



# Karbomer Bazlı ve Lipit İçeren Göz Jelinin Kuru Göz Tedavisinde Etkinliği

etin Akpolat<sup>1</sup>, Ferhat Evliyaoğlu<sup>1</sup>, Muhammed Mustafa Kurt<sup>1</sup>, Hatice Karahan<sup>1</sup>, Mustafa Nuri Elçioğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Okmeydanı EĞitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul

## ÖZET

*Karbomer bazlı ve lipit içeren göz jelinin kuru göz tedavisinde etkinliği*

**Amaç:** Kuru göz tanısı alan hastaların oluşturduğu bu klinik çalışmanın amacı; karbomer bazlı ve lipit içeren (CBLC) göz jelinin; gözyaşı kırılma zamanı (TBUT), Schirmer testi ve oküler yüzey hastalĐı indeks (OSDI) skoru üzerindeki etkinliğini belirlemek.

**Gereç ve Yöntem:** alışma 4 haftalık ve retrospektif olarak yürütüldü. Hafif ve orta derecede kuru göz sendromlu toplam 30 hastanın 60 gözü çalışmada değerlendirildi. Hastalar CBLC göz jeli ile on iki saat aralıkla günde iki kez tedavi edildi. Tüm hastalar bozulmuş gözyaşı fonksiyonu ve oküler yüzey anomalikleri tanı kriterlerini taşımaktaydı. Tedavi ncesi ve 4 haftalık tedavi sonunda schirmer testi, TBUT ve OSDI değerleri saptandı. Hastaların tedavi öncesi ve 4 haftalık tedavi sonrası saptanan değerlerinin ortalamaları istatistiksel analizlerle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** alışmaya dahil edilen 30 hastanın yaş ortalaması 53.79±12.73 yıl olarak hesaplandı. Tedavi ncesi, TBUT değerlerinin ortalaması 5.03±1.04 saniye (sn) ve Schirmer testi değerlerinin ortalaması 9.81±4.95 milimetre (mm) olarak hesaplandı. 4 haftalık tedavi sonrası TBUT ortalaması 8.12±1.61sn'ye, schirmer test ortalaması 13.15±5.08 mm'ye yükseldi. Subjektif hasta değerlendirmesi tedaviden sonra daha iyiydi. OSDI ortalaması tedavi öncesi %50.59±13.29 iken 4 haftalık tedavi sonrası %36.86±11.93'ye düştü. TBUT, schirmer testi ve OSDI skorlarının ortalamaları için bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. %95 güven aralığı içerisinde her üç parametre için de p<0.05 olarak bulundu.

**Sonuç:** CBLC göz jeli hafif ve orta şiddette kuru gz sendromlu hastalar için etkili bir tedavi seeneğidir.

**Anahtar kelimeler:** Kuru gz, karbomer, gözyaşı, Schirmer testi

## ABSTRACT

*The efficacy of carbomer based and lipid containing eye gel in the treatment of dry eye*

**Objective:** The aim of this study was to assess the effect of the carbomer-based lipid-containing (CBLC) gel on tear break-up time (TBUT), Schirmer's score, and ocular surface disease index (OSDI) through a one-masked clinical trial in patients with dry eye syndrome.

**Material and Methods:** A 4-week and retrospective study was conducted. A total of 60 eyes of 30 patients with mild to moderate dry eye syndrome were included and treated with the CBLC gel two times a day within twelve hours interval. The primary end point was global assessment of study treatment by the patients before treatment and at the end of a 4-week treatment. All patients met the diagnostic criteria of impaired tear function and ocular surface abnormalities. Outcomes measured at baseline and at the end of the 4-week treatment included Schirmer's test, TBUT, and OSDI values.

**Results:** The mean age of 30 patients was 53.79±12.73 years. At baseline, the mean for TBUT was 5.03±1.04 second and 9.81±4.95 mm for Schirmer's test. The TBUT score increased to a mean of 8.12±1.61 second and the Schirmer's test score increased to a mean of 13.15±5.08 mm after the 4-week treatment. Subjective patient assessment was better after the treatment, the mean for the OSDI score was 50.59%±13.29% at baseline and 36.86%±11.93% after the 4-week treatment. These changes for TBUT, Schirmer's test, and OSDI scores were statistically significant (p<0.05).

