

Omega 3, Omega 6 ve Multi-Vitamin Kompleksinin Oral Yolla Alınmasının Kuru Göz Parametreleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluating the Impact of Oral Omega 3, Omega 6 and Multivitamin Complex Treatment on Dry Eye Parameters

Pınar SULTAN,^a
Funda DİKKAYA,^a
Güzin İSKELELİ,^a
Cüyan DEMİRKESEN,^b
Övgü AYDIN^b

^aGöz Hastalıkları AD,
^bTıbbi Patoloji AD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 20.01.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 06.05.2014

Bu çalışma, Türk Oftalmoloji Demeği
46. Ulusal Kongresi (17-21 Kasım 2012,
Antalya)'nde sözel olarak bildirilmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Pınar SULTAN
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
orenc_pinar@yahoo.com

ÖZET Amaç: Multi-vitamin, omega 3 ve omega 6 yağ asitlerinden oluşan yumuşak kapsüllerin, kuru göz hastalarında kuru göz parametreleri üzerindeki etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu prospektif çalışmaya, 18 yaş üstü, kuru göz tanılı 30 kadın hastanın 60 gözü dâhil edildi. Grup 1 (deney grubu) koruyucu içermeyen suni gözyaşı damlasına ek olarak omega 3, omega 6 yağ asitleri ve multi-vitamin içeren yumuşak kapsül (HydroVIS) verilerek takip edilen 15 hastadan; Grup 2 (kontrol grubu) sadece koruyucu içermeyen suni gözyaşı damlası verilen 15 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların tedaviden önce ve tedavinin üçüncü ayında gözyaşı ve oküler yüzey incelemeleri Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Oxford evrelemesi, gözyaşı ozmolaritesi ve impresyon sitolojisi ile yapıldı; semptomları Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI) ile takip edildi. **Bulgular:** Grup 1 ve grup 2'de tedavi öncesi ve sonrasındaki ortalama Schirmer testi değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,203, p=0,823). Grup 1'de tedavi öncesi ve sonrası ortalama GKZ değerleri, Oxford evrelemesi, ozmolarite değerleri ve OSDI skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,001, p=0,008, p=0,042, p=0,01). Grup 2'de ise suni gözyaşı tedavisi öncesi ve sonrası ortalama GKZ değerleri, Oxford evrelemesi, ozmolarite değerleri ve OSDI skorları açısından anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p=0,206, p=0,157, p=0,647, p=0,27). İmpresyon sitolojisi evrelemesinde grup 1 ve grup 2'de tedavi öncesi ve sonrası evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=1,00, p=0,389). **Sonuç:** HydroVIS yumuşak kapsül, anti-inflamatuar omega 3 ve omega 6 yağ asidi, antioksidan C vitamini ve epitel yüzeyini düzenleyen A vitamini ile kuru göz hastalarında GKZ, Oxford evrelemesi, ozmolarite değeri ve OSDI skorunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kuru göz sendromları; tedavi; yağ asitleri, omega-3; yağ asitleri, omega-6; vitaminler

ABSTRACT Objective: To evaluate the effect of a supplement containing omega-3, omega 6 fatty acids and multivitamin complex on the dry eye parameters in dry eye patients. **Material and Methods:** This prospective clinical trial enrolled 60 eyes of 30 women patients above 18 years old with dry eye syndrome. Group 1 contained 15 patients using preservative free lubricant eye drop with supplemental omega 3, omega 6 fatty acids and multivitamin complex (HydroVIS) and group 2 contained 15 patients using only preservative free lubricant eye drops. Ocular surface and tear film were evaluated with parameters including Schirmer test, tear break up time (TBUT), Oxford classification, tear film osmolarity, impression cytology and symptoms were assessed with Ocular Surface Disease Index (OSDI) at baseline and 3 months after beginning of the treatment. **Results:** The differences between mean Schirmer test values before and after treatment were not statistically significant both in group 1 and group 2 (p=0.203, p=0.823 respectively). There were statistically significant differences for mean TBUT, Oxford score, tear film osmolarity value and OSDI score before and after treatment in group 1 (p=0.001, p=0.008, p=0.042, p=0.01 respectively). The differences were not statistically significant for mean TBUT, Oxford score, tear film osmolarity value and OSDI score before and after lubricant eye drop treatment in group 2 (p=0.206, p=0.157, p=0.647, p=0.27 respectively). There were no statistically significant differences for impression cytology grading before and after treatment both in group 1 and 2 (p=1.00, p=0.389 respectively). **Conclusion:** HydroVIS soft capsule which contains anti-inflammatory omega 3 and 6 fatty acids, antioxidant vitamin C and vitamin A regulating epithelial surface, has statistically significant effect on TBUT, Oxford score, osmolarity value and OSDI score in dry eye patients

Key Words: Dry eye syndromes; therapy; fatty acids, omega-3; fatty acids, omega-6; vitamins

