

Ari Kuusela

TYRNIÖLJYN VAIKUTUKSET SILMÄN TERVEYTEEN

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2018

Ari Kuusela

TYRNIÖLJYN VAIKUTUKSET SILMÄN TERVEYTEEN

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2018

Vastuhenkilö: Eija Vesti

Tässä työssä tutkittiin luteiinilla ja tseaksantiinilla täydennetyn tyrniöljyvalmisteen vaikutuksia silmän terveyteen plasebokontroloituna seurantatutkimuksena ja tutkittiin silmän toimintaa mittaavia arvoja poikkileikkaustutkimuksena.

Aineistona on 33 henkilöä, joilta mitattiin näkökykyyn liittyviä asioita. Seurantatutkimukseen osallistui 10 henkilöä. Seurantatutkittavilta otettiin lisäksi laboratoriokokeita, kyynelnesteen osmolariteetti, VFQ-25 kyselytutkimus silmän terveyteen liittyen sekä kysyttiin pituus ja paino.

Näkökykyyn liittyen kaikilta tutkittavilta mitattiin autorefraktometrillä oikean ja vasemman silmän refraktio, MPOD (macular pigment optical density) molemmista silmistä HCF-menetelmään perustuvalla laitteella, Pelli-Robson kontrastitaulun tulos molemmista silmistä yhden metrin ja kolmen metrin etäisyydeltä, Visus molemmista silmistä, Visus 5% kontrastilla molemmista silmistä ja Visus 2,5% kontrastilla molemmista silmistä.

MPOD lisääntyy tyrniöljyvalmisteen annostelun myötä. MPOD-arvo korreloi negatiivisesti iän suhteen. Refraktio korreloi positiivisesti iän kanssa. Kontrastinäkökyky parani tyrniöljyryhmässä. Kyynelnesteen osmolariteetti kasvoi hieman tyrniöljyryhmässä. Visus, visus 5% kontrastilla, visus 2,5% kontrastilla ja Pelli-Robson tulokset kaikki korreloivat negatiivisesti ikään suhteutettuna. Laboratorioarvoissa, c-reaktiivinen proteiini, kokonaiskolesteroli, Triglyseridit, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT), alaniiniaminotransferaasi (ALAT), HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli, ei tapahtunut merkittävää muutosta tyrniöryhmässä tai plaseboryhmässä.

Tämän pienen aineiston tulosten perusteella luteiinilla ja tseaksantiinilla täydennettyä tyrniöljyä syömällä saadaan edullista vaikutusta kontrastinäkökykyyn. Aineiston koon vuoksi ei voida tehdä varmoja päätelmiä mihinkään suuntaan. Kuivasilmäisyys hieman pahenee osmolariteetin kasvun vuoksi tyrniöljyryhmässä tässä aineistossa. Refraktio on keskimäärin suurempi ikääntyneemmällä kuin nuoremmilla ja ikääntymiseen liittyy näkökyvyn heikkeneminen.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 SILMÄN ANATOMIAA JA FYSIOLOGIAA	2
1.1 Ulkopinta.....	2
1.2 Etuosa	3
1.3 Silmänpohja	4
3 TYRNI.....	5
3.1 Molekyylitasolla	5
3.2 Vaikutukset silmässä	6
3.3 Vaikutukset silmän ulkopuolella	7
4 SILMÄNPOHJAN IKÄRAPPEUMA	10
4.1 Yleisesti	10
4.2 Kuiva ja kostea muoto.....	10
4.3 RPE-solut	11
4.4 Melaniini	12
4.5 Drusenit ja tulehdusreaktio.....	12
4.6 MPOD.....	13
5 KUIVA SILMÄ	14
5.1 Yleisesti	14
5.2 Eri muodot	15
5.3 Tyrni ja rasvahapot.....	15
6 AJOTERVEYS	16
7 AINEISTO JA MENETELMÄT	17
8 TULOKSET	19
8.1 Kertatutkimus ja ensikäynnit	19
8.2 Seuranta.....	25
9 POHDINTA.....	28
LÄHTEET	30

1 JOHDANTO

Silmänpohjan ikärappeuma on yleisin näkövammaisuuden aiheuttaja länsimaissa. Väestön ikääntyessä sairaus yleistyy ja tulevaisuudessa se aiheuttaa pitkäaikaisempaa haittaa näkökyvylle eliniän pitenemisen vuoksi. Ikärappeumaan liittyy sekä kauko- että lähinäkökyvyn heikkeneminen tarkkan näön alueella: tekstit sekä rajapinnat sumentuvat ja värinäkö heikkenee. Ikärappeuman suurin yksittäinen riskitekijä on ikä. Myös sydän- ja verisuonisairastavuus, tupakointi ja tietyt geenit lisäävät ikärappeumariskiä. Täysin tarkkaa mekanismia sairauteen ei varmuudella tiedetä, mutta silmänpohjan hapettumisvauriota, korkeaa ja pitkäaikaista oksidatiivista stressiä sekä tulehdusta pidetään keskeisinä taudin puhkeamisessa. Ehkäisevää tai täysin palauttavaa hoitoa ei ole tällä hetkellä olemassa ikärappeumaan. (Kaariranta ym. 2003, Kaariranta ym. 2009.)

Silmänpohjassa verkkokalvon tarkkan näön alueella, makulassa, on ksantofyllejä. Luteiinia, tseaksantiinia ja ihmisen elimistössä luteiinista valmistettavaa mesotseaksantiinia. (American Optometric Association 2009, Meagher ym. 2012). Ihmisen elimistö ei pysty itse valmistamaan luteiinia tai tseaksantiinia, vaan ne täytyy saada ravinnosta. Ksantofyllit ovat ryhmä hiilivetyketjuja, joilla on sekä pigmenttivaikutus että antioksidatiivinen vaikutus. Makulan ksantofylleillä on molekyylin kummassakin päädyssä hydroksyyli-ryhmä, jonka avulla ne säilyvät stabiileina ja toimintakykyisinä pitkiä aikoja solukalvolla.

