam C, Cheung YB, Chia A, Valenzuela RK, Tan D, et al. Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore children. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016;36:388–94.
76. Pärssinen O, Soh Z Da, Tan CS, Lanca C, Kauppinen M, Saw SM. Comparison of myopic progression in Finnish and Singaporean children. *Acta Ophthalmol*. 2021;99:171–80.
77. Zadnik K, Sinnott LT, Cotter SA, Jones-Jordan LA, Kleinstei RN, Manny RE, et al. Prediction of juvenile-onset myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:683–9.

78. Jiang X, Jiang X, Tarczy-Hornoch K, Tarczy-Hornoch K, Cotter SA, Matsumura S, et al. Association of Parental Myopia With Higher Risk of Myopia Among Multiethnic Children Before School Age. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138:501–9.
79. Ip JM, Huynh SC, Robaei D, Rose KA, Morgan IG, Smith W, et al. Ethnic differences in the impact of parental myopia: findings from a population-based study of 12-year-old Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:2520–8.
80. Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T, Zang J, Zou H, Zhu J, et al. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:551–66.
81. Cao K, Wan Y, Yusufu M, Wang N. Significance of Outdoor Time for Myopia Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Ophthalmic Res*. 2020;63:97–105.
82. Morgan IG, Wu PC, Ostrin LA, et al. IMI Risk Factors for Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(5):3.
83. Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Zadnik K. Parental History of Myopia, Sports and Outdoor Activities, and Future Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3524–32.
84. Rose KA, Morgan IG, Ip J, Kifley A, Huynh S, Smith W, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology*. 2008;115:1279–85.
85. Bez D, Megreli J, Bez M, Avramovich E, Barak A, Levine H. Association Between Type of Educational System and Prevalence and Severity of Myopia Among Male Adolescents in Israel. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(8):887–893.
86. Li Y, Liu J, Qi P. The increasing prevalence of myopia in junior high school students in the Haidian District of Beijing, China: a 10-year population-based survey. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):88.
87. Czepita D, Zejmo M, Mojsa A. Prevalence of myopia and hyperopia in a population of Polish schoolchildren. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2007;27:60–5.
88. Wang YM, Lu SY, Zhang XJ, Chen LJ, Pang CP, Yam JC. Myopia Genetics and Heredity. *Children (Basel)*. 2022;9.
89. Ip JM, Rose KA, Morgan IG, Burlutsky G, Mitchell P. Myopia and the urban environment: findings in a sample of 12-year-old Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3858–63.
90. Uzma N, Kumar BS, Salar BMKM, Zafar MA, Reddy VD. A comparative clinical survey of the prevalence of refractive errors and eye diseases in urban and rural school children. *Can J Ophthalmol*. 2009;44:328–33.
91. Rose KA, Morgan IG, Smith W, Burlutsky G, Mitchell P, Saw SM. Myopia, Lifestyle, and Schooling in Students of Chinese Ethnicity in Singapore and Sydney. *Archives of Ophthalmology*. 2008;126:527–30.
92. Gajjar S, Ostrin LA. A systematic review of near work and myopia: measurement, relationships, mechanisms and clinical corollaries. *Acta Ophthalmol*. 2022;100:376–87.
93. Dahlmann-Noor AH, Bokre D, Khazova M, Price LLA. Measuring the visual environment of children and young people at risk of myopia: a scoping review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2025. <https://doi.org/10.1007/S00417-024-06719-Z>.
94. French AN, Morgan IG, Mitchell P, Rose KA. Risk factors for incident myopia in Australian schoolchildren: the Sydney adolescent vascular and eye study. *Ophthalmology*. 2013;120:2100–8.
95. Guo L, Yang J, Mai J, Du X, Guo Y, Li P, et al. Prevalence and associated factors of myopia among primary and middle school-aged students: a school-based study in Guangzhou. *Eye (Lond)*. 2016;30:796–804.

96. Irigaray LF, Torres R, Zanutigh V, Lanca C, Grzybowski A, Iribarren R. Lifestyle and sleep-related behaviours in children with myopia. *BMC Ophthalmology* 2025 25:1. 2025;25:1–10.
97. Pärssinen O, Kauppinen M. Risk factors for high myopia: a 22-year follow-up study from childhood to adulthood. *Acta Ophthalmol.* 2019;97:510–8.
98. Morgan IG, French AN, Rose KA. Risk Factors for Myopia: Putting Causal Pathways into a Social Context. In: *Updates on Myopia*. Springer Singapore; 2020. p. 133–70.
99. Morgan IG, French AN, Ashby RS, Guo X, Ding X, He M, et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res.* 2018;62:134–49.
100. Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, Wolfram C, Verhoeven VJM, Anastasopoulos E, et al. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology.* 2015;122:1489–97.
101. Pärssinen O. The increased prevalence of myopia in Finland. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:497–502.
102. Shimizu N, Nomura H, Ando F, Niino N, Miyake Y, Shimokata H. Refractive errors and factors associated with myopia in an adult Japanese population. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47:6–12.
103. Mirshahi A, Ponto KA, Hoehn R, Zwiener I, Zeller T, Lackner K, et al. Myopia and level of education: results from the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology.* 2014;121:2047–52.
104. Hansen MH, Hvid-Hansen A, Jacobsen N, Kessel L. Myopia prevalence in Denmark – a review of 140 years of myopia research. *Acta Ophthalmol.* 2021;99:118–27.
105. Tsai TH, Liu YL, Ma IH, Su CC, Lin CW, Lin LLK, et al. Evolution of the Prevalence of Myopia among Taiwanese Schoolchildren: A Review of Survey Data from 1983 through 2017. *Ophthalmology.* 2021;128:290–301.
106. Plotnikov D, Williams C, Atan D, et al. Effect of Education on Myopia: Evidence from the United Kingdom ROSLA 1972 Reform. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(11):7. doi:10.1167/iovs.61.11.7
107. Anera RG, Jiménez JR, Soler M, Pérez MA, Jiménez R, Cardona JC. Prevalence of refractive errors in school-age children in Burkina Faso. *Jpn J Ophthalmol.* 2006;50:483–4.
108. Jiménez R, Soler M, G. Anera R, J. Castro J, Angustias Pérez M, Salas C. Ametropias in school-age children in Fada N’Gourma (Burkina Faso, Africa). *Optom Vis Sci.* 2012;89:33–7.
109. Wen L, Cao Y, Cheng Q, Li X, Pan L, Li L, et al. Objectively measured near work, outdoor exposure and myopia in children. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:1542–7.
110. Pucker AD, Gawne TJ. Fighting Myopia with Intermittent Nearwork Breaks: 20 Seconds Every 20 Minutes Might Not Be Enough Time. *Optom Vis Sci.* 2023;100:31–2.
111. Saw SM, Shankar A, Tan SB, Taylor H, Tan DTH, Stone RA, et al. A cohort study of incident myopia in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:1839–44.
112. Saw SM, Nieto FJ, Katz J, Schein OD, Levy B, Chew SJ. Factors related to the progression of myopia in Singaporean children. *Optom Vis Sci.* 2000;77:549–54.
113. Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Cotter SA, Kleinstei RN, Manny RE, Mutti DO, et al. Time outdoors, visual activity, and myopia progression in juvenile-onset myopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:7169–75.
114. Guo Y, Liu LJ, Tang P, et al. Outdoor activity and myopia progression in 4-year follow-up of Chinese primary school children: The Beijing Children Eye Study. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175921.