Kuru göz, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok faktörlü bir hastalığıdır. Gözde rahatsızlık, görme bozukluğu gibi semptomlara ve gözyaşı filminde stabilite bozukluğu ile oküler yüzeyde hasara yol açar. Gözyaşı film tabakasında ozmolarite artışı ve oküler yüzey inflamasyonu kuru göze eşlik etmektedir. Buharlaştırma artışı ya da azalmış gözyaşı üretimi sonucu oluşan hiperozmolarite, kuru göz patogenezinin temelini oluşturmaktadır. Hiperozmolarite inflamatuvar kaskadı tetikleyerek ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımını artırarak yüzey epiteline zarar verir. Epitelyal hasar hücre apoptozu, goblet hücre kaybı, mukus üretiminde azalmaya neden olarak gözyaşı film tabakasının stabilizasyonunu bozmaktadır. İnflamasyonun kronik faza girmesiyle kornea duyarlılığı ve lakrimal bez sekresyonu azalmaktadır.¹

Kuru göz hastalığı ile ilgili belli başlı risk faktörleri; ileri yaş, kadın cinsiyeti, androjen hormonu eksikliği, bağ dokusu hastalığı, refraktif cerrahi öyküsü, A vitamini eksikliği, omega 3 ve omega 6 yağ asitlerinin yetersiz tüketilmesidir.²

Günümüzde kuru göz tedavi seçenekleri arasında suni gözyaşı damlaları ve jeller, otolog serum, punktum tıkaçı, kontakt lensler bulunmaktadır. Kuru göz patogenezinde inflamasyonun öneminin fark edilmesiyle antiinflamatuvar tedavinin kullanımını önem kazanmıştır.¹ Topikal kortikosteroidler, siklosporin ve tetrasiklin bu amaçla kullanılmaktadır. Ancak her tedavinin olumsuz yönleri de bulunmaktadır. Suni gözyaşı ve jeller kısa süreli etki sağlarken, topikal siklosporin A'nın etkinliği geç ortaya çıkmaktadır.³ Topikal kortikosteroidlerin glokom ve katarakt gibi oküler yan etkileri mevcuttur. Otolog serum kaynağının kan olması nedeniyle enfeksiyon riski taşırken; punktum tıkaçı kanalikül tıkanması yoluyla ikincil enfeksiyon riskinde artışa neden olabilmektedir.^{4,5}

Vücutta sentezlenmeyen ve dışarıdan alınması gereken besinler olan esansiyel yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkiyle kalp hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar ve artrit üzerindeki olumlu etkileri kanıtlanmıştır.⁶ Bunun üzerine yapılan birçok çalışmada esansiyel yağ asitlerinin, multi-vitamin ve antioksidanların sistemik kullanımının kuru göz semptom ve bulgularını iyileştirdiği gösterilmiştir.

Esansiyel yağ asitlerinin inflamasyonu azaltmalarının yanı sıra apoptozun azaltılması, lipit tabakası restorasyonu ve gözyaşı sekresyonunu artırması gibi etkileriyle de kuru göze etki yaptığı bilinmektedir.⁷⁻¹⁰

Çalışmamızın amacı; multi-vitamin ve omega 3 ve omega 6 yağ asitlerinden oluşan yumuşak kapsüllerin (HydroVIS) oral yolla alınmasının, kuru göz hastalarında Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Oxford evrelemesi, gözyaşı ozmolaritesi, impresyon sitolojisi ve Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI) üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif, tek kör, randomize, kontrollü olarak planladığımız çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak ve Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Oküler cerrahi geçiren, kontrol edilemeyen sistemik ve oküler inflamasyon ya da enfeksiyon belirtileri olan, koruyucu içermeyen suni gözyaşı damlası dışında göz damlası veya gözyaşı salınımını ve lipit metabolizmasını etkileyen sistemik ilaç kullanım öyküsü olan, yakın zamanda kontakt lens kullanan hastalar, gebe ve emzirenler çalışmaya dâhil edilmedi. Hastalar son üç ay içerisinde omega 3 ve omega 6 yağ asidi içeren yiyecekler açısından sorgulanarak benzer diyetle sahip hastalar çalışmaya alındı. Hastalardan mevcut diyetlerini korumaları istendi. Belirtilenlere uygun olan 18 yaş üstü, kuru göz çalışma grubunun kriterlerini karşılayan 30 kadın hastanın 60 gözü çalışmaya dâhil edildi.

Hastalar zarf sistemi ile deney (grup 1) ve kontrol (grup 2) grubu olarak ikiye ayrıldı. Grup 1 (deney grubu) topikal tedavilerine (koruyucu içermeyen suni gözyaşı damlası) ek olarak yumuşak kapsül verilerek takip edilen 15 hastayı içerirken; Grup 2 (kontrol grubu) sadece topikal tedavi verilen 15 hastadan oluşmaktaydı. Tüm hastalar polivinil alkol ve povidon içeren aynı tip koruyucusuz suni göz yaşı damlasını kullandılar. Hastaların yaş ortalaması deney grubunda 51,1±2,04, kontrol grubunda 54,01±2,16 idi.