**Conclusion:** CBLC gel is an effective treatment option for the patients who have suffered from mild to moderate dry eye syndrome.

**Key words:** Dry eye, carbomer, tear, Schirmer's test

Bakırky Tıp Dergisi 2017;13:73-76

Yazışma adresi / Address reprint requests to: etin Akpolat, Okmeydanı EĞitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul

Elektronik posta adresi / E-mail address: akpolatcetin@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 29 şubat 2016 / February 29, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance: 10 Mayıs 2016 / May 10, 2016

## GİRİŞ

**K**uru göz; göz yaşı hacminin yetersizliği ya da işlevsel bozukluğu sonucu meydana gelen, sabit olmayan göz yaşı film tabakası ve oküler yüzey hastalıklarını ifade eden, tek başına veya sistemik hastalıklarla birlikte olabilen oküler bir hastalıktır (1). Kaşıntı, kızarıklık, batma, fotofobi, yanma, yabancı cisim hissi, görmede geçici bulanıklık, ağız kuruluğu, gözlerde yapışıklık hissi gibi bazı semptomlar kuru göz hastalığında bulunabilir. Kuru göz, ABD toplumunun 40 yaş üstü nüfusunun %10'u ile %30'u arasında görülmektedir ve yaklaşık olarak 3.3 milyon kadın ve 1.7 milyon erkek hastaya kuru göz tanısı konmuştur (2).

Kuru göz sendromu (KGS) oto-inflamatuvar bir hastalık olup, kronik bir inflamasyon süreci sonrası meydana gelir. Bu kronik inflamasyon sonrası glandüler dejenerasyon ve apoptoz gerçekleşir (3). KGS etyolojisinde iki faktör rol almaktadır; gözyaşı eksikliği ve buharlaşma. Gözyaşı eksikliği, sjögren sendromu (SS) ve Sjögren dışı göz yaşı yetersizliğine bağlı oluşmaktadır. Buharlaşma; Meibomian bez işlev bozukluğu, lagoftalmus ve diğer bazı nedenlere bağlı oluşmaktadır (4).

Kuru göz tanısında klinik pratikte göz yaşı kırılma zaman (Tears Break up Time-TBUT) ve schirmer testi oldukça sık kullanılmaktadır. Tedavisinde çeşitli seçenekler bulunmaktadır. Tedavi, hastalığın neden ve evresine göre belirlenmektedir. Topikal ve sistemik ajanların yanı sıra cerrahi müdahaleler de mümkün olmakla beraber kontakt lensler ve punktat tıkaçlar gibi alternatif seçenekler de mevcuttur (5).

Biz bu çalışmada klinik pratikte sık olarak kullandığımız karbomerin %0.2'lik türevinin orta zincirli trigliserit içeren kombinasyonunun-karbomer bazlı lipit içerikli (Carbomer Based Lipid Containing, CBLC) göz jeli-kuru göz hastalarındaki etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya dahil edilen hastalara TBUT, Schirmer testi ve Oküler yüzey hastalıklar indeksi (Ocular Surface Disease Index-OSDI ) testleri uygulanarak ilaç etkinliğinin araştırılması hedeflendi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Helsinki Kriterlerine uygun olarak etik kurulunun onayı ve çalışmaya katılmış insanlardan bilgilendirilmiş onam alınarak, tek merkezli ve retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hafif ve orta şiddetli kuru göz tanısı