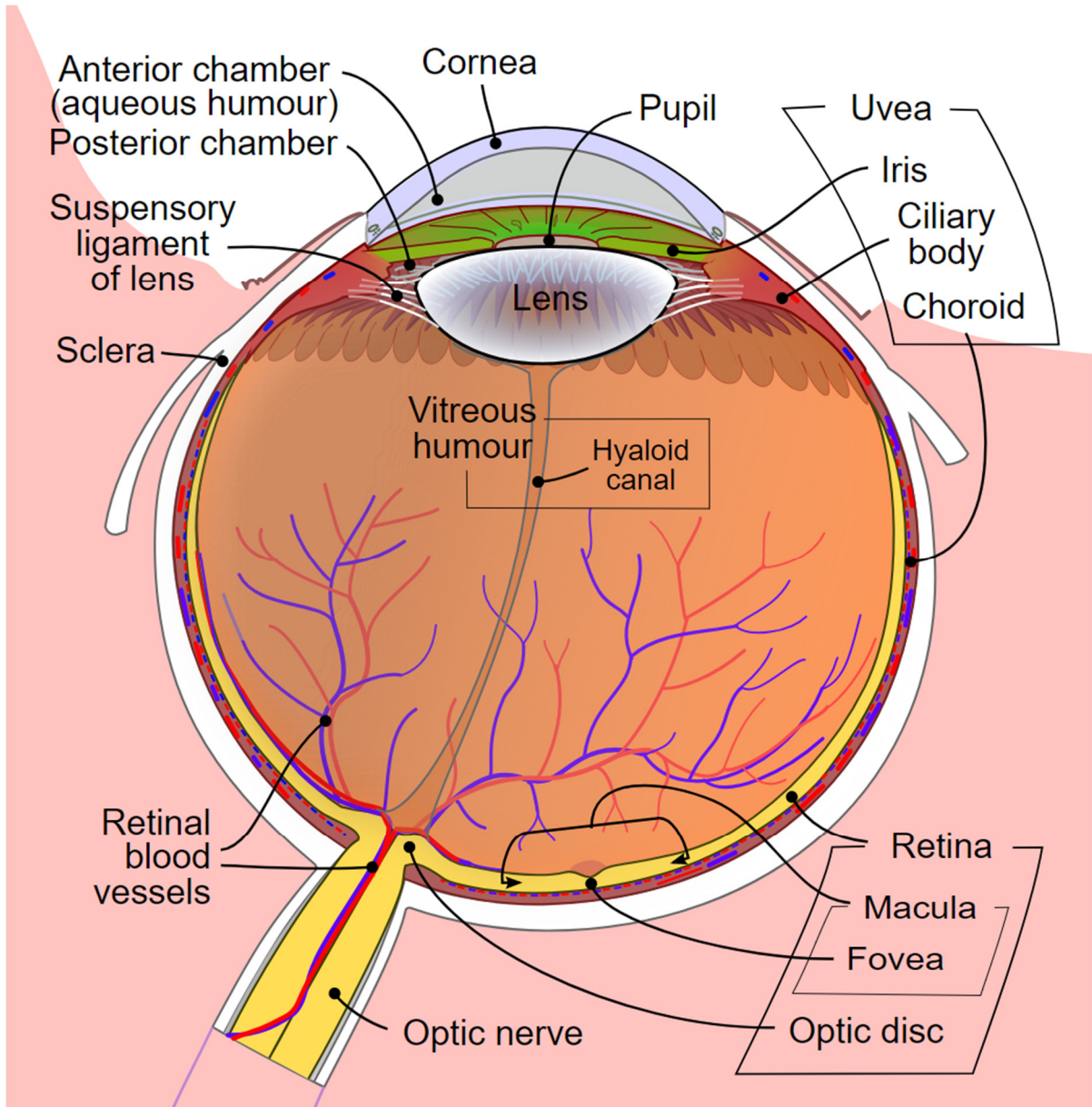
Luteiini ja/tai tseaksantiinilisän on useassa eri tutkimuksessa havaittu lisäävän makulan pigmentin optista tiheyttä (MPOD) verrokeilla ja niillä, joilla on jo silmänpohjan ikärappeumamuutoksia. Matalan MPOD-arvon on havaittu olevan yhteydessä kohonneeseen riskiin sairastua silmänpohjan ikärappeumaan (Richer ym. 2004, American Optometric Association 2009, Meagher ym. 2012). Makulan pigmentti vaimentaa erityisesti sinisen aallonpituuden valoa. Sinisen valon vaimennusta hyödynnetään MPOD-arvon mittaamiseen käytetyissä laitteissa. Lyhyen aallonpituuden sininen valo on silmänpohjan solujen terveydelle haitallisempaa kuin pidempien aallonpituuksien valo.

Kuivasilmäisyys on yleinen vaiva. Määritelmästä ja aineistosta riippuen sen prevalenssi on 5-35% (Albeitz ym. 2007). Kuivasilmäisyyteen liittyy tulehdus silmän ulkopinnalla ja kohonnut osmolariteetti kyynelnesteessä. Tyrniöljyssä on paljon n-3 ja n-6 luvun rasvahappoja, kertatydyttymättömiä n-7 ja n-9 luvun rasvahappoja, karotenoideja, tokoferoleja, tokotrienoleja sekä kasvisteroleja. Tyrniöljyn syömisellä on havaittu kyynelnesteen osmolariteettiä alentava vaikutus (Smith ym. 2007). Tyrniöljyn syömisellä on havaittu myös edullinen vaikutus sydän- ja verisuonitautien sekä tulehdukseen liittyvien laboratoriotestien tuloksiin (Lehtonen ym. 2011, Larmo ym. 2013).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää luteiinilla ja tseaksantiinilla täydennetyt tyrniöljyvalmisteen vaikutusta silmän terveyteen neljän kuukauden seurannan aikana sekä kerätä

verrokkiaineisto eri ikäryhmistä MPOD:in, kontrastinäön, näöntarkkuuden, kuivasilmäisyyden ja refraktion suhteen.