Deney grubuna üç ay boyunca günde iki kez omega 3, omega 6 yağ asitleri ve multivitamin içeren yumuşak kapsül (HydroVIS; Science Based Health, Dr Fischer Vision, ABD) verildi. HydroVIS yumuşak kapsülün hastalara verdiğimiz günlük dozunda 85 mg omega 3 [balık yağından elde edilen 50 mg eikosapentenoik asit (EPA) 35 mg dokosaheksaenoik asit (DHA) olacak şekilde], 785 mg siyah üzüm çekirdeği yağı [%15 gama-linolenik asit (GLA), %12-15 alfa linolenik asit (ALA) olacak şekilde], 120 mg askorbik asit (C vitamini), 1040 IU A vitamini (retinil palmitat ve Morina karaciğer yağı), 6 IU E vitamini (alfa tokoferol), 6,3 mg B6 vitamini (piridoksal 5-fosfat), 20 mg magnezyum sülfat, %60 müsün içeren 50 mg müsün kompleksi, lesitin, jelatin, gliserin, su, balmumu, titanyum dioksit, limon yağı, karamel renklendiricisi içermekteydi.

Hastaların tedaviden önce ve tedavinin üçüncü ayında gözyaşı ve oküler yüzey incelemeleri Schirmer testi, GKZ, Oxford evrelemesi, gözyaşı ozmolaritesi ve impresyon sitolojisi ile yapılırken, semptomları OSDI ile takip edildi.

Schirmer testi topikal anestezi damla damlatılmadan, standart Schirmer test kağıdı korneadan uzak olacak şekilde alt fornixin 1/3 dışına yerleştirilerek yapıldı. Beş dakika sonunda kağıt kaldırıldı ve ıslanan miktar ölçülerek sonuç belirlendi. On milimetre altı patolojik kabul edildi.¹¹

GKZ ölçümü için floreseinli kağıt serum fizyolojik ile ıslatılarak, alt fornixe değdirildi. Hastadan üç kere göz kırpması ve daha sonra göz kırpmadan düz bakması istendi. Biyomikroskop ile kornea üzerindeki gözyaşı tabakası incelendi ve korneada floresein ile boyanmanın kaybolduğu siyah noktasal alanlar oluşana kadar geçen süre kaydedildi. Test üç kere tekrarlanarak ortalama süre belirlendi. On saniyenin altı patolojik kabul edildi.¹²

Oküler yüzey hasarını derecelendirmek için Oxford evrelemesi yapıldı. Kornea ve konjonktivadaki hasarın tespiti için; floreseinli kağıt serum fizyolojik ile ıslatılarak, alt fornixe değdirildi. Biyomikroskop ile kornea ve konjonktiva üzerindeki boyanma standart kartlarla karşılaştırılarak 0'dan 5'e kadar olacak şekilde evrelendirildi.¹³

Schirmer ve GKZ ölçümünün yol açabileceği ozmolarite değişiminden etkilenmemek için hastalar ertesi gün çağırılarak gözyaşı ozmolarite ölçümü yapıldı. Bunun için Tear-Lab ozmolarite cihazının (Tear Lab Corporation, San Diego, CA, ABD) probuna takılan ve otomatik olarak 50 nL'den daha az gözyaşı örneği alan tek kullanımlık test kartı ile alt kapak dış kenarındaki menisküsten kantitatif olarak ozmolarite değeri ölçüldü. Ölçümler aynı oda şartlarında günün aynı saatlerinde yapıldı. Tüm ölçümler iki kez tekrar edilerek ortalamaları alındı. 275-400 mOsm aralığında ölçüm yapan Tear-Lab ozmolarite cihazı için 308 mOsm ve üstü ölçümler kuru göz olarak kabul edilmektedir.¹⁴

İmpresyon sitolojisi, konjonktiva epitelinin yüzeyel tabakalarının morfolojisini kolay ve invaziv olmadan saptayan bir yöntemdir. İmpresyon sitolojisi örnekleri, topikal anestezi (Proparokain HCl, Alcaine %0,5, Alcon) uygulandıktan sonra üst bulber konjonktivadan alındı. Nitroselüloz filtre kağıtları (Milipor, por büyüklüğü 0,22 mikron) 5x5 mm boyutlarında hazırlanarak ince dişsiz bir penset yardımıyla konjonktivaya temas edecek şekilde hastanın her iki gözünün üst bulber kadranına, saat 12 hizasında, limbustan 2 mm uzaklıkta yerleştirildi. Ardından hafif bir baskı uygulandı. Islanan ve üzerinde sitolojik düzeyde konjonktiva epitel örneği taşıyan filtre kağıtları konjonktivadan özenle çekilerek, temiz lama yapıştırıldı. Sağ ve sol göz örnekleri karışmayacak şekilde içlerinde %75 aseton, %18,75 etanol, %6,25 metanol içeren solüsyonda fikse edilerek Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsüne gönderildi. İnceleme sırasında örnekler Periyodik asit Schiff (PAS) ile boyandı. Hazırlanan örnekler ışık mikroskobu altında x400 büyütme ile incelendi. İmpresyon sitolojisinde morfolojik inceleme için Saini Evrelemesi kullanılarak örnekler 1'den 4'e kadar sınıflandırıldı. Saini Evrelemesinde; Evre 1'de; nükleus sitoplazma oranının 1/2 olduğu küçük yuvarlak epitel hücreleri, yüksek sayıda koyu boyanmış PAS pozitif goblet hücreleri ve hücre kılıfları izlenir. Evre 2'de nükleus sitoplazma oranının 1/3 olduğu büyük poligonal hücreler izlenir. Goblet hücre sayısı azalmıştır, ancak PAS ile koyu boyanma devam etmektedir. Evre 3'te nükleus sitoplazma oranı iyice azalırken, daha büyük