alan 30 hastanın 60 gözü değerlendirmeye alındı. Tüm hastalar bozulmuş gözyaşı fonksiyonu ve oküler yüzey anomalikleri tanı kriterlerini taşımaktaydı. Klinik testler, belirti ve bulgularla ilk kez kuru göz tanısı alan ve tedavi başlanmayan, kontakt lens kullanmayan, diüretik, steroid, antidepresan gibi sistemik veya oküler tedavi almayan, göz içi veya refraktif cerrahi geçirmemiş kişiler çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tedavi süresi 4 hafta idi. Tedavi öncesi ve 4 haftalık tedavi sonrası olmak üzere 2 kez detaylı oküler muayeneler yapıldı. Topikal ilaca bağlı allerji gelişme ihtimalinden dolayı tedavi sonrası üçüncü gün de hastalar kontrole çağrılarak göz muayeneleri yapıldı. Kuru göz tedavisi, CBLC göz jeli 12 saat arayla günde 2 kez göz içine uygulanarak düzenlendi.

İlk ve son vizitte tüm hastaların görme keskinliği, göz içi basıncı ve ön-arka segment biyomikroskopik muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm gözlerin TBUT testi, schirmer testi ve OSDI skorlama testinin değerleri saptandı. Göz içi basıncı Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Ön segment muayenesi yarıklı lamba ile, fundus muayenesi 90 diyoptri lens yardımıyla yapıldı.

Gözün florasan ile boyanmasını takiben hastanın gözlerini birkaç kez kırpması söylendi ve daha sonra biyomikroskopta kobalt mavisi altında kornea muayene edildi ve bu esnada hastaya gözünü kırpmaması telkin edildi. İlk siyah noktanın olduğu yani göz yaşının parçalandığı ilk an TBUT olarak kaydedildi. Gözün 1/3 dış tarafına alt kapak ve göz arasına konan özel bir filtre kâğıdı ile 5 dakika beklenilerek yapılan ölçüm sonrası Schirmer testi sonuçları elde edildi.

Çalışmamızda, hastalığın tedavi öncesi ve sonrasında, hasta konforunun ve kuru göz semptomlarının değişiminin belirlenmesinde OSDI skorlama testi kullanıldı. Bunda, OSDI skorlama testinin kuru göz hastalığı şiddetini ölçmek için geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olması ve klinik çalışmalarda kullanılmak üzere gerekli psikometrik özelliklere sahip olması etkili oldu (6).

Çalışmamızda CBLC göz jelinin gözyaşı fonksiyon testleri (TBUT ve Schirmer testi) ve OSDI skorlaması üzerindeki etkinliğinin istatistiksel analizi SPSS 18.0 programı yardımıyla "eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkların testi" (paired sample t-test) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde %95 güven aralığı içerisinde  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın %23.33'ü erkek (7 hasta), %76.66'sı kadın (23 hasta) hastaydı. Hastaların yaş ortalaması  $53.79 \pm 12.73$  yıl (48–61) olarak hesaplandı (Tablo 1). 30 hastanın 60 gözünde hafif ve orta şiddetli kuru göz bulguları mevcuttu. Hastaların görme keskinliğinde tedavi öncesi ve sonrasında hiçbir değişiklik saptanmadı. Biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenelerinde de tedavi öncesine göre tedavi sonrası patolojik bir değişiklik gözlemlenmedi. 60 gözün hepsinde tedavi öncesi ve sonrasında göz içi basınçları normal aralıktaydı.

**Tablo 1:** 30 hastaya ait demografik veriler

	Erkek	Kadın	Toplam
Sayı	7 (%23.33)	23 (%76.66)	30 (%100)
Yaş (yıl)	$49.65 \pm 10.52$	$55.24 \pm 11.46$	$53.79 \pm 12.73$

Çalışmada 30 hastanın 60 gözünde TBUT, Schirmer testi ve OSDI ortalamalarının tedavi öncesi ve 4 haftalık CBLC tedavi sonrası değerleri "eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkların testi" kullanılarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi TBUT değerlerinin ortalaması  $5.03 \pm 1.04$  sn; tedavi sonrası  $8.12 \pm 1.61$  sn olarak hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlandı ( $p < 0.05$ ). Schirmer test değerlerinin ortalaması tedavi öncesi  $9.81 \pm 4.95$  mm; tedavi sonrası  $13.15 \pm 5.08$  mm olarak bulundu, istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlandı ( $p < 0.05$ ). OSDI skorlarının ortalaması tedavi öncesi  $50.59 \pm 13.29$ ; tedavi sonrası  $36.86 \pm 11.93$  olarak belirlendi, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı ( $p < 0.05$ ). Sonuçlar her üç parametre için istatistiksel olarak anlamlıydı ve %95 güven aralığı içerisinde her üç parametre için de  $p < 0.05$  olarak bulundu (Tablo 2).