2 SILMÄN ANATOMIAA JA FYSIOLOGIAA.

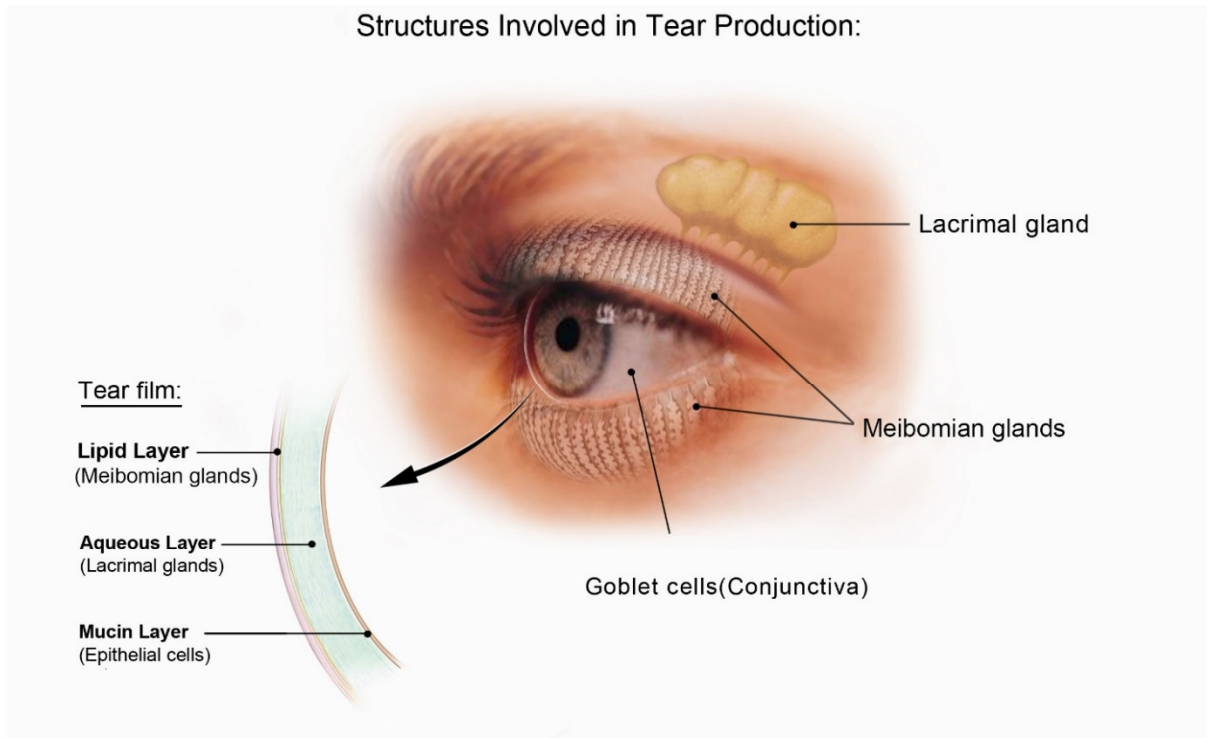


Kuva 1. Silmän kaavakuva, wikimedia commons.

1.1 Ulkopinta

Silmän ulkopinnalla on aina kyynelnestettä. Kyynelneeste suojaa sarveiskalvoa ja muita silmän ulkopinnan solukerroksia mekaaniselta kulumiselta ja mikrobeilta. Kyynelnestetasapaino ei aina toimi kuten silmän terveyden kannalta olisi parasta – esimerkiksi liian vähäisen kyynelneesteen määrän tai kyynelneestekoostumuksen haitallisten muutosten takia. Kyynelneesteen osmolariteetin pystyy mittaamaan ja saadusta arvosta päättämään kyynelneesteen koostumukseen liittyviä asioita. Liian korkea osmolariteetti viittaa kuivasilmäisyyteen ja siihen liittyviin oireisiin.

Kyynelneste erittyy kyynelrauhasesta, joka sijaitsee silmämunasta lateraalisesti ja superiorisesti. Silmän pinnalta kyynelneste valuu kyyneltiehyisiin, joiden aukot ovat silmän mediaalireunassa. Kyyneltiehyiden läpi kyynelneste kulkee kyynelpussin kautta nenäonteloon. Meibomin rauhaset sijaitsevat silmän yläluomissa ja alaluomissa, kunkin rauhasen eritysaukko on kyseisen luomen reunassa. Meibomin rauhasista erittyy kyynelnesteeseen lipidiseosta, meibumia, joka vähentää kyynelnesteen haihtumista silmän pinnalta. Tyrniöljy sisältää aineita, jotka vaikuttavat joko suoraan tai välillisesti kyynelnesteeseen vähentäen kuivasilmäisyyden oireita ja haittoja.



Kuva 2. CC National Eye Institute. Kyynelnesteen tuotantoon liittyvät rakenteet ja kyynelnestekalvon rakenne.

Sarveiskalvo on läpinäkyvä, kirkas ja ohut rakenne, joka taittaa valoa silmän mykiötä kohti ja suodattaa lyhyen aallonpituuden uv-valoa. Jo vuosikymmeniä sitten on todettu, että sarveiskalvo absorboi suurimman osan alle 290nm aallonpituuden valosta (Kinsey 1948). Sarveiskalvon eri kerroksilla on jonkin verran eri voimainen teho absorboida ultravioletivaloa riippuen valon aallonpituudesta. Pinnallisimmat kerrokset absorboivat n. 95% 280nm valosta ja kokonaisuudessaan sarveiskalvo suodattaa melko paljon uv-b ja uv-c aallonpituuksia. (Kolozsvári ym. 2002.)

1.2 Etuosa

Värikalvo sijaitsee sarveiskalvon takana. Se mukautuu päästämään enemmän tai vähemmän valoa silmälle valaistusolosuhteiden mukaan suurentamalla ja pienentämällä keskellä olevan aukon kokoa. Värinsä se saa eri tyyppisistä melaniineista ja jonkin verran muistakin pigmenteistä.

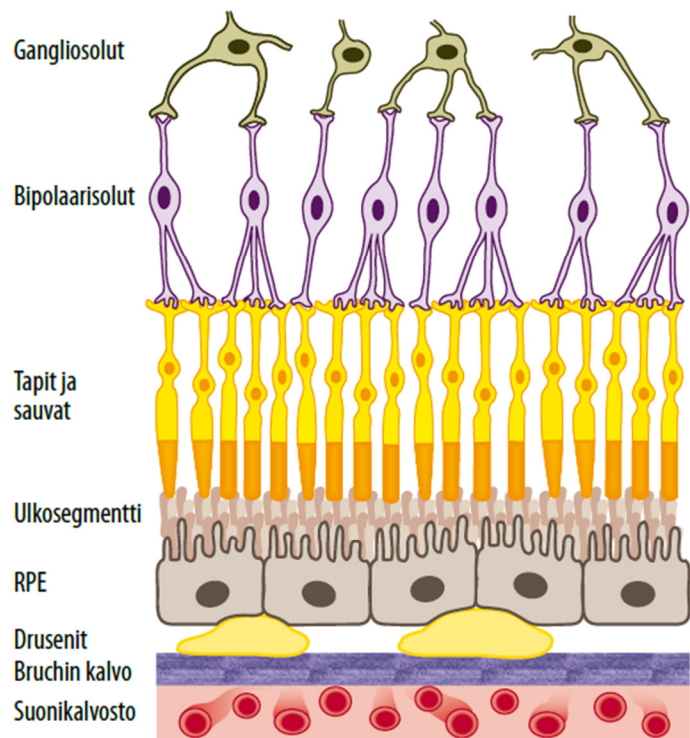
Tummemman sävyiset värikalvot päästävät lävitseen vähemmän valoa kuin vaaleammat (Hu ym. 2008). Albiinoilla ei ole ollenkaan melaniinia tai sitä on huomattavasti vähemmän, mistä seuraa

värikalvon vaaleampi väri. Joissain tapauksissa albiinon värikalvo on pelkästään kiertävän veren punaiseksi värjäämä. Albinismiin liittyy merkittävässä määrin näköoireita, jotka ilmeisesti liittyvät värikalvon ja silmänpohjan puutteelliseen pigmentointiin.