poligonal hücreler izlenir. Goblet hücre sayısındaki azalmaya hücre boyanmasındaki azalma eşlik etmektedir. Evre 4'te piknotik nükleus içeren, bazofilik boyanma gösteren büyük poligonal hücreler izlenir. Hücre içi keratin çoğu kez gösterilebilir. Goblet hücresi izlenemez. Goblet hücre yoğunluğu en az dört büyütme alanında 100 epitel hücresine düşen ortalama goblet hücre sayısı sayılarak hesaplandı. Goblet hücre sayısı Evre 1'de 30'dan fazla, Evre 2'de 15-30 arası, Evre 3'te 5-15 arası ve Evre 4'te 5'ten az olarak kabul edilmektedir.¹⁵

OSDI (Allergan Inc., Irvine, Calif), kuru göze bağlı oküler irritasyon semptomlarını ve bunların görme ile ilgili fonksiyonlarını değerlendiren 12 sorulu bir ankettir. Sorular oküler semptomları, çevresel uyarıları ve görme ile ilgili fonksiyonları kapsamaktadır. Olgu etkilenme şiddetini 0'dan (hiçbir zaman) 4'e (her zaman) kadar olan bir ölçekte işaretlemektedir. Sonrasında bir formülle skor hesaplaması yapılır $OSDI = [(cevaplanan\ tüm\ soruların\ toplam\ skoru) \times 100] / [(cevaplanan\ toplam\ soru\ sayısı) \times 4]^2$ dür.¹ Sonuçlar 0-100 arası skalada değerlendirilir. Skor arttıkça kuru gözün ciddiyeti artmaktadır.¹⁶

Grup 1 ve 2'nin tedaviden önce ve üç ay sonundaki ölçümlerinin istatistiksel olarak kıyaslanması Wilcoxon Signed Ranks testi ile yapıldı. Grup 1 ve grup 2 arasındaki değişimin istatistiksel farkı, Pillai's trace testi kullanılarak yapılan genel linear modellerden tekrarlı ölçümler analizi ile değerlendirildi ve p değeri 0,05'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Grup 1 yaş ortalaması 51,1±2,04 (35-62) olan 15 kadın hastadan oluşmaktayken, grup 2 yaş ortalaması 54,1±2,16 (39-69) olan 15 kadın hastadan oluşmaktaydı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,31, p=1).

Grup 1'de ortalama Schirmer testi değerinde yumuşak kapsül ve topikal suni gözyaşı sonrasında artış izlendi, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,203). Grup 2'de ortalama Schirmer testi değerinde topikal suni gözyaşı son-

rasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış izlendi (p=0,823) (Tablo 1, 2). Grup 1 ve grup 2 arasındaki değişim farkı da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,883) (Tablo 3).

Grup 1'deki ortalama GKZ değerinde yumuşak kapsül ve topikal suni gözyaşı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi (p=0,001). Grup 2'de ise topikal suni gözyaşı sonrası ortalama GKZ değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma izlendi (p=0,206) (Tablo 1, 2). Grup 1 ve grup 2 arasındaki değişim farkı ise istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000) (Tablo 3).

Grup 1'de Oxford evresinde yumuşak kapsül ve topikal suni gözyaşı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi (p=0,008). Grup 2'de Oxford evresinde topikal suni gözyaşı sonrasında izlenen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,157) (Tablo 1, 2). Grup 1 ve grup 2 arasındaki değişim farkı ise istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001) (Tablo 3).

TABLO 1: Deney grubunun (Grup 1) ortalama Schirmer, GKZ, gözyaşı ozmolaritesi, Oxford ve impresyon sitolojisi evrelemeleri, OSDI skoru ve p değerleri.

Grup 1	İlaç Öncesi	İlaç Sonrası	p değeri
Schirmer Testi (mm)	6,65±8,21	7,45±6,74	0,203
GKZ (sn)	2,25±1,33	4,20±2,01	0,001*
Oxford Evresi	2,15±1,04	1,60±1,18	0,008
Ozmolarite(mOsm)	293,40±11,46	286,20±7,96	0,042*
İmpresyon Sitolojisi	1,60±0,82	1,60±0,94	1,000
OSDI Skoru	60,29±22,87	49,68±19,71	0,010*

*p değeri < 0,05.

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı; OSDI: Oküler yüzey hastalık indeksi.

TABLO 2: Kontrol grubunun (Grup 2) ortalama Schirmer, GKZ, gözyaşı ozmolaritesi, Oxford ve impresyon sitolojisi evrelemeleri, OSDI skoru ve p değerleri.

Grup 2	İlaç Öncesi	İlaç Sonrası	p değeri
Schirmer Testi (mm)	7,45±5,83	8,70±12,08	0,823
GKZ (sn)	3,55±1,79	3,35±1,78	0,206
Oxford Evresi	1,63±1,57	1,74±1,48	0,157
Ozmolarite (mOsm)	291,40±12,75	294,25±14,48	0,647
İmpresyon Sitolojisi	1,95±0,94	1,75±1,02	0,389
OSDI Skoru	44,18±18,79	47,08±17,23	0,270

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı; OSDI: Oküler yüzey hastalık indeksi.