115. Xiang ZY, Zou HD. Recent Epidemiology Study Data of Myopia. *J Ophthalmol.* 2020;2020.
116. Hecova L, Rusnak S, Salcman V, Cendelin J. Seasonal Variations in Ocular Axial Length Increase among Children in the Czech Republic. *J Ophthalmol.* 2023;2023.
117. Leng L, Zhang J, Xie S, Ding W, Ji R, Tian Y, et al. Effect of Sunshine Duration on Myopia in Primary School Students from Northern and Southern China. *Int J Gen Med.* 2021;14:4913–22.
118. Hagen LA, Gjelle JVB, Arnegard S, Pedersen HR, Gilson SJ, Baraas RC. Prevalence and Possible Factors of Myopia in Norwegian Adolescents. *Sci Rep.* 2018;8(1):13479.
119. He X, Sankaridurg P, Wang J, Chen J, Naduvilath T, He M, et al. Time Outdoors in Reducing Myopia: A School-Based Cluster Randomized Trial with Objective Monitoring of Outdoor Time and Light Intensity. *Ophthalmology.* 2022;129:1245–54.
120. Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Cotter SA, Kleinstein RN, Manny RE, Mutti DO, et al. Time outdoors, visual activity, and myopia progression in juvenile-onset myopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:7169–75.
121. Mutti DO, Marks AR. Blood levels of vitamin D in teens and young adults with myopia. *Optom Vis Sci.* 2011;88:377–82.
122. Tao Q, Chang Y, Day AS, Wu J, Wang X. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and myopia in children and adolescents: a cross-sectional study. *Transl Pediatr.* 2024;13:310–7.
123. Tideman JWL, Polling JR, Voortman T, Jaddoe VWV, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Low serum vitamin D is associated with axial length and risk of myopia in young children. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:491–9.
124. Li JH, Chen HM, Su KW, Kuo YK, Wu CH, Chen NN, et al. Correlation between longitudinal serum vitamin D levels and myopia in children: a prospective birth cohort analysis. *BMC Ophthalmol.* 2025;25.
125. Guggenheim JA, Williams C, Northstone K, Howe LD, Tilling K, Pourcain BS, et al. Does vitamin D mediate the protective effects of time outdoors on myopia? Findings from a prospective birth cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:8550–8.
126. Lanca C, Saw SM. The association between digital screen time and myopia: A systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020;40:216–29.
127. Alvarez-Peregrina C, Sánchez-Tena MA, Martínez-Perez C, Villa-Collar C. The Relationship Between Screen and Outdoor Time With Rates of Myopia in Spanish Children. *Front Public Health.* 2020;8:560378.
128. Saxena R, Vashist P, Tandon R, Pandey RM, Bhardawaj A, Gupta V, et al. Incidence and progression of myopia and associated factors in urban school children in Delhi: The North India Myopia Study (NIM Study). *PLoS One.* 2017;12.
129. Lau J, Koh WL, Ng JS, Lee D, Peh CH, Lam J, et al. How can we better evaluate paediatric progression of myopia and associated risk factors? Lessons from the COVID-19 pandemic: A systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2023. <https://doi.org/10.1111/AOS.15773>.
130. Harrington SC, Stack J, O'dwyer V. Risk factors associated with myopia in schoolchildren in Ireland. *Br J Ophthalmol.* 2019;103:1803–9.
131. Hansen MH, Laigaard PP, Olsen EM, Skovgaard AM, Larsen M, Kessel L, et al. Low physical activity and higher use of screen devices are associated with myopia at the age of 16-17 years in the CCC2000 Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2020;98:315–21.
132. Singh NK, James RM, Yadav A, Kumar R, Asthana S, Labani S. Prevalence of Myopia and Associated Risk Factors in Schoolchildren in North India. *Optom Vis Sci.* 2019;96:200–5.

133. McCrann S, Flitcroft I, Lalor K, Butler J, Bush A, Loughman J. Parental attitudes to myopia: a key agent of change for myopia control? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2018;38:298–308.
134. Liu S, Ye S, Xi W, Zhang X. Electronic devices and myopic refraction among children aged 6–14 years in urban areas of Tianjin, China. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2019;39:282–93.
135. Zong Z, Zhang Y, Qiao J, Tian Y, Xu S. The association between screen time exposure and myopia in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2024;24:1–15.
136. Foreman J, Salim AT, Praveen A, Fonseka D, Ting DSW, Guang He M, et al. Association between digital smart device use and myopia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health.* 2021;3:e806–18.
137. Schuster AK, Krause L, Kuchenbäcker C, Prütz F, Elflein HM, Pfeiffer N, et al. Prevalence and Time Trends in Myopia Among Children and Adolescents. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117:855–60.
138. Berticat C, Mamouni S, Ciais A, Villain M, Raymond M, Daien V. Probability of myopia in children with high refined carbohydrates consumption in France. *BMC Ophthalmol.* 2020;20.
139. Khalaf AM, Alhazimi AY, Almaymuni KK, Alsubaie NA. Prevalence of Myopia Among Schoolchildren and the Impact of Increased Screen Time: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16:e66815.
140. Dirani M, Crowston JG, Wong TY. From reading books to increased smart device screen time. *British Journal of Ophthalmology.* 2019;103:1–2.
141. Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Zadnik K. Parental History of Myopia, Sports and Outdoor Activities, and Future Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3524–32.
142. Zadnik K, Sinnott LT, Cotter SA, Jones-Jordan LA, Kleinstei RN, Manny RE, et al. Prediction of juvenile-onset myopia. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:683–9.
143. Mountjoy E, Davies NM, Plotnikov D, Smith GD, Rodriguez S, Williams CE, et al. Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomisation. *BMJ.* 2018;361.
144. Clark R, Pozarickij A, Hysi PG, Ohno-Matsui K, Williams C, Guggenheim JA. Education interacts with genetic variants near GJD2, RFXO1, LAMA2, KCNQ5 and LRRC4C to confer susceptibility to myopia. *PLoS Genet.* 2022;18:e1010478.
145. Verhoeven VJM, Buitendijk GHS, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Vingerling JR, Hofman A, et al. Education influences the role of genetics in myopia. *Eur J Epidemiol.* 2013;28:973–80.
146. Fan Q, Verhoeven VJ, Wojciechowski R, et al. Meta-analysis of gene-environment-wide association scans accounting for education level identifies additional loci for refractive error. *Nat Commun.* 2016;7:11008.
147. Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, Verhoeven VJM, Klaver CCW, MacGregor S. The genetics of myopia. *Updates on Myopia: A Clinical Perspective.* 2019;95–132.
148. Wojciechowski R. Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clin Genet.* 2011;79:301–20.
149. Rose PS, Levy HP, Liberfarb RM, Davis J, Szymko-Bennett Y, Rubin BI, et al. Stickler syndrome: clinical characteristics and diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2005;138A:199–207.
150. Biggin A, Holman K, Brett M, Bennetts B, Adès L. Detection of thirty novel FBN1 mutations in patients with Marfan syndrome or a related fibrillinopathy. *Hum Mutat.* 2004;23:99.

151. Naiglin L, Gazagne C, Dallongeville F, Thalamas C, Idider A, Rascol O, et al. A genome wide scan for familial high myopia suggests a novel locus on chromosome 7q36. *J Med Genet.* 2002;39:118–24.
152. Paluru P, Ronan SM, Heon E, Devoto M, Wildenberg SC, Scavell G, et al. New locus for autosomal dominant high myopia maps to the long arm of chromosome 17. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1830–6.
153. Lam DSC, Lee WS, Leung YF, Tam POS, Fan DSP, Fan BJ, et al. TGFbeta-induced factor: a candidate gene for high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1012–5.
154. Ghorbani Mojarad N, Plotnikov D, Williams C, Guggenheim JA. Association Between Polygenic Risk Score and Risk of Myopia. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138:7–13.
155. Verhoeven VJM, Hysi PG, Wojciechowski R, Fan Q, Guggenheim JA, Höhn R, et al. Genome-wide meta-analyses of multiancestry cohorts identify multiple new susceptibility loci for refractive error and myopia. *Nat Genet.* 2013;45:314–8.
156. Tedja MS, Wojciechowski R, Hysi PG, Eriksson N, Furlotte NA, Verhoeven VJM, et al. Genome-wide association meta-analysis highlights light-induced signaling as a driver for refractive error. *Nat Genet.* 2018;50:834–48.
157. Musolf AM, Haarman AEG, Luben RN, Ong JS, Patasova K, Trapero RH, et al. Rare variant analyses across multiethnic cohorts identify novel genes for refractive error. *Commun Biol.* 2023;6.
158. Metlapally R, Li YJ, Tran-Viet KN, Abbott D, Czaja GR, Malecaze F, 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.
159. Hall NF, Gale CR, Ye S, Martyn CN. Myopia and Polymorphisms in Genes for Matrix Metalloproteinases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:2632–6.
160. Brizola E, Gnoli M, Tremosini M, Nucci P, Bargiacchi S, La Barbera A, et al. Variable clinical expression of Stickler Syndrome: A case report of a novel COL11A1 mutation. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8:e1353.
161. Fan Q, Guo X, Tideman JW, Williams KM, Yazar S, Hosseini SM, et al. Childhood gene-environment interactions and age-dependent effects of genetic variants associated with refractive error and myopia: The CREAM Consortium. *Sci Rep.* 2016;6.
162. Wong YL, Hysi P, Cheung G, Tedja M, Hoang Q V., Tompson SWJ, et al. Genetic variants linked to myopic macular degeneration in persons with high myopia: CREAM Consortium. *PLoS One.* 2019;14.
163. Surico PL, Parmar UPS, Singh RB, Farsi Y, Musa M, Maniaci A, et al. Myopia in Children: Epidemiology, Genetics, and Emerging Therapies for Treatment and Prevention. *Children (Basel).* 2024;11.
164. Ku H, Chen JJY, Chen W, Tien PT, Lin HJ, Wan L, et al. The role of transforming growth factor beta in myopia development. *Mol Immunol.* 2024;167:34–42.
165. Qin Y, Liu T, Zhang Z, Xing S, Gong L, Ni Y. Scleral remodeling in early adulthood: the role of FGF-2. *Scientific Reports* 2023 13:1. 2023;13:1–9.
166. Deans MR, Volgyi B, Goodenough DA, Bloomfield SA, Paul DL. Connexin36 is essential for transmission of rod-mediated visual signals in the mammalian retina. *Neuron.* 2002;36:703–12.
167. Owens H, Gamble GD, Bjornholdt MC, Boyce NK, Keung L. Genetic dissection of myocilin glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2004;13 Spec No 1:312–8.
168. Grødum K, Heijl A, Bengtsson BB. Refractive error and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79:560–6.
169. Mastropasqua L, Lobefalo L, Mancini A, Ciancaglini M, Palma S. Prevalence of myopia in open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 1992;2:33–5.