Värikalvon takana on linssi, jonka fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet muuttuvat ikääntyessä. Nuoren ihmisen linssi läpäisee erittäin hyvin valoa ja päästää sen lähes muuttumattomana verkkokalvolle asti. Linssissä on havaittu olevan makulaarisia ksantofyllejä. Ikääntyessä linssi sameutuu ja muuttuu vähemmän valoa läpäiseväksi sekä suodattaa lyhyen aallonpituuden sinistä valoa enemmän kuin nuorena. Kaihileikkauksessa ihmiseltä korvataan oma samea linssi keinolinssillä. Keinolinseistä on markkinoilla sekä kirkkaita ja valoa suodattamattomia malleja, että kellertäviä malleja, jotka suodattavat enemmän tai vähemmän uv-valoa ja sinisen aallonpituuden valoa. Tällä hetkellä Suomessa käytetään ilmeisesti enemmän kirkkaita tekolinsejä ja maailmalla kellertäviä.

1.3 Silmänpohja

RPE-solujen tehtävät:
 Ylläpitää valoreseptorien toimintaa
 Hapen ja ravintoaineiden välitys tapeille ja sauvoille
 Transsytoosi
 Näkösyklin ohjaus
 Kasvutekijöiden tuotanto
 Ionitasapainon ylläpito
 Ulkosegmentin fagosytoosi



Kuva 3. Kaavakuva silmänpohjasta. Duodecim 2009. Kuvassa sisäänpäin on keskeltä kohti gangliosolujen suuntaa ja ulospäin on keskeltä kohti suonikalvostoa.

Silmänpohjaan saapuva valo läpäisee valoistinsoluja hermottavat solukerrokset, joiden jälkeen se tavoittaa tappi- ja sauvasolut. Foveassa on pelkästään tappisoluja ja aistinsignaalia kuljettavat hermosolukerrokset ovat vääntyneet pois valon tieltä, jotta valo pääsee mahdollisimman esteettömästi tarkan näön alueelle. Nuoressa silmässä fovean alueella on erityisen paljon makulaarista pigmenttiä, josta se saa kellertävän sävynsä. Makulaarista pigmenttiä on nimestään huolimatta myös muissa silmänpohjan osissa.

Hermosolujen solukalvoilla ja aksoneissa on merkittäviä määriä makulaarisia ksantofyllejä. Tästä seuraa useita hyödyllisiä asioita silmän terveyden ja näkökyvyn kannalta, muun muassa pienempi paikallinen oksidatiivinen stressi.

Aistinsoluista anatomisesti ulospäin sijaitsee retinan pigmenttiepiteeli ja sen muodostavat RPE-solut. Niillä on kriittinen rooli sisempien solukerrosten ravitsemuksesta ja jätehuollosta huolehtimisessa. Iän myötä RPE-solujen toiminta heikkenee ja johtaa välillisesti tai suoraan muun muassa drusenien syntyyn RPE-kerroksen ja Bruchin kalvon väliin, sekä tietyissä tilanteissa hermosolujen hypoksiasta seuraavaan Bruchin kalvon läpi vaeltavaan haitalliseen uudissuonitukseen.

MPOD on makulan pigmenttitiheyttä kuvaava suure, jota pystyy muutamalla eri mittaustavalla mittaamaan melko luotettavasti ja toistettavasti. Mittaustavoista kerrotaan tarkemmin ikärappeumakappaleessa. Kontrastinäkökykyä pystyy myös mittaamaan ja seuraamaan standardisoiduilla ja toistettavissa olevilla kontrastinäön tutkimiseen suunnitelluilla tauluilla.

3 TYRNI

3.1 Molekyylitasolla

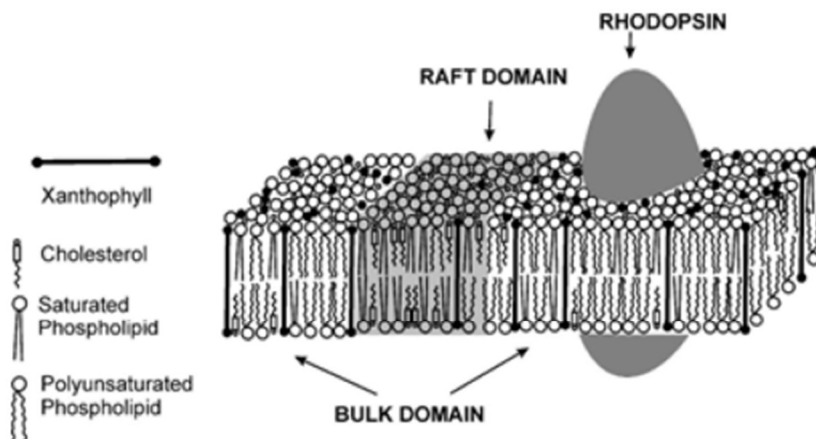
Tyrniöljy vaikuttaa hyödyllisesti muun muassa lipidiaineenvaihduntaan. Kuivatuilla tyrnimarjoilla ja tyrniöljyllä on hieman erilaiset vaikutukset metaboliaan. Kliinisissä tutkimuksissa tyrniöljyn on raportoitu helpottavan kuivasilmäisyyden oireita, vähentävän verihiutaleiden aggregaatiota, parantavan atooppista ihottumaa ja kasvattavan seerumin HDL-pitoisuutta. Kuivatuilla tyrnimarjoilla on saatu ylipainoisilla naisilla tutkittuna merkittävää hyödyllistä vaikutusta seerumin triglyserideihin ja VLDL alaluokkiin. Tyrniöljy vaikuttaa esimerkiksi vähentämällä seerumin kokonais- ja LDL-kolesterolia sekä apolipoproteiini B:tä. Useat epidemiologiset tutkimukset viittaavat suuremman luteiinin ja tseaksantiinin kulutuksen olevan yhteydessä pienentyneeseen silmänpohjan ikärappeuman riskiin. Tässä työssä keskitytään enimmäkseen tyrniöljyn ksantofyllien vaikutuksiin silmän terveyteen. (Larmo ym. 2013, Widomska ja Subczynski 2014.)