TABLO 3: Grup 1 ve grup 2'nin tüm parametreler açısından değişim farklarının p değerleri.

Parametreler	p değeri
Schirmer Testi	0,883
GKZ	0,000*
Oxford Evresi	0,001*
Ozmolarite	0,065
İmpresyon Sitolojisi	0,596
OSDI	0,01*

*p değeri < 0,05.

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı; OSDI: Oküler yüzey hastalık indeksi.

Ortalama gözyaşı ozmolarite değerleri incelendiğinde grup 1'de yumuşak kapsül ve topikal suni gözyaşı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,042). Grup 2'de ise topikal suni gözyaşı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış görüldü. (p=0,647) (Tablo 1, 2). Gruplar arasında değişim farkı mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,065) (Tablo 3).

İmpresyon sitolojisi evrelemesinde grup 1'de yumuşak kapsül ve topikal suni gözyaşı öncesi ve sonrası evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişiklik mevcuttu (p=1,00). Grup 2'de topikal suni gözyaşı öncesi ve sonrası evreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişiklik saptandı (p=0,389) (Tablo 1, 2). Gruplar arasında değişim farkı da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,596) (Tablo 3).

Gruplar OSDI skoru yönünden değerlendirildiğinde grup 1'de yumuşak kapsül ve topikal suni gözyaşı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,01). Grup 2'de topikal suni göz yaşı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış saptandı (p=0,27) (Tablo 1, 2). İki grup arasında değişim farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01) (Tablo 3).

Hastalarımızda ilaçla ilgili oluşabilecek ka-nama eğiliminde artma, reflü, bulantı, kusma gibi yan etkilerden herhangi biri görülmedi.

TARTIŞMA

Omega 3 ve omega 6 esansiyel yağ asitleri inflamatuvar olayların yönetiminde lokal etkili hormonlar olarak davranan prostaglandin (PG), prostasiklin,

tromboksan ve lökotrienler (LT) gibi eikosanoidlerin prekürsörleridir.¹⁷ Omega 3 yağ asitleri (ALA, EPA ve DHA) tuna, somon gibi soğuk su balıklarında ve siyah üzüm çekirdeği yağında bulunmaktadır. Omega 6 yağ asidi ise GLA, dihomogama-linolenik asit (DGLA), araşidonik asiti içermektedir ve soya yağı, ayçiçek yağı, fındık, tahıl ürünlerinde bulunmaktadır.^{18,19}

EPA ve DHA; tümör nekroz faktör (TNF) α , interlökin (IL)1 α , IL1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltırken, PGE3 ve LTB5 gibi antiinflamatuvar faktörlerin üretimini arttırmaktadır.²⁰ GLA ve DGLA'dan PGE1, 15 hidroksi dihomogama-linolenik asit (15-OH DGLA) gibi antiinflamatuvar mediyatörler üretilmekle birlikte, PGE2 gibi inflamatuvar mediyatörler de sentezlenmektedir. PGE1; TNF α , IL1 β , IL-6 ve süperoksit gibi inflamatuvar mediyatörleri inhibe ederek anti-inflamatuvar özellik göstermektedir. 15-OH DGLA ise LTB4 ve LTC4 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini azaltmaktadır. PGE2 ise inflamatuvar özellik gösterir ve pıhtılaşma eğilimini artırır.^{21,22}

Besinlerle alınan omega 3 ve omega 6 oranının belli bir denge içinde olması, inflamasyonun kontrolü açısından önemlidir. Bu dengenin omega 6 artışı yönünde bozulması proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmaktadır. Akdeniz tipi diyetle karşılaştırıldığında Amerika ve Avrupa tipi diyetle bu denge omega 6 artışı yönünde bozulmuştur.²³

Kuru göz patogenezi tam olarak anlaşılmasa da, inflamasyonun hastalığın oluşum ve ilerlemesinde önemli rolü olduğu kabul edilmiştir. Artmış ozmolarite oküler yüzey epitel hücrelerinde inflamatuvar yolağın tetiklenmesine yol açarak TNF α , IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini başlatır. Bu sitokinler ile T hücre aracılı immün cevap uyarılır. Ortaya çıkan inflamatuvar yanıt ile oküler yüzey hasarı daha da artar.¹ Buna ek olarak kuru göz hastalarında TNF α artışına bağlı olarak lakrimal bezde apoptoz artmaktadır; EPA ve DHA inflamatuvar prostoglandinleri azaltarak lakrimal bez apoptozunu azaltır ve gözyaşı üretimini artırır. Omega 3 yağ asidi antiinflamatuvar etki ile meibomius bezinin fonksiyonunu düzeltir.²⁴

Omega 6, antiinflamatuvar özellikteki PGE1'i arttırarak, kapak kenarındaki inflamasyonu azaltır ve gözyaşı üretimini arttırır. Ayrıca meibomius sekresyonunun incelmelerini ve daha uniform hale gelmesini sağlayarak buharlaşmayı da azaltır.^{9,25}

Çalışmamızda kullandığımız HydroVIS yumuşak kapsül omega 3 ve 6 yağ asitlerine ek olarak C vitamini, A ve B6 vitamini, magnezyum içermektedir. C vitamini antioksidan etki göstererek kuru göz patogenezi engellemeye yardımcı olur. A vitamini ise epitel yenilenmesine yardımcı olur ve sağlıklı bir gözyaşı için gerekli olan müsin üretimini arttırır. B6 vitamini ve magnezyum GLA üretimini arttırır.