170. Tang WC, Yip SP, Lo KK, Ng PW, Choi PS, Lee SY, et al. Linkage and association of myocilin (MYOC) polymorphisms with high myopia in a Chinese population. *Mol Vis.* 2007;13:534.
171. Ian Simpson T, Price DJ. Pax6; a pleiotropic player in development. *Bioessays.* 2002;24:1041–51.
172. Tang SM, Rong SS, Young AL, Tam POS, Pang CP, Chen LJ. PAX6 gene associated with high myopia: a meta-analysis. *Optom Vis Sci.* 2014;91:419–29.
173. Tsonis PA, Fuentes EJ. Focus on molecules: Pax-6, the eye master. *Exp Eye Res.* 2006;83:233–4.
174. Yoshikawa M, Yamashiro K, Miyake M, Oishi M, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, et al. Comprehensive replication of the relationship between myopia-related genes and refractive errors in a large Japanese cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:7343–54.
175. Naomi R, Ridzuan PM, Bahari H. Current Insights into Collagen Type I. *Polymers (Basel).* 2021;13.
176. Hou L, Lin T, Wang Y, Liu B, Wang M. Collagen type 1 alpha 1 chain is a novel predictive biomarker of poor progression-free survival and chemoresistance in metastatic lung cancer. *J Cancer.* 2021;12:5723.
177. rs1107946 RefSNP Report - dbSNP - NCBI. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1107946#variant details.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1107946#variant%20details)
178. rs2269336 RefSNP Report - dbSNP - NCBI. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2269336.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2269336)
179. rs2075555 RefSNP Report - dbSNP - NCBI. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2075555.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2075555)
180. Yang Y, Li X, Yan N, Cai S, Liu X. Myopia: a collagen disease? *Med Hypotheses.* 2009;73:485–7.
181. Liang CL, Hung KS, Tsai YY, Chang W, Wang HS, Juo SHH. Systematic assessment of the tagging polymorphisms of the COL1A1 gene for high myopia. *Journal of Human Genetics* 2007 52:4. 2007;52:374–7.
182. Chan TF, Poon A, Basu A, Addleman NR, Chen J, Phong A, et al. Natural variation in four human collagen genes across an ethnically diverse population. *Genomics.* 2008;91:307–14.
183. Stephen J, Shukla A, Dalal A, Girisha KM, Shah H, Gupta N, et al. Mutation spectrum of COL1A1 and COL1A2 genes in Indian patients with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:1482–9.
184. Jin H, Evangelou E, Ioannidis JPA, Ralston SH. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporos Int.* 2011;22:911–21.
185. Zhou X, Ji F, An J, Zhao F, Shi F, Huang F, et al. Experimental murine myopia induces collagen type Iα1 (COL1A1) DNA methylation and altered COL1A1 messenger RNA expression in sclera. *Mol Vis.* 2012;18:1312.
186. Inamori Y, Ota M, Inoko H, Okada E, Nishizaki R, Shiota T, et al. The COL1A1 gene and high myopia susceptibility in Japanese. *Hum Genet.* 2007;122:151–7.
187. Zhang X, Zhou X, Qu X. Association between COL1A1 polymorphisms and high myopia: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:5862.
188. Nakanishi H, Yamada R, Gotoh N, Hayashi H, Otani A, Tsujikawa A, et al. Absence of association between COL1A1 polymorphisms and high myopia in the Japanese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:544–50.
189. APLP2 amyloid beta precursor like protein 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=334.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=334)

190. Sirisi S, Sánchez-Aced É, Belbin O, Lleó A. APP dyshomeostasis in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for current drug targets. *Alzheimer's Research and Therapy* . 2024;16:1–7.
191. Needham BE, Wlodek ME, Ciccotosto GD, Fam BC, Masters CL, Proietto J, et al. Identification of the Alzheimer's disease amyloid precursor protein (APP) and its homologue APLP2 as essential modulators of glucose and insulin homeostasis and growth. *J Pathol*. 2008;215:155–63.
192. Shariati SAM, Lau P, Hassan BA, Müller U, Dotti CG, Strooper B De, et al. APLP2 regulates neuronal stem cell differentiation during cortical development. *J Cell Sci*. 2013;126 Pt 5:1268–77.
193. Dinet V, Ciccotosto GD, Delaunay K, Borrás C, Ranchon-Cole I, Kostic C, et al. Amyloid Precursor-Like Protein 2 deletion-induced retinal synaptopathy related to congenital stationary night blindness: Structural, functional and molecular characteristics. *Mol Brain*. 2016;9:1–21.
194. Dong CJ, Agey P, Hare WA. Origins of the electroretinogram oscillatory potentials in the rabbit retina. *Vis Neurosci*. 2004;21:533–43.
195. Sharma S, Ball SL, Peachey NS. Pharmacological studies of the mouse cone electroretinogram. *Vis Neurosci*. 2005;22(5):631–636.
196. Dong CJ, Hare WA. GABA_c feedback pathway modulates the amplitude and kinetics of ERG b-wave in a mammalian retina in vivo. *Vision Res*. 2002;42:1081–7.
197. Dong CJ, Hare WA. Contribution to the kinetics and amplitude of the electroretinogram b-wave by third-order retinal neurons in the rabbit retina. *Vision Res*. 2000;40:579–90.
198. Tricard D, Marillet S, Ingrand P, Bullimore MA, Bourne RRA, Leveziel N. Progression of myopia in children and teenagers: a nationwide longitudinal study. *British Journal of Ophthalmology*. 2022;106:1104–9.
199. Breslin KMM, O'Donoghue L, Saunders KJ. A prospective study of spherical refractive error and ocular components among Northern Irish schoolchildren (the NICER study). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:4843–50.
200. Hardy R, Hillis A, Mutti D, Stone R, Taylor C, Dong LM, et al. Myopia stabilization and associated factors among participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:7871–83.
201. Lee JTL, Guo X, Li Z, Jong M, Sankaridurg P, He M. Progression and Longitudinal Biometric Changes in Highly Myopic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61.
202. Bullimore MA, Lee SS-Y, Schmid KL, Rozema JJ, Leveziel N, Mallen EAH, et al. IMI-Onset and Progression of Myopia in Young Adults. 2023. <https://doi.org/10.1167/iovs.64.6.2>.
203. Moore M, Lingham G, Flitcroft DI, Loughman J. Patterns of Myopia Progression in European Adults. *Ophthalmology Science*. 2025;5:100713.
204. Wildsoet CF, Chia A, Cho P, Guggenheim JA, Polling JR, Read S, et al. IMI – Interventions myopia institute: Interventions for controlling myopia onset and progression report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:M106–31.
205. Tran HDM, Tran YH, Tran TD, Jong M, Coroneo M, Sankaridurg P. A review of myopia control with atropine. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2018;34:374–9.
206. Lawrenson JG, Shah R, Huntjens B, et al. Interventions for myopia control in children: a living systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2):CD014758.
207. Hung LF, Arumugam B, Ostrin L, Patel N, Trier K, Jong M, et al. The Adenosine Receptor Antagonist, 7-Methylxanthine, Alters Emmetropizing Responses in Infant Macaques. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:472.