**Tablo 2:** Tedavi öncesi ve sonrası parametreler ve p değerleri

TBUT (sn)	$5.03 \pm 1.04$	$8.12 \pm 1.61$	0.011
Schirmer testi (mm)	$9.81 \pm 4.95$	$13.15 \pm 5.08$	0.037
OSDI (%)	$50.59 \pm 13.29$	$36.86 \pm 11.93$	0.018

30 hastanın 60 gözünün gözyaşı kırılma zamanı (TBUT: Tears break up time), Schirmer testi ve oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI: Ocular surface disease index) skor değerlerinin ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması ve p değerleri.

## TARTIŞMA

Karbomerler, kuru göz hastalarında yaygın olarak kullanılan birçok topikal ajanda etken madde olarak bulunan sentetik polimerlerdir. Yüksek moleküler ağırlıklı ve hidrofilik polimer bazlıdır, pH'ı ve ozmolaritesi normal gözyaşı filmine benzerdirler (7). Bu özellikleri sayesinde uzun bir süre göz yüzeyinde şeffaf, yağlı ve ıslatıcı bir film tabakası oluşturmaktadırlar. Karbomerin yüksek moleküler ağırlıklı olması nedeniyle, gözdeki dokulardan emilimi veya birikimi söz konusu değildir (8).

Orta zincirli trigliseritlerin tedaviye takviyesi, HLA-DR gibi konjonktival inflamasyon işaretçilerin genetik yazılımını azaltabilir ve böylece kuru göz semptomlarının düzelmesine katkı sağlayabilir (9). Yine orta zincirli trigliseritlerin tüketimi gözyaşının buharlaşma hızını düşürebilir ve kuru göz semptomlarında iyileşme ve gözyaşı üretiminde artış sağlayabilir (10).

Kuru göz, yetersiz gözyaşı üretiminden veya fazla gözyaşı buharlaşmasından kaynaklanabilir ve bu da gözyaşının hiperozmolaritesiyle sonuçlanarak oküler hasar ve semptomalara yol açabilir (1). Kuru göz semptomlarının şiddetinin, lipit tabakasının kalınlığı ile orantılı olduğu düşünülmektedir buna paralel bazı çalışmalarda bozulmuş lipit tabakasının gözyaşı filminin hiperozmolar hale gelmesindeki en sık etyolojik nedenlerinden biri olduğu ileri sürülmüştür (11,12). Böylece, lipit tabakasını doldurmanın veya stabilize etmenin hedeflendiği tedavi stratejileri ( gerek monoterapi olsun gerek aköz üretimini artırma tedavilerine kombine olsun ) kuru göz tedavisinde anahtar rol oynayabilir (13).

Yapılan çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada; karbomerin, subjektif ve objektif ortalleri şiddetteki kuru göz semptomlarını iyileştirmede plasebodan daha etkili olduğu saptanmış ve güvenli olduğu belirlenmiştir (14).

Xiao Q ve ark. kuru göz hastalarında %0.4 karbomer ve %1 karboksümetil selüloz içeren suni göz yaşlarının klinik etkinliğini karşılaştıran bir prospektif bir çalışmada, karbomer jelin korneada daha uzun süre kaldığını ve karbomerin karboksümetilselülözden daha etkin olduğunu göstermişlerdir (15).

Johnson ME ve ark.'nın yaptığı randomize ve çift kör bir çalışmada %3 karbomer ile %0.18 sodyum hiyaluronatın kuru gözde etkinliği karşılaştırılmış Her ikisinin semptom şiddetini azalttığı ama TBUT üzerinde uzun süreli etkilerinin olmadığı gözlemlenmiştir (16).