Kuru göz sendromu tanı ve takibinde yeterli spesifisite ve sensitiviteye sahip, tekrarlanabilir, kolay ve objektif tek bir yöntem yoktur. Bu nedenle hastalarımızı birçok parametre açısından birden fazla yöntemle değerlendirdik.

Schirmer testi, kuru göz sendromu tanısında önem taşıyan lakrimal bez fonksiyonlarını gösteren güvenilirliği düşük bir testtir.^{1,26} Wojtowicz ve ark.nın 36 hasta üzerinde sadece omega 3 içeren besin desteği kullanarak yaptığı randomize, prospektif çalışmada, Schirmer testi ortalama değerleri 8,13±5,07 mm'den 12,33±9,86 mm'ye yükselmiş ve yazarlar gözyaşı miktarında anlamlı artış olduğu sonucuna varmışlardır.²⁷ Barabino ve ark.nın 26 kuru göz hastasında (tedavi grubunda Schirmer testi ortalama değeri 2,5±1,8 mm ve kontrol grubunda 1,9±1,5 mm) omega 6 yağ asidi ile yaptıkları randomize çalışmada Schirmer testinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.⁸ Creuzot ve ark.nın omega 3 ve 6'yı birlikte içeren ilaç ile 71 hafif ve orta derecede kuru göz hastası üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada Schirmer testinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir.²⁸ Omega 3 ve 6 yağ asidini birlikte içeren ilaç ile yaptığımız çalışmamızda da ortalama Schirmer testi değeri başlangıçta 6,65±8,21 mm iken, üç ay sonunda 7,45±6,74 mm'ye yükseldi, ancak aradaki fark anlamlı değildi. Bunun sebebi çalışmamızda kullandığımız omega 3 dozunun Wojtowicz ve ark.nın kullandıkları dozdan az olması; omega 6'nın tek başına ya da omega 3 ile birlikte kullanıldığında anti-inflamatuvar etkinliğinin yetersiz kalması olabilir.²⁷

Meibomius bezi sekresyonları, gözyaşı film tabakasının en üst katmanı olup, göz yaşı buharlaşmasını engellemekte ve gözyaşı film stabilitesini sağlamaktadır. Normal insanlar ve kuru göz hastaları arasındaki meibomius bezi salgısındaki değişiklikler literatürde belirtilmiştir.²⁹ Biz de hastaların gözyaşı film stabilitesini değerlendirmek için GKZ'yi ölçtük. Literatürde 43 hasta üzerinde omega 3 ve 6 yağ asitlerinin birlikte kullanılarak yapıldığı prospektif çalışmada GKZ'de saptanan 0,805 sn artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.³⁰ Pinna ve ark.nın sadece omega 6 yağ asidi ile yaptıkları çalışmada, GKZ değerlendirilmeyle birlikte meibomius bez tıkanıklığı, sekresyonu, kapak ödemi, konjontiva hiperemisi, kornea boyanması değerlendirilmiş ve meibomius bez fonksiyonunda iyileşme olduğu sonucuna varılmıştır.²⁵ Barabino ve ark.nın omega 6 yağ asidi ile yaptıkları çalışmada ise GKZ'de anlamlı değişim izlenmemiştir.⁸ Biz de yaptığımız çalışmada, Grup 1'de ortalama GKZ'de 1,95 sn artış saptadık ve bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk. (Tablo 1); bunun sebebi çalışmamızda omega 3 ve 6 yağ asidini birlikte kullanmamız ve omega 6 dozumuzun Barabino ve ark.nın kullandığı dozdan fazla olması olabilir.

Oxford evrelemesi ile konjontiva ve korneanın yüzeysel hasarı derecelendirilmektedir. Yüz seksen bir hasta ile yapılan omega 3 ve omega 6 yağ asitlerinin kullanıldığı bir çalışmada, Oxford evrelemesinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmüştür.³¹ Brignole-Baudouin ve ark., 58 kuru göz hastasında Omega 3 ve omega 6 yağ asitlerini birlikte kullandıkları çalışmalarında başlangıç ortalama Oxford evrelemesi 2,26±1,49 iken, üç ay sonunda 1,60±0,80'e düşmüştür.³² Bizim çalışmamızda da omega 3 ve omega 6 yağ asidi birlikte kullanılmış ve Oxford evrelemesi başlangıçta 2,15±1,04 iken, üç ay sonunda 1,60±1,18'e düşmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenmiştir (p=0,008).