Karotenoidit ovat kasviperäinen ryhmä molekyylejä, joilla on pigmenttivaikutus ja antioksidanttivaikutus. Yhteisenä niille on, että ne perustuvat hiiliketjuun. Ne ovat punaisia, punertavia, kellertäviä tai oransseja molekyylejä riippuen molekyylin muodosta ja koosta. Karotenoidit jaetaan kahteen ryhmään, karoteeneihin ja ksantofylleihin. Karoteenit ovat puhtaita hiilivetyjä (esimerkiksi porkkanassa oleva beetakaroteeni) ja ksantofyllit sisältävät happea yhden tai useamman atomin verran (esimerkiksi luteiini tai tseaksantiini). Silmän verkkokalvon makulaarisen pigmentin karotenoideissa on molemmissa päädyissä happiryhmä. Tämä ominaisuus on olennainen, sillä sen takia molekyyli poistuu hitaasti silmänpohjan hermosolujen solukalvoilta.

Luonnossa on yli 750 karotenoidia, tyypillinen ihmisen ruokavalio sisältää noin 40 karotenoidia, ja ihmisen plasmasta on pystytty eristämään 20 karotenoidia. Näistä ainoastaan luteiini, tseaksantiini ja mesotseaksantiini ovat konsentroituneena silmän verkkokalvon solukalvoille. Mesotseaksantiini on tseaksantiinin stereoisomeeri ja se valmistetaan suoraan ihmisen retinassa luteiinista. (Widomska ja Subczynski 2014.)

3.2 Vaikutukset silmässä

Luteiini, tseaksantiini ja mesotseaksantiini ovat ainoat karotenoidit, jotka ovat konsentroituneena silmän verkkokalvon hermosoluille. Edellä mainittuja kutsutaan useassa tutkimuksessa yhteisnimityksellä makulan pigmentti. Niiden konsentraatio verkkokalvolla on noin 1000–10 000 kertainen plasmakonsentraatioon sekä muiden kudosten konsentraatioon verrattuna. (Richer ym. 2012, Widomska ja Subczynski 2014, Widomska ym. 2016.) Makulaaristen ksantofyllien suodatusteho lyhyen aallonpituuden sinisen tai vihreän valon suhteen, tai kyky tehdä happiradikaaleista vaarattomia ei ole parempi kuin muiden plasman karotenoidien. Niillä on siis oltava jokin muu ominaisuus, jonka takia nimenomaan ne ovat kerääntyneet verkkokalvon hermosolujen solukalvoille.



Kuva 4. *J Clin Exp Ophthalmol.* ; 5(1): 326–. Ksantofyllien sijainti solukalvolla.

Makulaariset ksantofyllit liukenevat solukalvoon huomattavasti paremmin kuin muut ravinnon karotenoidit. Ne myös pysyvät pitkiä aikoja paikallaan, mikä voidaan päätellä useiden eri seuranta tutkimusten havainnosta: että MPOD pysyy korkeammalla tasolla merkittävän pitkän aikaa luteiini-, tseaksantiini-, tai mesotseaksantiinilisän antamisen lopettamisen jälkeenkin. Makulaariset ksantofyllit sijoittuvat solukalvolle siten, että ne läpäisevät molemmat kerrokset ja toinen pääty on solusta ulospäin, toinen sisäänpäin. Tähän sijoittautumiseen ilmeisesti liittyvät päiden happiryhmät, joita ei ole karoteeneilla. Makulaaristen ksantofyllien sijoittautuminen solukalvolla myös auttaa niitä

maksimoimaan suojafunktiotaan retinassa ja tekee niistä hyvin stabiileja. (Widomska ja Subczynski 2014, Widomska ym. 2016.)

Makulaariset ksantofyllit sijaitsevat solukalvolla erityisen suurella konsentraatiolla alueilla, joissa on suurin tarve antioksidatiiviselle vaikutukselle lipidien suhteen. Raft domaineissa makulaarisia ksantofyllejä on erityisen suurella konsentraatiolla. Makulaariset ksantofyllit ovat molekyylikemiallisesti stabiilimpia kuin muut ravinnon karotenoidit. Päätyjen hydroksyyli-ryhmät ja solukalvon läpäisevä orientaatio parantavat niiden antioksidatiivista kykyä verrattuna muihin ravinnon karotenoideihin. (Widomska ja Subczynski 2014, Widomska ym. 2016.)

Makulaariset ksantofyllit absorboivat sinistä valoa ja siten vähentävät sinisen valon aiheuttamien reaktiivisten happiyhdisteiden syntyä. Myös tällä tavalla ne suojaavat fotoreseptorisoluja tuholta. Suurin osa lyhyemmän kuin 300 nm:n aallonpituuden valosta absorboituu korneaan, ja ultraviolettivalo alueella 300–400 nm:n absorboituu linssiin. Linssi on nuorissa silmissä hyvin läpäisevä, mutta sameutuu ihmisen vanhetessa ja sameutuminen vähentää sinisen valon pääsyä verkkokalvolle. Nuorilla makulaarisen pigmentin sinistä valoa absorboiva funktio on erityisen tärkeä, sillä nuorten silmissä suurempi osuus sinisestä valosta pääsee verkkokalvolle asti. Valoaistinsolujen suojafunktion lisäksi makulan pigmentti parantaa näkökyvyn kannalta hyödyllisiä optisia ominaisuuksia ja toisaalta vähentää näkökyvyn kannalta haitallisten ilmiöiden voimakkuutta. Muun muassa kromaattinen aberratio eli eri aallonpituuksien valojen eriasteinen taittuminen linssissä vähentyy ja kirkkaan valon aiheuttamasta sokaistumisilmiöstä toipuminen nopeutuu. Myös valon siroutuminen, hajoaminen ja leviäminen vähenee, eli lähekkäisten kohteiden valot sekoittuvat vähemmän toisiinsa. (Widomska ja Subczynski 2014.)