208. Trier K. 7-methylxanthine for myopia control in Denmark – Clinical results 2003–2023. *Acta Ophthalmol.* 2024;102.
209. Chamberlain P, Peixoto-De-Matos SC, Logan NS, Ngo C, Jones D, Young G. A 3-year Randomized Clinical Trial of MiSight Lenses for Myopia Control. *Optometry and Vision Science.* 2019;96:556–67.
210. Cho P, Cheung SW. Retardation of Myopia in Orthokeratology (ROMIO) Study: A 2-Year Randomized Clinical Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:7077–85.
211. Lam CSY, Tang WC, Tse DYY, Lee RPK, Chun RKM, Hasegawa K, et al. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:363–8.
212. Li X, Huang Y, Yin Z, Liu C, Zhang S, Yang A, et al. Myopia Control Efficacy of Spectacle Lenses With Aspherical Lenslets: Results of a 3-Year Follow-Up Study. *Am J Ophthalmol.* 2023;253:160–8.
213. Chamberlain P, Bradley A, Arumugam B, Hammond D, McNally J, Logan NS, et al. Long-term Effect of Dual-focus Contact Lenses on Myopia Progression in Children: A 6-year Multicenter Clinical Trial. *Optom Vis Sci.* 2022;99:204–12.
214. Gurnani B, Kaur K. Contact Lens–Related Complications. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 11, 2023.
215. Kam KW, Yung W, Li GKH, Chen LJ, Young AL. Infectious keratitis and orthokeratology lens use: a systematic review. *Infection.* 2017;45:727–35.
216. Cao K, Tian L, Ma DL, et al. Daily Low-Level Red Light for Spherical Equivalent Error and Axial Length in Children With Myopia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2024;142(6):560-567.
217. Mori K, Torii H, Hara Y, et al. Effect of Violet Light-Transmitting Eyeglasses on Axial Elongation in Myopic Children: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2021;10(22):5462.
218. Hua WJ, Jin JX, Wu XY, Yang JW, Jiang X, Gao GP, et al. Elevated light levels in schools have a protective effect on myopia. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2015;35:252–62.
219. Read SA, Pieterse EC, Alonso-Caneiro D, et al. Daily morning light therapy is associated with an increase in choroidal thickness in healthy young adults. *Sci Rep.* 2018;8(1):8200.
220. Muralidharan AR, Lança C, Biswas S, Barathi VA, Wan Yu Shermaine L, Seang-Mei S, et al. Light and myopia: from epidemiological studies to neurobiological mechanisms. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021;13:25158414211059250.
221. Lai L, Trier K, Cui DM. Role of 7-methylxanthine in myopia prevention and control: a mini-review. *Int J Ophthalmol.* 2023;16:969.
222. Pineles SL, Kraker RT, VanderVeen DK, Hutchinson AK, Galvin JA, Wilson LB, et al. Atropine for the Prevention of Myopia Progression in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2017;124:1857–66.
223. Wu PC, Chuang MN, Choi J, Chen H, Wu G, Ohno-Matsui K, et al. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye (Basingstoke).* 2019;33:3–13.
224. Chen AM, Cotter SA. The Amblyopia Treatment Studies: Implications for Clinical Practice. *Adv Ophthalmol Optom.* 2016;1:287–305.
225. Peinado GA, Merino Sanz P, Del Cerro Pérez I, Gómez de Liaño Sánchez P. Unilateral accommodation spasm: Case report and literature review. *Espasmo de acomodación unilateral: descripción de un caso y revisión de la literatura.* *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2019;94(6):285-287.
226. Ha A, Kim SJ, Shim SR, Kim YK, Jung JH. Efficacy and Safety of 8 Atropine Concentrations for Myopia Control in Children: A Network Meta-Analysis. *Ophthalmology.* 2022;129:322–33.

227. Chuang MN, Fang PC, Wu PC. Stepwise low concentration atropine for myopic control: a 10-year cohort study. *Sci Rep.* 2021;11:17344.
228. Raviola E, Wiesel TN. An animal model of myopia. *N Engl J Med.* 1985;312:1609–15.
229. Schaeffel F, Troilo D, Wallman J, Howland HC. Developing eyes that lack accommodation grow to compensate for imposed defocus. *Vis Neurosci.* 1990;4:177–83.
230. McBrien NA, Moghaddam H O, Reeder AP. Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a nonaccommodative mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:205–15.
231. Fischer AJ, Miethke P, Morgan IG, Stell WK. Cholinergic amacrine cells are not required for the progression and atropine-mediated suppression of form-deprivation myopia. *Brain Res.* 1998;794:48–60.
232. Marzani D, Wallman J. Growth of the two layers of the chick sclera is modulated reciprocally by visual conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:1726–39.
233. Nickla DL, Zhu X, Wallman J. Effects of muscarinic agents on chick choroids in intact eyes and eyecups: evidence for a muscarinic mechanism in choroidal thinning. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33:245–56.
234. Fuchsjaeger-Mayrl G, Malec M, Amoako-Mensah T, Kolodjaschna J, Schmetterer L. Changes in choroidal blood flow during light/dark transitions are not altered by atropine or propranolol in healthy subjects. *Vision Res.* 2003;43:2185–90.
235. Lind GJ, Chew S, Marzani D, Wallman J. Muscarinic acetylcholine receptor antagonists inhibit chick scleral chondrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2217–31.
236. Seko Y, Tanaka Y, Tokoro T. Apomorphine inhibits the growth-stimulating effect of retinal pigment epithelium on scleral cells in vitro. *Cell Biochem Funct.* 1997;15(3):191–196.
237. Barathi VA, Chaurasia SS, Poidinger M, Koh SK, Tian D, Ho C, et al. Involvement of GABA transporters in atropine-treated myopic retina as revealed by iTRAQ quantitative proteomics. *J Proteome Res.* 2014;13:4647–58.
238. Schmid KL, Strasberg G, Rayner CL, Hartfield PJ. The effects and interactions of GABAergic and dopaminergic agents in the prevention of form deprivation myopia by brief periods of normal vision. *Exp Eye Res.* 2013;110:88–95.
239. Schwahn HN, Kaymak H, Schaeffel F. Effects of atropine on refractive development, dopamine release, and slow retinal potentials in the chick. *Vis Neurosci.* 2000;17:165–76.
240. Qu J, Zhou X, Xie R, Zhang L, Hu D, Li H, et al. The presence of m1 to m5 receptors in human sclera: evidence of the sclera as a potential site of action for muscarinic receptor antagonists. *Curr Eye Res.* 2006;31:587–97.
241. Lind GJ, Chew S, Marzani D, Wallman J. Muscarinic acetylcholine receptor antagonists inhibit chick scleral chondrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:2217–31.
242. Muriene BJ, Jefferys JL, Quigley HA, Nguyen TD. The effects of glycosaminoglycan degradation on the mechanical behavior of the posterior porcine sclera. *Acta Biomater.* 2014;12:195.
243. Barathi VA, Beuerman RW. Molecular mechanisms of muscarinic receptors in mouse scleral fibroblasts: Prior to and after induction of experimental myopia with atropine treatment. *Mol Vis.* 2011;17:680.
244. Horn D, Salzano AD, Jenewein EC, Weise KK, Schaeffel F, Mathis U, et al. Topical review: Potential mechanisms of atropine for myopia control. *Optometry and Vision Science.* 2025. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000002249>.
245. Bedrossian RH. The Effect of Atropine on Myopia. *Ophthalmology.* 1979;86:713–7.
246. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, et al. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia. *Ophthalmology.* 2006;113:2285–91.

247. Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, Lingham A, Fong A, et al. Atropine for the treatment of childhood Myopia: Safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*. 2012;119:347–54.
248. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology*. 2019;126:113–24.
249. Li Y, Yip M, Ning Y, Chung J, Toh A, Leow C, et al. Topical Atropine for Childhood Myopia Control: The Atropine Treatment Long-Term Assessment Study. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142:15–23.
250. Tong L, Huang XL, Koh ALT, Zhang X, Tan DTH, Chua WH. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology*. 2009;116:572–9.
251. Chia A, Chua WH, Wen L, Fong A, Goon YY, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol*. 2014;157.
252. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2 Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology*. 2016;123:391–9.
253. Yam JC, Li FF, Zhang X, Tang SM, Yip BHK, Kam KW, et al. Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 2 Report. *Ophthalmology*. 2020;127:910–9.
254. Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, Wang YM, Tang SM, Li FF, et al. Three-Year Clinical Trial of Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Continued Versus Washout: Phase 3 Report. *Ophthalmology*. 2022;129:308–21.
255. Zhang XJ, Zhang Y, Yip BHK, et al. Five-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Phase 4 Report. *Ophthalmology*. 2024;131(9):1011-1020.
256. Zadnik K, Schulman E, Flitcroft I, Fogt JS, Blumenfeld LC, Fong TM, et al. Efficacy and Safety of 0.01% and 0.02% Atropine for the Treatment of Pediatric Myopia Progression over 3 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141:990–9.
257. Loughman J, Kobia-Acquah E, Lingham G, Butler J, Loskutova E, Mackey DA, et al. Myopia outcome study of atropine in children: Two-year result of daily 0.01% atropine in a European population. *Acta Ophthalmol*. 2023; August:1–12.
258. Loughman J, Lingham G, Nkansah EK, Kobia-Acquah E, Flitcroft DI. Efficacy and Safety of Different Atropine Regimens for the Treatment of Myopia in Children: Three-Year Results of the MOSAIC Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2025;143.
259. Repka MX, Weise KK, Chandler DL, Wu R, Melia BM, Manny RE, et al. Low-Dose 0.01% Atropine Eye Drops vs Placebo for Myopia Control: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141:756–65.
260. Sze S, Lee Y, Lingham G, Mforsi MB, Sanfilippo PG, Franzco AK, et al. Low-concentration atropine eyedrops for myopia control in a multi-racial cohort of Australian children: A randomised clinical trial. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2022. <https://doi.org/10.1111/ceo.14148>.
261. Lee SSY, Nilagiri VK, Lingham G, Blaszkowska M, Sanfilippo PG, Franchina M, et al. Myopia progression following 0.01% atropine cessation in Australian children: Findings from the Western Australia – Atropine for the Treatment of Myopia (WA-ATOM) study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2024;52:507–15.
262. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29:144–68.

263. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, et al. Moving the retina: Choroidal modulation of refractive state. *Vision Res.* 1995;35:37–50.
264. Zhou X, Zhang S, Zhang G, Chen Y, Lei Y, Xiang J, et al. Increased Choroidal Blood Perfusion Can Inhibit Form Deprivation Myopia in Guinea Pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61:25.
265. Zhou X, Zhang S, Yang F, Yang Y, Huang Q, Huang C, et al. Decreased Choroidal Blood Perfusion Induces Myopia in Guinea Pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62:30.
266. Lu F, Zhou X, Jiang L, Fu Y, Lai X, Xie R, et al. Axial myopia induced by hyperopic defocus in guinea pigs: A detailed assessment on susceptibility and recovery. *Exp Eye Res.* 2009;89:101–8.
267. Fitzgerald MEC, Wildsoet CF, Reiner A. Temporal relationship of choroidal blood flow and thickness changes during recovery from form deprivation myopia in chicks. *Exp Eye Res.* 2002;74:561–70.
268. Zhang JM, Wu JF, Chen JH, Wang L, Lu TL, Sun W, et al. Macular Choroidal Thickness in Children: The Shandong Children Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:7646–52.
269. Tan CSH, Cheong KX, Lim LW, Li KZ. Topographic variation of choroidal and retinal thicknesses at the macula in healthy adults. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:339–44.
270. Ye L, Shi Y, Yin Y, Li S, He J, Zhu J, et al. Effects of atropine treatment on choroidal thickness in myopic children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61:1–10.
271. Yam JC, Jiang Y, Lee J, Li S, Zhang Y, Sun W, et al. The Association of Choroidal Thickening by Atropine With Treatment Effects for Myopia: Two-Year Clinical Trial of the Low-concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study. *Am J Ophthalmol.* 2022;237:130–8.
272. Yang Y, Wei L, Wang B, Zheng W, Zhou Y, T Sherwin CM, et al. Effects of atropine on choroidal thickness in myopic children: a meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024;15:1440180.
273. Zhang Z, Zhou Y, Xie Z, Chen T, Gu Y, Lu S, et al. The effect of topical atropine on the choroidal thickness of healthy children. *Scientific Reports* 2016 6:1. 2016;6:1–8.
274. Li W, Jiang R, Zhu Y, Zhou J, Cui C. Effect of 0.01% atropine eye drops on choroidal thickness in myopic children. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43:862–8.
275. Wu J, Gong H, Li H, Liang J, Zhang X, Yang H, et al. Changes in choroidal thickness in myopic children with 0.01% atropine: Evidence from a 12-month follow-up. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023;42.
276. Jiang Y, Zhang Z, Wu Z, Sun S, Fu Y, Ke B. Change and Recovery of Choroid Thickness after Short-term Application of 1% Atropine Gel and Its Influencing Factors in 6-7-year-old Children. *Curr Eye Res.* 2021;46:1171–7.
277. Hansen NC, Hvid-Hansen A, Bek T, Møller F, Jacobsen N, Kessel L. The Macular Choroidal Thickness in Danish Children with Myopia After Two-Year Low-Dose Atropine and One-Year Wash-Out: A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. 2024;13:3111–22.
278. Kobia-Acquah E, Lingham G, Flitcroft DI, Loughman J. Two-year changes of macular choroidal thickness in response to 0.01% atropine eye drops: Results from the myopia outcome study of atropine in children (MOSAIC) clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2024. <https://doi.org/10.1111/AOS.17429>.
279. Li Z, Wang W, Liu R, Wang D, Zhang J, Xiao O, et al. Choroidal thickness predicts progression of myopic maculopathy in high myopes: a 2-year longitudinal study. *Br J Ophthalmol.* 2021;105:1744–50.
280. Park UC, Lee EK, Kim BH, Oh BL. Decreased choroidal and scleral thicknesses in highly myopic eyes with posterior staphyloma. *Sci Rep.* 2021;11.