İmpresyon sitolojisi ile kuru göz hastalarında keratinize olmayan epitelde skuamöz metaplazi, artmış keratinizasyon, epitel sitoplazmasında artmış metakromatik değişiklikler, nükleus-sitoplazma oranında artış ve piknotik nükleus görünüş-

mü, goblet hücre kaybı izlenmektedir.³³ Literatürde kuru göz hastalarında yağ asidi ve multi-vitamin kompleksinin oküler yüzey üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda ışık mikroskobu kullanılarak impresyon sitolojisi ile konjonktiva epitelinde meydana gelen morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesine rastlamadık, ancak Brignole-Baudouin ve ark., hastalarında omega 3 ve omega 6 yağ asidi kombinasyonunu kullanarak yaptıkları çalışmalarında impresyon sitolojisi ile inflamatuvar belirteç olan human lökosit antijen (HLA)-DR ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir.³² Biz ise çalışmamızda, deney ve kontrol grubu arasında morfolojik değişiklikler açısından anlamlı fark izlemedik. Hastaların ortalama Saini Evrelemesi grade 1 ve 2 arasındaydı yani hastalarımızda ilaç öncesi de ileri morfolojik değişiklikler izlenmemişti. Bu nedenle tedavi sonrasında da anlamlı fark bulunmamış olabilir.

Kuru göz hastalarında omega 3 ve omega 6 yağ asidi kullanımının semptomlar üzerine olan etkileri literatürde çeşitli anketlerle değerlendirilmiştir. Macsai ve ark.'nın tüm topikal ve sistemik tedavilerine rağmen devam eden blefarit ve meibomius bez disfonksiyonu olan 30 hastaya omega 3 yağ asidi kullanarak yaptıkları çalışmalarında, OSDI skoru başlangıçta 26,2±16,7 iken, bir yıl sonunda 11,6±11,3 olarak izlenmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.³⁴ Brignole-Baudouin ve ark., omega 3 ve omega 6 yağ asitlerini birlikte kullandıkları çalışmalarında 28 sorudan oluşan yaşam kalitesi sorgulama anketi (quality of life questionnaire) ile kuru göz semptomlarında iyileşme tespit etmişlerdir.³² Biz de çalışmamızda OSDI skorunda anlamlı iyileşme saptadık.

Kuru göz tanısında altın standart bir ölçüm olan gözyaşı ozmolaritesi, inflamasyonu tetikleyerek patogeneze önemli bir mekanizmayı oluşturmaktadır.¹ Omega 3 ve 6 yağ asidi kullanımının buharlaşmayı azaltıp, gözyaşı üretimini arttırarak gözyaşı ozmolaritesini azaltması beklenir. Literatürde 86 hastaya omega 3 ve 6 yağ asidi içeren ilaç verilen bir çalışmada, gözyaşı ozmolaritesi deney ve kontrol grubunda artmış olarak bulunmuştur. Deney grubunda başlangıç ortalama ozmolarite değeri 308±10 mOsm iken, üç ay sonunda 316±15 mOsm olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise

başlangıç ortalama ozmolarite değeri 312±16 mOsm iken, üç ay sonunda 324±17 mOsm olarak bulunmuştur. Araştırmacılar bu durumu hava şartlarındaki ani değişime bağlamışlardır.³⁵ Bizim çalışmamızda ise hava şartları çalışma boyunca benzerdi ve deney grubunda başlangıç ortalama ozmolarite değeri 293,40±11,46 mOsm iken, üç ay sonunda 286,20±7,96 mOsm'e düştü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Kontrol grubunda ise başlangıç ortalama ozmolarite değeri 291,40±12,75 mOsm iken, üç ay sonunda 294,25±14,48 mOsm'e yükseldi. Bu istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış; GKZ'deki istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüş, Oxford evrelemesindeki istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış ve OSDI skorundaki anlamlı olmayan artış da göz önüne alındığında kontrol grubundaki hastalarda sadece topikal tedavi ile kuru göz tablolarında progresyon meydana gelmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Omega 3 ve 6 yağ asitlerinin kuru göz tedavisinde etkili oldukları birçok çalışmada belirtilmiştir. Ancak etkin olan doz konusunda ortak bir fikir birliği yoktur.^{1,27,30,31,33,34} Örneğin; bizim çalışmamızda kullandığımız ilaç dozu önerilen dozun yarısı kadar olmasına rağmen Schirmer ve impresyon sitolojisi hariç diğer kuru göz parametrelerinde iyileşme saptadık. Ayrıca özellikle omega 3 kullanımının kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklarda yararlı etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Bu durum kuru göz hastalarında esansiyel yağ asidi kullanımının ikincil kazançlarıdır.^{36,37}

Sonuç olarak; HydroVIS yumuşak kapsül, içerdiği antiinflamatuvar omega 3 ve omega 6 yağ asidi, antioksidan C vitamini ve epitel yüzeyini düzenleyen A vitamini ile kuru göz hastalarında kuru göz parametrelerini değiştirebilir. Bu çalışmada, üç ay süresince yumuşak kapsül kullanımı ile GKZ, Oxford evrelemesi, gözyaşı ozmolarite değeri ve OSDI skorunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme elde edilmiştir.

Teşekkür

İstatistiksel analiz değerlendirmesindeki yardımları için uzman doktor Şükrü Aras'a teşekkür ederiz.