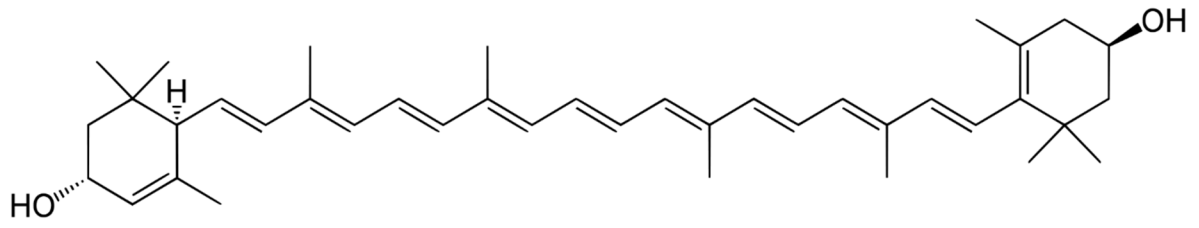
3.3 Vaikutukset silmän ulkopuolella

Retinassa olevat karotenoidit ovat kaikki ksantofylleja. Ksantofyllit muodostavat myös noin 70 % aivojen eri alueiden karotenoideista. Suuri määrä ksantofylleja ravinnossa myöhäistää neurodegeneratiivisten tautien puhkeamista: näitä ovat muun muassa silmänpohjan ikärappeuma, Alzheimerin tauti ja eri syistä johtuvat dementiat. Laajimmin hyväksytty teoria vaikutusmekanismista on sinisen valon suodatus ja eri mekanismeista peräisin olevat antioksidatiiviset vaikutukset. (Widomska ym. 2016.)

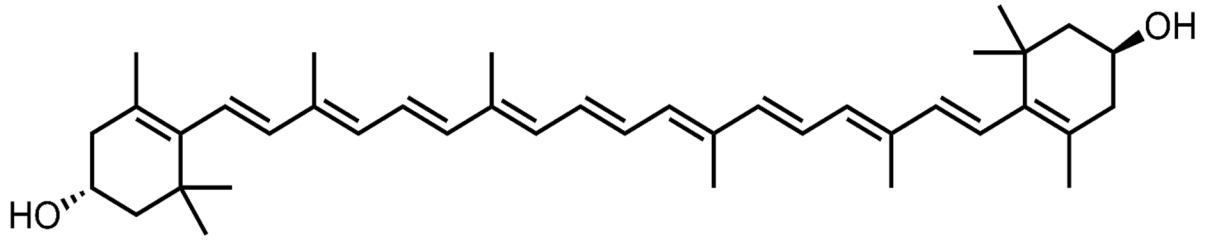
HDL- ja LDL-pitoisuudet ilmeisesti liittyvät ksantofyllien kuljetukseen verenkierrosta hermokudokseen. HDL-vajaus mutaation kanoilla tutkittuna kanojen retinan luteiini- ja tseaksantiinipitoisuudet ovat pienempiä samalla ravitsemuksella kuin verrokina olleilla terveillä kanoilla. Kolesterolin ilmeisesti vähentää ksantofyllien sitoutumista solukalvoon. Ksantofyllien keskiosan hiiliketju yleensä interaktoi solukalvon rasvahappojen kanssa, mikä stabiloi ksantofylliä. Kolesterolin muuttaminen tilannetta epäedulliseen suuntaan ksantofyllin solukalvostabiiliuden

näkökulmasta. Ksantofyllien päissä olevat hydroksyyliiryhmät sekä lisäävät sen stabiiliutta solukalvolla että toimivat antioksidatiivisesti solukalvon molemmiin puoliin oleviin vapaisiin happiradikaaleihin.

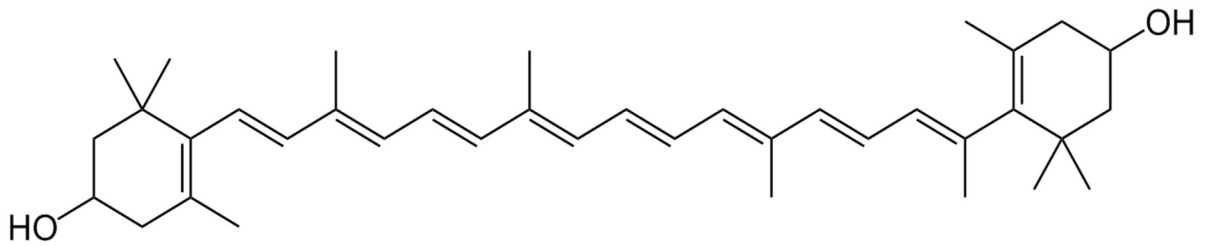
(Widomska ym. 2016.)



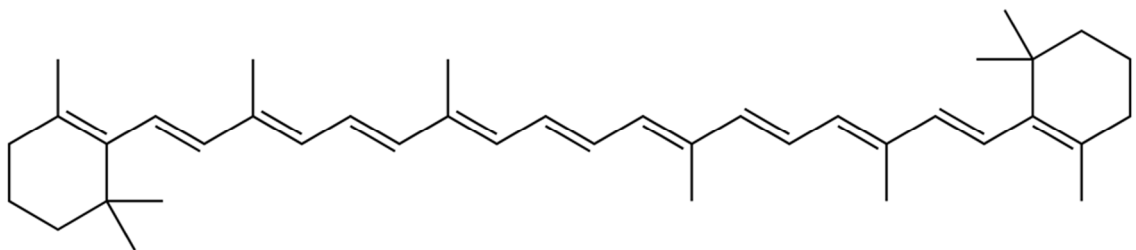
Kuva 5. Luteini. Wikimedia commons.



Kuva 6. Mesotseaksantiini. Wikimedia commons.



Kuva 7. Tseaksantiini. Wikimedia commons.



Kuva 8. Beetakaroteeni. Wikimedia commons.

4 SILMÄNPOHJAN IKÄRAPPEUMA

4.1 Yleisesti

Silmänpohjan ikärappeuma (age-related macular degeneration, AMD) tarkoittaa ikääntymiseen liittyvää silmänpohjan tarkan näkemisen alueen rappeumaa. Muotoja on hitaasti etenevä kuiva ja nopeasti etenevä kostea muoto. Näillä on keskenään erilaisia piirteitä ja erilaista patofysiologiaa, mitä käsitellään enemmän kappaleessa 4.2. Yli 60-vuotiaista noin 10 % ja yli 80-vuotiaista noin 33 % sairastaa silmänpohjan ikärappeumaa. Valtaosa, yli 80 %, ikärappeumista on kuivaa muotoa. (Seppänen 2013, Kivinen ym. 2017.)