281. Sun H, Bu F, Xin X, Yan J. Incidence of Adverse Events Induced by Atropine in Myopic Children: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2023;63:1377–86.
282. Gong Q, Janowski M, Luo M, Wei H, Chen B, Yang G, et al. Efficacy and Adverse Effects of Atropine in Childhood Myopia: A Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:624–30.
283. Nickla DL, Zhu X, Wallman J. Effects of muscarinic agents on chick choroids in intact eyes and eyecups: evidence for a muscarinic mechanism in choroidal thinning. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2013;33:245–56.
284. Qu J, Zhou X, Xie R, Zhang L, Hu D, Li H, et al. The presence of m1 to m5 receptors in human sclera: evidence of the sclera as a potential site of action for muscarinic receptor antagonists. *Curr Eye Res*. 2006;31:587–97.
285. Azuara-Blanco A, Logan N, Strang N, Saunders K, Allen PM, Weir R, et al. Low-dose (0.01%) atropine eye-drops to reduce progression of myopia in children: a multicentre placebo-controlled randomised trial in the UK (CHAMP-UK)—study protocol. *British Journal of Ophthalmology*. 2020;104:950–5.
286. Rosner, B. *Fundamentals of Biostatistics*. 2010. 7th Edition, Brooks Cole, Salt Lake City, Utah, 303.
287. Roth-Cline M, Nelson RM. Parental Permission and Child Assent in Research on Children. *Yale J Biol Med*. 2013;86:291.
288. Morgan IG, Iribarren R, Fotouhi A, Grzybowski A. Cycloplegic refraction is the gold standard for epidemiological studies. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:581–5.
289. Wicklein R, Yam C, Noll C, Aly L, Banze N, Romahn EF, et al. The OSCAR-MP Consensus Criteria for Quality Assessment of Retinal Optical Coherence Tomography Angiography. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10.
290. Armstrong RA, Davies LN, Dunne MCM, Gilmartin B. Statistical guidelines for clinical studies of human vision. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2011;31:123–36.
291. Armstrong RA. Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2013;33:7–14.
292. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2 Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology*. 2016;123:391–9.
293. Clark TY, Clark RA. Atropine 0.01% Eyedrops Significantly Reduce the Progression of Childhood Myopia. <https://home.liebertpub.com/jop>. 2015;31:541–5.
294. Sacchi M, Serafino M, Villani E, Tagliabue E, Luccarelli S, Bonsignore F, et al. Efficacy of atropine 0.01% for the treatment of childhood myopia in European patients. *Acta Ophthalmol*. 2019;97:e1136–40.
295. Moriche-Carretero M, Revilla-Amores R, Diaz-Valle D, Morales-Fernández L, Gomez-de-Liaño R. Myopia progression and axial elongation in Spanish children: Efficacy of atropine 0.01% eye-drops. *J Fr Ophtalmol*. 2021;44:1499–504.
296. Diaz-Llopis M, Pinazo-Durán MD. Superdiluted atropine at 0.01% reduces progression in children and adolescents. A 5 year study of safety and effectiveness. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2018;93:182–5.
297. Di Meglio M, Giunta P, Rechichi M, Trofa A, Galantuomo G, Galantuomo N, et al. Treatment of progressive myopia with 0.01% Atropine in children and adolescents: an Italian 4-year follow-up study. *Clin Ter*. 2024;175:265–70.
298. Gan J, Li S-M, Wu S, Cao K, Ma D, He X, et al. Varying Dose of Atropine in Slowing Myopia Progression in Children Over Different Follow-Up Periods by Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8.
299. Wang M, Cui C, Yu SA, Liang LL, Ma JX, Fu AC. Effect of 0.02% and 0.01% atropine on ocular biometrics: A two-year clinical trial. *Front Pediatr*. 2023;11 January.
300. Ho MC, Hsieh YT, Shen E, Hsu WC, Cheng HC. Short-term refractive and ocular parameter changes after topical atropine. *Taiwan J Ophthalmol*. 2019;10:111–5.

301. Lee CY, Sun CC, Lin YF, Lin KK. Effects of topical atropine on intraocular pressure and myopia progression: a prospective comparative study. *BMC Ophthalmol.* 2016;16.
302. Wu TEJ, Yang CC, Chen HS. Does atropine use increase intraocular pressure in myopic children? *Optometry and Vision Science.* 2012;89.
303. Bukhari J, Wei SF, Li SM, An WZ, Du JL, Liang XT, et al. Effect of 0.01% atropine eyedrops on intraocular pressure in schoolchildren: a randomized clinical trial. *Int J Ophthalmol.* 2022;15:1431.
304. Chan LW, Hsieh YT, Hsu WC, Cheng HC, Shen EP. Optic Disc Parameters of Myopic Children with Atropine Treatment. *Curr Eye Res.* 2017;42:1614–9.
305. Yu TC, Wu TE, Wang YS, Cheng SF, Liou SW. A STROBE-compliant case-control study: Effects of cumulative doses of topical atropine on intraocular pressure and myopia progression. *Medicine.* 2020;99:E22745.
306. Lee YR, Hwang J, Kim JS. Increase of Intraocular Pressure after Application of 0.125% Atropine Eye Drops in Children Using Ortho-K Contact Lenses. *Case Rep Ophthalmol.* 2024;15:292–7.
307. Cyphers B, Huang J, Walline JJ. Symptoms and ocular findings associated with administration of 0.01% atropine in young adults. *Clin Exp Optom.* 2023;106:311–21.
308. Li FF, Kam KW, Zhang Y, Tang SM, Young AL, Chen LJ, et al. Differential Effects on Ocular Biometrics by 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine: Low-Concentration Atropine for Myopia Progression Study. *Ophthalmology.* 2020;127:1603–11.
309. Kobia-Acquah E, Flitcroft DI, Lingham G, Paudel N, Loughman J. Choroidal Thickness Profiles and Associated Factors in Myopic Children. *Optom Vis Sci.* 2023;100:57–66.
310. Deng J, Li X, Jin J, Zhang B, Zhu J, Zou H, et al. Distribution Pattern of Choroidal Thickness at the Posterior Pole in Chinese Children With Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:1577–86.
311. Meng QY, Miao ZQ, Liang ST, Wu X, Wang LJ, Zhao MW, et al. Choroidal thickness, myopia, and myopia control interventions in children: a Meta-analysis and systemic review. *Int J Ophthalmol.* 2023;16 3:453–64.
312. Li Y, Wong D, Sreng S, Chung J, Toh A, Yuan H, et al. Effect of childhood atropine treatment on adult choroidal thickness using sequential deep learning-enabled segmentation. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology.* 2024;13:100107.
313. Hao Q, Zhao Q. Changes in subfoveal choroidal thickness in myopic children with 0.01% atropine, orthokeratology, or their combination. *Int Ophthalmol.* 2021;41:2963–71.
314. Kothari M, Jain R, Khadse N, Rathod V, Mutha S. Allergic reactions to atropine eye drops for retardation of progressive myopia in children. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66:1446–50.
315. Loughman J, Lingham G, Nkansah EK, Kobia-Acquah E, Flitcroft DI. Efficacy and Safety of Different Atropine Regimens for the Treatment of Myopia in Children: Three-Year Results of the MOSAIC Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2025;143(2):134-144.
316. Luo Y, Yin Z, Zhang J, Wang W, Huang Y, Li X, et al. Differential Impact of 0.01% and 0.05% Atropine Eyedrops on Ocular Surface in Young Adults. *Transl Vis Sci Technol.* 2024;13:22.
317. Joachimsen L, Farassat N, Bleul T, Böhringer D, Lagrèze WA, Reich M. Side effects of topical atropine 0.05% compared to 0.01% for myopia control in German school children: a pilot study. *Int Ophthalmol.* 2021;41(6):2001-2008. doi:10.1007/s10792-021-01755-8.
318. Medghalchi A, Behboudi H, Akbari M, Moghadam RS, Kazemnejad E, Sabnan S. The Preventive Role of Atropine Eye Drops on Myopia Progression: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2023;14:45.

319. Wasserman BN, Massenzio E, Lee K, Plager DA. Systolic hypertension as side effect of topical low dose atropine drops. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2024;33:102004.
320. Luo Y, Yin Z, Zhang J, Cui Z, Huang Y, Li X, et al. Differential impact of 0.01% and 0.05% atropine eye drops on visual performance in young adults. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2025. <https://doi.org/10.1111/OPO.13471>.
321. Zhang X, Zhou X, Qu X. Association between COL1A1 polymorphisms and high myopia: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:5862.
322. Gong B, Qu C, Huang XF, Ye ZM, Zhang DD, Shi Y, et al. Genetic association of COL1A1 polymorphisms with high myopia in Asian population: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2016;9:1187.
323. Jin GM, Zhao XJ, Chen AM, Chen YX, Li Q. Association of COL1A1 polymorphism with high myopia: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2016;9:604.
324. Zhang D, Shi Y, Gong B, He F, Lu F, Lin H, et al. An association study of the COL1A1 gene and high myopia in a Han Chinese population. *Mol Vis.* 2011;17:3379.
325. An G, Zhang M, Gao W, Yang F, Li L, Xu Y, et al. Association of a COL1A1 gene haplotype with pathologic myopia in a Northern Chinese Han population. *Exp Eye Res.* 2025;250:110151.
326. Pärssinen O, Kauppinen M, Viljanen A. The progression of myopia from its onset at age 8-12 to adulthood and the influence of heredity and external factors on myopic progression. A 23-year follow-up study. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:730–9.
327. Loh KL, Lu Q, Tan D, Chia A. Risk factors for progressive myopia in the atropine therapy for myopia study. *Am J Ophthalmol.* 2015;159:945–9.
328. Usmani E, Mopt SC, Onn W, Mphil C, Taranath D. Real-world outcomes of low-dose atropine therapy on myopia progression in an Australian cohort during the COVID-19 pandemic. 2023. <https://doi.org/10.1111/ceo.14289>.
329. Saxena R, Gupta V, Thakur H, Dhiman R, Velpandian T, Phuljhele S, et al. Atropine (0.05%) for rapid progressive childhood myopia (ARM study). *Indian J Ophthalmol.* 2024. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_1526_24.
330. Li FF, Zhang Y, Zhang X, Yip BHK, Tang SM, Kam KW, et al. Age Effect on Treatment Responses to 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine: Low-Concentration Atropine for Myopia Progression Study. *Ophthalmology.* 2021;128:1180–7.
331. Weise KK, Repka MX, Zhu Y, Manny RE, Raghuram A, Chandler DL, et al. Baseline factors associated with myopia progression and axial elongation over 30 months in children 5 to 12 years of age. *Optom Vis Sci.* 2024;101:619–26.
332. Chaurasia S, Negi S, Kumar A, et al. Efficacy of 0.01% low dose atropine and its correlation with various factors in myopia control in the Indian population. *Sci Rep.* 2022;12(1):7113.
333. Rajavi Z, Kheiri B, Sheibani K, Sabbaghi H. Myopia Controlling using Low Dose Atropine Eye Drop. *J Curr Ophthalmol.* 2024;36:82.