İlaç temininde yardımları bulunan Medizane Sağlık Ürünleri Sanayi Ticaret ve Anonim Şirketine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Doğru M, Foulks GN, Kinoshita S, et al. DEWS Report (2007): International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(1-4):65-204.
2. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, et al.; Dysfunctional tear syndrome study group. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25(8):900-7.
3. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107(5):967-74.
4. Welder JD, Bakhtiar P, Djallilian AR. Limbitis secondary to autologous serum eye drops in a patient with atopic keratoconjunctivitis. *Case Rep Ophthalmol Med* 2011;2011:576521. doi: 10.1155/2011/576521.
5. Parikh NB, Francis JH, Latkany RA. Retention rate of silicone punctal plugs placed by residents in a general clinic setting. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2010;26(6):400-2.
6. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002;21(6):495-505.
7. Miljanović B, Trivedi KA, Dana MR, Gilbard JP, Buring JE, Schaumberg DA. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82(4):887-93.
8. Barabino S, Rolando M, Camicione P, Ravera G, Zanardi S, Giuffrida S, et al. Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea* 2003;22(2):97-101.
9. Aragona P, Bucolo C, Spinella R, Giuffrida S, Ferreri G. Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pge1 tear content in Sjögren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4474-9.
10. Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006;82(5):885-98.
11. Tu EY, Rheinstrom S. Dry eye. In: Yanoff M, Duker JS, eds. Yanoff & Duker Ophthalmology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p.327.
12. Lemp MA, Hamill JR Jr. Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973;89(2):103-5.
13. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003; 22(7):640-50.
14. TearLab™ Ozmolarite Sistem Kullanıcı El Kitabı; Performans Özellikleri; 2009. p.7.
15. Saini JS, Rajwanshi A, Dhar S. Clinicopathological correlation of hard contact lens related changes in tarsal conjunctiva by impression cytology. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990; 68(1):65-70.
16. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615-21.
17. Lewin GA, Schachter HM, Yuen D, Merchant P, Mamaladze V, Tsertsvadze A. Effects of omega-3 fatty acids on child and maternal health. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005;(118):1-11.
18. Takahata K, Monobe K, Tada M, Weber PC. The benefits and risks of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998; 62(11):2079-85.
19. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl): 179S-88S.
20. Roncone M, Bartlett H, Eperjesi F. Essential fatty acids for dry eye: A review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33(2):49-54; quiz 100.
21. Johnson MM, Swan DD, Surette ME, Stegner J, Chilton T, Fonteh AN, et al. Dietary supplementation with gamma-linolenic acid alters fatty acid content and eicosanoid production in healthy humans. *J Nutr* 1997;127(8):1435-44.
22. Levin G, Duffin KL, Obukowicz MG, Hummert SL, Fujiwara H, Needleman P, et al. Differential metabolism of dihomo-gamma-linolenic acid and arachidonic acid by cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2: implications for cellular synthesis of prostaglandin E1 and prostaglandin E2. *Biochem J* 2002;365(Pt 2):489-96.
23. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr* 2001;131(11 Suppl):3065S-73S.
24. McGahon BM, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. Age-related changes in synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids. *Neuroscience* 1999;94(1):305-14.
25. Pinna A, Piccinini P, Carta F. Effect of oral linoleic and gamma-linolenic acid on meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2007;26(3): 260-4.
26. Nas K, Yağmur M, Ersöz TR, Demircan N. [Clinical and laboratory analysis of tear function in dry eye patients]. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1995;4(1):42-6.
27. Wojtowicz JC, Butovich I, Uchiyama E, Aronowicz J, Agee S, McCulley JP. Pilot, prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of an omega-3 supplement for dry eye. *Cornea* 2011;30(3): 308-14.
28. Creuzot C, Passemard M, Viau S, Joffre C, Pouliquen P, Elena PP, et al. [Improvement of dry eye symptoms with polyunsaturated fatty acids]. *J Fr Ophtalmol* 2006;29(8):868-73.
29. Butovich IA. On the lipid composition of human meibum and tears: comparative analysis of nonpolar lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):3779-89.
30. Jackson MA, Burrell K, Gaddie IB, Richardson SD. Efficacy of a new prescription-only medical food supplement in alleviating signs and symptoms of dry eye, with or without concomitant cyclosporine A. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1201-6.
31. Creuzot-Garcher C, Baudouin C, Labetoulle M, Pisella PJ, Mouriaux F, Meddeb-Ouertani A, et al. [Efficacy assessment of Nutrilarm®, a per os omega-3 and omega-6 polyunsaturated essential fatty acid dietary formulation versus placebo in patients with bilateral treated moderate dry eye syndrome]. *J Fr Ophtalmol* 2011;34(7):448-55.
32. Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Labetoulle M, Pisella PJ, et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(7):e591-7.
33. Calonge M, Diebold Y, Sáez V, Enriquez de Salamanca A, García-Vázquez C, Corrales RM, et al. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res* 2004; 78(3):457-72.
34. Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:336-56.
35. Larmo PS, Järvinen RL, Setälä NL, Yang B, Viitanen MH, Engblom JR, et al. Oral sea buckthorn oil attenuates tear film osmolarity and symptoms in individuals with dry eye. *J Nutr* 2010;140(8):1462-8.
36. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2003;63(9):845-53.
37. Lecerf JM. Fatty acids and cardiovascular disease. *Nutr Rev* 2009;67(5):273-83.