AMD:n riskiä lisäävät ikä, silmänpohjan ikärappeuma sukulaisilla, tupakointi, pieni luteiinimäärä ravinnossa, korkea verenpaine, hyperkolesterolemia, valtimonkovettumatauti, lihavuus ja epäterveellinen ruokavalio (Richer ym. 2004, Nolan ym. 2006, Kaariranta ym. 2009, Meagher ym. 2012). Näistä MPOD-arvoon vaikuttavat ikä, silmänpohjan ikärappeuma sukulaisilla, tupakointi, pieni luteiinimäärä ravinnossa ja itseraportoitu korkea kolesteroli (Richer ym. 2004, Nolan ym. 2006, Meagher ym. 2012). Edellä mainittuihin riskitekijöihin liittyy myös MPOD:in suhteellinen alenema. MPOD:iin ei vaikuta alentavasti BMI, silmän värikalvon väri, alkoholinkäyttö, verenpaine tai ravinnon rasva (Nolan ym. 2006). Ikärappeumaan on myös löydetty useita riskiä lisääviä geenivariantteja. Muun muassa komplementin tekijä H:n Y402H polymorfismille, LOC387715/ARMS1 geenipolymorfialle ja komplementtitekijä C3:n geenin nukleotidimuutokselle on todettu yhteys ikärappeumaan. (Kaariranta ym. 2009, Kivinen ym. 2017.)

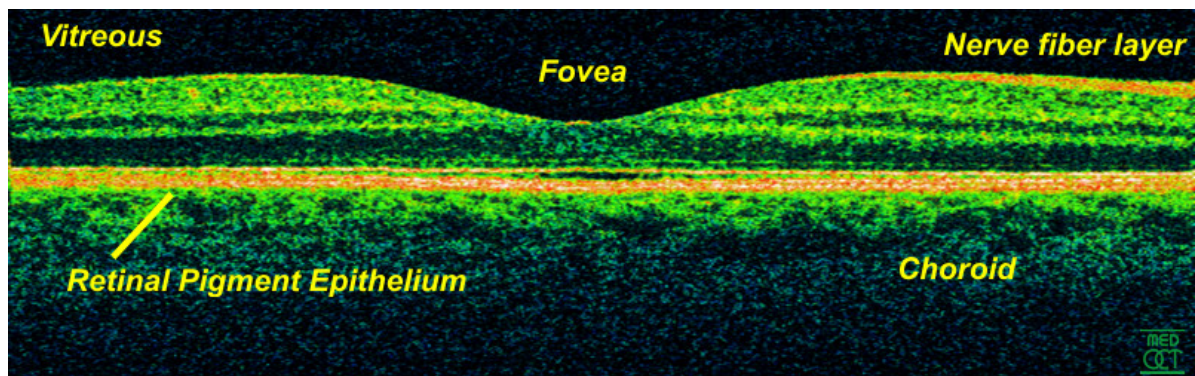
AMD:n oireita ovat esimerkiksi suorien viivojen vääristyminen, mustat puutosalueet tai valkoiset läiskät näkökentässä. Oireet saattavat tulla vähitellen ja AMD:hen sairastunut saattaa huomata vasta hyvin myöhäisessä vaiheessa näkökykynsä heikentyneen niin paljon, että hakeutuu hoitoon. AMD:sta kärsivä saattaa yllättävän pitkään luulla oireiden johtuvan esimerkiksi väärän vahvuisten silmälasien tai kaihin aiheuttamaksi.

4.2 Kuiva ja kostea muoto

Silmänpohjan kuiva ikärappeuma etenee hitaasti vuosien ja vuosikymmenten saatossa, mutta saattaa muuttua nopeasti eteneväksi kosteaksi muodoksi milloin tahansa. Kuivaan muotoon ei ole tällä hetkellä erityisen tehokasta tai etenemistä täysin pysäyttävää hoitoa. Kuivassa muodossa on osoitettu jonkin verran hyötyä antioksidantti- ja sinkkilisästä sairauden etenemisen hidastamisessa (AREDS 2001). Kuivassa ikärappeumassa on silmänpohjassa havaittavissa druseneja makulan alueella, retinan pigmentin epätasaisuutta ja läikikkyyttä. Liikkumiskyky jää usein jossain määrin jäljelle edenneessäkin silmänpohjan ikärappeumassa, sillä reuna-alueiden näkökyky säilyy.

Kostea silmänpohjan ikärappeuma etenee nopeasti päivien ja viikkojen aikana. Kosteaan muotoon on olemassa hyviä hoitoja. Nykyään kostean ikärappeuman hoito pohjautuu suurimmaksi osaksi verisuonikasvutekijöiden estäjien injektointiin silmän lasiaiseen. Parhaimmassa tapauksessa kostean muodon oikealla ja riittävän nopeasti aloitetulla hoidolla voidaan jopa hieman palauttaa näkökykyä. Kuivan muodon muutosten lisäksi silmänpohjassa voidaan nähdä kosteassa muodossa suonikalvosta retinan alueelle kasvaneita hauraita ja herkästi vuotavia uudissuonia, lipidikertymiä ja turvotusta. Kosteassa muodossa näkökyky heikkenee usein heikommaksi kuin kuivassa.

4.3 RPE-solut



Kuva 9. MedOCT-group, Dept of Med. Physics, Med. Univ. Vienna, Austria, 2004. Oct (Optical coherence tomography) kuva verkkokalvosta ja suonikalvosta fovean kohdalta.

RPE-solut ovat tärkeässä osassa verkkokalvon terveyden ylläpitämisessä. RPE-solut ovat postmitoottisia. Eli elimistö ei pysty korvaamaan niitä uusilla RPE-soluilla, jos ne kuolevat. Ne fagosytoivat solujätettä hermosolukerroksesta ja käsittelevät sitä vaarattomaksi sekä siirtävät sitä verisuonikalvostoon silmänpohjasta pois kuljetettavaksi. Lisäksi RPE-solut välittävät tehokkaasti happea ja ravintoaineita sekä kasvutekijöitä suonikalvosta retinan hermosoluille. Retina ei selviä elinvoimaisena ja toimintakykyisenä ilman tehokasta RPE-solujen huolenpitoa, minkä takia RPE-solujen vaurio johtaa ennemmin tai myöhemmin retinan hermosolujen vaurioon ja näkökyvyn heikkenemiseen. Yhden RPE-solun arvioidaan huolehtivan noin 40-50 retinan solun ylläpidosta. (Kaariranta ym. 2009.)

RPE-soluilla on erittäin tehokas aineenvaihdunta. Tästä seuraa iän myötä lipofuskiinin kertymistä solun sisälle. Lipofuskiini on monimuotoinen, erilaisten proteiinien, rasvojen ja hiilihydraattien seos, joka vähitellen kertyy ja kasvaa RPE-solujen lysosomeissa. Nuorena postmitoottiset RPE-solut pystyvät tehokkaasti siivoamaan haitalliset proteiinit ja muut yhdisteet lysosomien proteasomien ja muiden solutuhoa estävien mekanismien avulla ilman lipofuskiinin kertymistä. Lipofuskiini haittaa lysosomaalisten entsyymien toimintaa, mikä johtaa heikentyneeseen viallisten proteiinien ja soluelinten hajotukseen sekä lisääntyneeseen oksidatiiviseen stressiin RPE-soluissa. Esimerkiksi vaurioituneet mitokondriot voivat lisätä reaktiivisten happiyhdisteiden määrää RPE-solun sisällä,

mikäli solu ei pysty tuhoamaan vaurioituneita mitokondrioita riittävän tehokkaasti. (Kaariranta ym. 2009, Kivinen ym. 2017.)