PUBLIKACIJŲ, KURIOSE SKELBIAMI SVARBIAUSI TYRIMŲ REZULTATAI, SĄRAŠAS

Mokslinių straipsnių, kuriuose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai, sąrašas

1. **Simonavičiūtė, D.**, Gelžinis, A., Kapitanovaitė, L., Grzybowski, A., & Žemaitienė, R.. (2024). Myopia Control in Caucasian Children with 0.01% Atropine Eye Drops: 1–Year Follow–Up Study. *Medicina*, 60(7), 1–8. <https://doi.org/10.3390/medicina60071022> [S1] [M.kr.: M001] [Citav. rodiklis: 2.4, bendr. cit. rod.: 3.324, kvartilis: Q1 (2023. InCites JCR SCIE)]
2. **Simonavičiūtė, D.**, Grzybowski, A., Gelžinis, A., & Žemaitienė, R.. (2024). Efficacy and Safety of 0.03% Atropine Eye Drops in Controlling Myopia Progression: A One–Year Prospective Clinical Study. *Journal of Clinical Medicine*, 13(11), 1–10. <https://doi.org/10.3390/jcm13113218> [S1] [M.kr.: M001] [Citav. rodiklis: 3, bendr. cit. rod.: 3.324, kvartilis: Q1 (2023. InCites JCR SCIE)]

Mokslinių konferencijų, kuriuose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai, sąrašas

1. **Simonavičiūtė, D.**, Gelžinis, A., Grzybowski, A., & Žemaitienė, R.. (2025). Choroidal thickness in myopic children: one-year follow-up study with 0.01% atropine eye drops. *Acta Ophthalmologica : Abstracts from the 2024 European Association for Vision and Eye Research Congress*, 3-5 November 2024, Valencia, 103(Suppl. 284), 1–1. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/aos.17161> [T1a] [M.kr.: M001] [Citav. rodiklis: 3, bendr. cit. rod.: 2.425, kvartilis: Q1 (2023. InCites JCR SCIE)]
2. **Simonavičiūtė, D.**, Gelžinis, A., & Žemaitienė, R.. (2024). Associations of choroidal thickness with degree of myopia and ocular axial length. *International Health Sciences Conference for All (IHSC for All) “Precision Medicine” : Abstract Book 2024* : [March 25–26, 2024, Kaunas] Edited by Ignas Lapeikis, Livija Petrokaitė, 468–469. <https://smd.lt/uploads/publications/IHSCforAll2024.pdf> [T1e] [M.kr.: M001]
3. **Simonavičiūtė, D.**, Gelžinis, A., & Žemaitienė, R.. (2024). Tolerability and effect of 0.01% atropine eye drops on ocular biometric parameters. *International Health Sciences Conference for All (IHSC for All) “Precision Medicine” : Abstract Book 2024* : [March 25–26, 2024, Kaunas] Edited by Ignas Lapeikis, Livija Petrokaitė, 500–502. <https://smd.lt/uploads/publications/IHSCforAll2024.pdf> [T1e] [M.kr.: M001]

4. **Simonavičiūtė, D.,** Gelžinis, A., Žemaitienė, R., & Grzybowski, A. (2023). The effects of topical 0.01% atropine on ocular biometrics over 1 year follow-up. Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE) 2023 : 15–17 June, 2023, Prague, Czech Republic : Abstract E–Book, 164–164. <https://www.professionalabstracts.com/soe2023/eBook/#2> [T2] [M.kr.: M001]
5. **Simonavičiūtė, D.,** Gelžinis, A., & Žemaitienė, R.. (2022). The Effects on ocular biometrics by 0.01% atropine eye drops over 6 months. Forum Ophthalmologicum Balticum 2022 – FOB2022: Baltic Ophthalmology Conference : Abstract Book : August 19–20, 2022, Tartu, Estonia Estonian Society of Ophthalmology. Tartu : Estonian Society of Ophthalmology, 2022., 41–41. <https://hdl.handle.net/20.500.12512/115632> [T2] [M.kr.: M001]

PRIEDAI

Priedas 1

Tiriamųjų anketinė apklausa

Sveiki,

Atliekame tyrimą ir prašysime su Jūsų pagalba, išklausius vaiko nuomone, atsakyti į pateiktus klausimus. Jūsų atsakymų pagalba bus siekiama nustatyti Jūsų vaiko gyvenimos ypatumus bei regos sutrikimus ir nusiskundimus akių diskomfortu. Atsakymai konfidencialūs, jie bus naudojami apibendrinti. Maloniai prašome užpildyti šią anketą. Ačiū.

Jūsų vaiko vardas, pavardė.....

Jūsų vaiko ID (suteikia tyrėjas).....

Gyvenimos ypatumų anketa

1. Jūsų vaiko amžius?
2. Vaiko amžius, kada pirmą kartą buvo nustatyta trumparegystė?
3. Vaiko ūgis?
4. Vaiko svoris?
5. Vaiko **tėvų** trumparegystė:
 - a) **Mama** – ar Jums reikalingi akiniai tolumui? (pasirinkti taip arba ne)
 - i. Taip
 - ii. Ne
 - b) **Tėtis** – ar Jums reikalingi akiniai tolumui? (pasirinkti taip arba ne)
 - i. Taip
 - ii. Ne
6. Kiek vidutiniškai **valandų per dieną** vaikas praleidžia mokykloje?
7. Kiek vidutiniškai **valandų** vaikas praleidžia **ruošdamas namų darbus**:
 - **Darbo dieną?**
 - **Savaitgalio dieną?**
8. Kiek vidutiniškai **valandų** vaikas praleidžia **skaitydamas knygas**:
 - **Darbo dieną?**
 - **Savaitgalio dieną?**

9. Kiek vidutiniškai **valandų** vaikas praleidžia su **telefonu**:
- Darbo dieną?
 - Savaitgalio dieną?
10. Kiek vidutiniškai **valandų** vaikas praleidžia prie **kompiuterio ir/ar planšetinio kompiuterio**?
- Darbo dieną?
 - Savaitgalio dieną?
11. Kiek vidutiniškai **valandų** vaikas praleidžia **žiūrėdamas televizorių**?
- Darbo dieną?
 - Savaitgalio dieną?
12. Kiek vidutiniškai **valandų per darbo dieną** vaikas praleidžia būdamas lauke?
- Pavasarį – vasarą
 - Rudenį – žiemą
13. Kiek vidutiniškai **valandų savaitgalio dieną** vaikas praleidžia būdamas lauke?
- Pavasarį – vasarą
 - Rudenį – žiemą
14. Ar ruošdamas namų darbus ar užsiimdamas kita veikla, kai reikalingas **intensyvus žiūrėjimas iš arti**, vaikas daro **pertraukas**, kurių metu **pažiūri į tolį ar pro langą, išeina pasivaikščioti**?
- a. Taip
 - b. Ne
15. Ar vaikas **miega** visiškoje tamsoje?
- a. Taip
 - b. Ne
16. Kiek vidutiniškai **valandų per parą** vaikas **miegas**?