Çok merkezli ve kontrollü bir başka çalışmada kuru göz hastaları iki farklı grupta incelenmiş (17). A grubundaki hastalar lipozomal göz spreyi ile tedavi edilirken, B grubundaki hastalar trigliserit içeren göz jeli ile 6 hafta boyunca tedavi edilmiş. Daha sonra gruptaki hastalar karşılıklı değiştirilerek yine 6 hafta boyunca aynı tedaviler uygulanmış. Kuru göz tedavisinde, fosfolipit ve lipozom içeren topikal tedavilerin standart geleneksel suni göz yaşlarına daha üstün olduğu tespit edilmiş.

Yapılan bir çalışmada; CBLC göz jelinin, hidroksipropil (hydroxypropyl, HP) içeren suni göz jeline göre etkinliği karşılaştırılmış ve çalışmanın sonucunda CBLC göz jelinin HP içeren göz jeli ile karşılaştırılabilir olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır (18). Bu çalışmada da bizim çalışmadaki gibi TBUT ve schirmer testi parametre olarak kullanılmış ve bu parametrelerde CBLC göz jeli tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007; 5: 75-92.
2. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007; 5: 93-107.
3. Hamarrah P, Haq SO, Gulati A, Dana MR. Mechanism of ocular surface immune response. In: Pflugfelder SC, Roger WB (Eds). *Dry Eye and Ocular Surface disorders*. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 111-141.
4. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf* 2007; 5: 75-92.
5. Pflugfelder SC, Stern ME. Therapy of Lacrimal Keratoconjunctivitis. In: Pflugfelder SC, Roger WB (Eds). *Dry eye and ocular surface disorders*. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 309-320.
6. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 615-621.
7. Marner K, Møller PM, Dillon M, Rask-Pedersen E. Viscous carbomer eye drops in patients with dry eyes. Efficacy and safety. A randomized, open, cross-over, multicentre study. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 249-252.
8. Ceulemans J, Ludwig A. Optimisation of carbomer viscous eye drops: an in vitro experimental design approach using rheological techniques. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 54: 41-50.
9. Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P 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: 591-597.
10. Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, et al. Short-term consumption of oral Omega-3 and dry eye syndrome. *Ophthalmology* 2013; 120: 2191-2196.
11. Schwartz L, Guais A, Pooya M, Abolhassani M. Is inflammation a consequence of extracellular hyperosmolarity? *J Inflamm* 2009; 23: 6-21.
12. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4309-4315.
13. Foulks GN. The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 369-374.
14. Sullivan LJ, McCurrach F, Lee S, Taylor HR, Rolando M, Marechal-Courtois C, et al. Efficacy and safety of 0.3% carbomer gel compared to placebo in patients with moderate-to-severe dry eye syndrome. *Ophthalmology* 1997; 104: 1402-1408.
15. Xiao Q, Hu Y, Chen F, Chen X. A comparative assessment of the efficacy of carbomer gel and carboxymethyl cellulose containing artificial tears in dry eyes. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008; 28: 592-595.
16. Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment. *Optom Vis Sci* 2008; 85: 750-757.
17. Dausch D, Lee S, Dausch S, Kim JC, Schwert G, Michelson W. Comparative study of treatment of the dry eye syndrome due to disturbances of the tear film lipid layer with lipid-containing tear substitutes. *Klin Monbl Augenheilkd* 2006; 223: 974-983.
18. Wang TJ, Wang JJ, Ho JD, Chou HC, Lin SY, Huang MC. Comparison of the clinical effects of carbomer-based lipid-containing gel and hydroxypropyl-guar gel artificial tear formulations in patients with dry eye syndrome: a 4-week, prospective, open-label, randomized, parallel-group, noninferiority study. *Clin Ther* 2010; 32: 44-52.
19. Chung SH, Lim SA, Tchach H. Efficacy and Safety of Carbomer-Based Lipid-Containing Artificial Tear Formulations in Patients With Dry Eye Syndrome. *Cornea* 2016; 35: 181-186.