Skundų dėl akių diskomforto anketa (apveskite tinkamą atsakymą)

1. Ar būna, kad Jūsų vaikas skundžiasi svetimkūnio (pvz., smėlio, žvyro) jausmu akyse?
 - a. Taip
 - b. Ne
 - c. Kartais
2. Ar būna, kad Jūsų vaikas skundžiasi akių perštėjimu/degimo pojūčiu?
 - a. Taip
 - b. Ne
 - c. Kartais
3. Ar Jūsų vaiko akys ašaroja?
 - a. Taip
 - b. Ne
 - c. Kartais
4. Ar Jūsų vaikas skundžiasi akių niežuliu?
 - a. Taip
 - b. Ne
 - c. Kartais
5. Ar Jūsų vaikas skundžiasi akių nuovargiu?
 - a. Taip
 - b. Ne
 - c. Kartais
6. Ar Jūsų vaikas skundžiasi akių sausumu?
 - a. Taip
 - b. Ne
 - c. Kartais
7. Ar su nešiojama optine korekcija (akiniiais ar kontaktiniais lęšiais) Jūsų vaikas skundžiasi, kad mato susiliejusį, neryškų vaizdą?
 - a. Taip
 - b. Ne
 - c. Kartais
8. Ar Jūsų vaikas skundžiasi, kad su nešiojama optine korekcija (akiniiais ar kontaktiniais lęšiais) sunku matyti dienos šviesoje?
 - a. Taip
 - b. Ne
 - c. Kartais
9. Ar Jūsų vaikas skundžiasi, kad su nešiojama optine korekcija (akiniiais ar kontaktiniais lęšiais) sunku matyti tamsoje?
 - a. Taip
 - b. Ne
 - c. Kartais
10. Ar Jūsų vaikas skundžiasi, kad mato aureoles/ratilus aplink šviesos šaltinį?
 - a. Taip
 - b. Ne
 - c. Kartais

Biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti tyrimą

Dokumentas pasirašytas el. parašu.
Pasirašiusios šalys:

GINTAUTAS GUMBREVIČIUS
Data: 2021-03-16 08:21:01 GMT+2



KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, A. Mickevičiaus g. 9, LT 44307 Kaunas, tel. (+370) 37 32 68 89; el. paštas: kaunorbtek@ismuni.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMĄ

2021-03-15 Nr. BE-2-18

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: „Trumparegystės progresavimo sąsajos su funkciniais ir morfologiniais akies parametrais, genetiniais žymenimis bei mažos koncentracijos atropino akių lašais“	
Protokolo Nr.:	1
Data:	2021-02-15
Versija:	3
Asmens informavimo forma	Versija 3, data: 2021-02-15 (Tėvams ar globėjams) Versija 2a, data: 2020-12-17 (Tėvams, dėl genetinio trumparegių vaikų ištirimo) Versija 2b, data: 2020-12-17 (Tėvams, dėl genetinio sveikų vaikų ištirimo) Versija 2b, data: 2020-12-17 (6-8 metų vaikams) Versija 2a, data: 2020-12-17 (8-12 metų vaikams)
Pagrindinis tyrėjas:	prof. dr. Reda Žemaitienė
Biomedicininio tyrimo vieta:	Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė, Kauno Klinikos,
Ištaigos pavadinimas:	Akių ligų klinika
Adresas:	Eivenių g. 2, LT - 50161

Išvada:

Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio, įvykusio 2021 m. kovo mėn. 2 d. (protokolo Nr. 2021-BE10-0003) sprendimu pritarta biomedicininio tyrimo vykdymui.

Mokslinio eksperimento vykdytojai įsipareigoja: (1) nedelsiant informuoti Kauno Regioninį biomedicininų Tyrimų Etikos komitetą apie visus nenumatytus atvejus, susijusius su studijos vykdymu, (2) iki sausio 15 dienos – pateikti metinį studijos vykdymo apibendrinimą bei, (3) per mėnesį po studijos užbaigimo, pateikti galutinį pranešimą apie eksperimentą.

Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius	Klinikinė farmakologija	Taip
2.	Prof. dr. Kęstutis Petrikonis	Neurologija	Taip
3.	Dr. Saulius Raugėlė	Chirurgija	Taip
4.	Dr. Lina Jankauskaitė	Pediatrija	Ne
5.	Prof. dr. Džilda Veličienė	Endokrinologija	Taip
6.	Doc. dr. Eimantas Pečiūš	Visuomenės sveikata	Taip
7.	Aušra Degutytė	Visuomenės sveikata	Taip
8.	Dr. Žydrūnė Luneckaitė	Visuomenės sveikata	Taip
9.	Viktorija Bučinskaitė	Teisė	Taip

Kauno regioninis biomedicininų tyrimų etikos komitetas dirba vadovaudamasis etikos principais nustatytais biomedicininų tyrimų Etikos įstatyme, Helsinkio deklaracijoje, vaistų tyrinėjimo Geros klinikinės praktikos taisyklėmis.

Kauno RBTEK pirmininkas



Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius

CURRICULUM VITAE

Name, Surname: Dovilė Simonavičiūtė

Address: Department of Ophthalmology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, Eivenių 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania

E-mail: dovile.simonaviciute@stud.lsmu.lt

Education:

2020–2025 Lithuanian University of Health Sciences, Department of Ophthalmology, doctoral studies, Kaunas (Lithuania)

2017–2020 Lithuanian University of Health Sciences, Department of Ophthalmology, residency of ophthalmology and professional qualification of ophthalmologist, Kaunas (Lithuania)

2011–2017 Lithuanian University of Health Sciences Medical Academy, Master's degree in medicine and professional qualification of medical doctor, Kaunas (Lithuania)

Work experience:

2020–till now Ophthalmologist, Department of Ophthalmology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos

2017–2020 Resident doctor, Department of Ophthalmology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos

Membership at Professional Societies:

Lithuanian Ophthalmology Society

Kaunas Ophthalmology Club

European Society of Ophthalmology (SOE) – National lecturer 2024

PADĖKA

Esu labai dėkinga savo mokslinio darbo vadovei prof. dr. Redai Žemaitienei už suteiktą galimybę įgyvendinti šį mokslinį tyrimą. Dėkoju už vertingą pagalbą, išvalgius komentarus, kurie ženkliai prisidėjo prie darbo kokybės gerinimo, bei sklandų darbo organizavimą. Ačiū už Jūsų kantrybę, laiką bei dėmesį, skirtą man ir šiam darbui.

Nuoširdžiai dėkoju Vaikų akių ligų skyriaus vadovui doc. dr. Arvydui Gelžiniui už nuoširdų bendravimą ir supratingumą. Jūsų ramus žodis ir gebėjimas išklausti buvo labai reikšmingi šio darbo metu. Ačiū už Jūsų pagalbą planuojant ir įgyvendinant tyrimą, vertingus metodologinius patarimus ir idėjas siekiant geriausio rezultato.

Esu dėkinga prof. dr. Ingridai Janulevičienei už darbo recenzavimą ir profesionalias pastabas, kurios reikšmingai prisidėjo prie šio darbo tobulinimo. Taip pat dėkoju Neuromokslų instituto Oftalmologijos laboratorijos vadovei prof. dr. Rasai Liutkevičienei už sudarytas sąlygas siekiant įgyvendinti mokslinį tyrimą bei už vertingas išvalgas ir komentarus recenzuojant darbą. Esu labai dėkinga Neuromokslų instituto Oftalmologijos laboratorijos mokslo darbuotojoms, ypač Enrikai Pileckaitei, už bendradarbiavimą ir pagalbą atliekant genetinius tyrimus bei patarimus analizuojant genetinių tyrimų duomenis.

Dėkoju Vaikų akių ligų kolektyvui už draugišką atmosferą ir palaikymą. Esu dėkinga gydytojai Agnei Kručaitei už pagalbą genetinių ėminių surinkimo etape.

Galiausiai, iš visos širdies dėkoju savo šeimai ir artimiausiems draugams už išklausimą, rūpestį, kantrybę bei nuolatinį palaikymą ir skatinimą nuleisti rankų ir siekti užsibrėžtų tikslų.