4.4 Melaniini

Silmässä on useita eri soluja, jotka sisältävät melaniinia. Melaniinia sisältävät RPE-solut, värikalvon melanosyytit, sädekehälihaksen melanosyytit ja suonikalvoston melanosyytit. Melaniinia on silmässä muutamaa eri varianttia, joilla on erilaisia biokemiallisia ja fysikaalisia ominaisuuksia. Melaniinilla on jonkinlainen suojaava vaikutus silmän soluja kohtaan, mutta tarkkoja mekanismeja eri silmän alueiden melaniinin suojafunktioista ei ole tiedossa. Tummana pigmenttinä se vähentää silmän kaikkien solujen altistusta eri aallonpituuksien valoille ja vähentää silmän takaosasta takaisin valoastinsoluille heijastuvan valon määrää. RPE-solukerroksen melaniinin määrä vähenee merkittävästi ikääntyneiden silmissä ihmisellä: melaniinin tuotanto aikuisen ihmisen RPE-soluissa joko puuttuu tai sitä tapahtuu vain pieniä määriä. Ihmisen uvean, eli värikalvon, sädekehän ja suonikalvon muodostaman rakenteen, melanosyytit pystyvät tuottamaan melaniinia ja uvean soluista tehdyissä soluviljelmissä on onnistuttu tuottamaan melaniinia. RPE-solujen soluviljelmissä ei ole onnistuttu saamaan melaniinituotantoa aikaiseksi in vitro. (Seagle ym. 2005, Hu ym. 2008.)

Suonikalvon melanosyyteille saapuvan valon määrä on hyvin pieni. Siellä melaniinin suojaavan funktion on oltava enemmän biokemiallinen. Iiriksessä on huomattavan suuri määrä melaniinin eri muotoja, jotka vähentävät silmän verkkokalvolle saapuvan valon määrää hyvin paljon ja siten suojaavat valon aiheuttamilta haitallisilta dna-muutoksilta ja happiradikaalien tuotannolta. Choroidaalisisella melaniinilla on antioksidanttivaikutus ja vapaita reaktiivisia happiyhdisteitä keräävä sekä sammuttava vaikutus, nämä vaikutukset suojaavat suonikalvoa. Iän myötä edellä mainitut vaikutukset saattavat kuitenkin heikentyä ja melaniini niissä muuttua pro-oksiantiksi ja jopa haitalliseksi silmänpohjan soluille. (Seagle ym. 2005, Hu ym. 2008.)

4.5 Drusenit ja tulehdusreaktio

Drusenit ovat proteiinikertymiä, joita muodostuu RPE-kerroksen ja Bruchin kalvon väliin silmänpohjan ikärappeumassa. Sekä lipofuskiini että drusenit ovat todennäköisesti ainakin osittain hermosolukerroksesta RPE-solujen fagosytoimia hajoamattomia solun osia. Drusenit ovat nähtävissä oftalmoskoopilla tai muulla silmänpohjaa kuvaavalla instrumentilla. Druseneja on kovia, tarkkarajaisia ja pieniä sekä pehmeitä, suurempia ja vähemmän tarkasti rajautuvia muotoja. Lisäksi drusenit voivat yhdistyä toisiinsa, jolloin puhutaan konfluoivista muodoista. Suuri druseneiden määrä ja koko silmänpohjassa on yhdistetty silmänpohjan ikärappeumaan. (Kaariranta ym. 2003, Kaariranta ym. 2009.)

Druseneissa esiintyy muun muassa MHC-II -antigeenejä (major histocompatibility complex), immunoglobuliineja, Crp:tä ja useita komplementtitekijöitä. Nämä sekä muun muassa

geenivirhelöydökset silmänpohjan ikärappeumaan liittyen viittaavat siihen, että drusenien syntyyn liittyy jollain tavalla paikallinen krooninen tulehdus ja häiriö komplementtijärjestelmän säätelyssä. Terveessä silmässä druseneiksi kehittyvät aineet puhdistuvat hyvin pois tai hävitetään RPE-soluissa jo ennen niiden kerääntymistä RPE-solujen basaalipuolelle. Paikalliseen tulehdukseen liittyy esimerkiksi dendriittisolujen ja makrofagisolujen invaasio Bruchin kalvon ja RPE-solukalvon väliin, sytokiinien tuotanto ja komplementtijärjestelmän aktivaatio. (Kaariranta ym. 2009.)

Kosteassa silmänpohjan ikärappeumassa suonikalvosta kasvaa Bruchin kalvon läpi retinan puolelle heikkoja ja helposti vuotavia uudissuonia. Näiden kasvua provosoi muun muassa RPE-solujen tuhosta seuraava hermosolujen ja jäljelle jäävien RPE-solujen hypoksia, jota ne yrittävät korjata erittämällä verisuonikasvutekijöitä (Vascular endothelial growth factor, Vegf). Verisuonikasvutekijöitä on useita erilaisia ja verisuonikasvutekijöille on useita eri reseptoreja. Yhteisenä vaikutuksena verisuonikasvutekijöille on verisuoniston kasvun stimulointi. AntiVegf-lääkityksellä silmän sisäisesti annettuna on saatu parhaita tuloksia kostean ikärappeuman hoidossa: usein tauti saadaan pysäytettyä ja näkökyvyn heikkeneminen lopetettua. Parhaimmissa tapauksissa menetettyä näköä saadaan jopa hieman palautettua.

Crp:llä on rooli RPE-solukerroksen ja verisuonikalvon välisen alueen puhdistamisessa. Se säätelee komplementtijärjestelmän kautta poistuvien proteiinien makrofagivälitteistä puhdistusta. Crp sitoutuu komplementtitekijä H:hon joka johtaa puhdistustoimintaan. H:n geenivirhe aiheuttaa heikentynyttä sitoutumista ja johtaa huonompaan puhdistukseen, mikä heikentää proteiinijätteen poistumista RPE-solukerroksen ja verisuonikalvon väliseltä alueelta. Tästä seuraa osaltaan drusenien kasvu. Lisäksi komplementtitekijä H hillitsee tulehdusta. Tulehdusta hillitsevän vaikutuksen puuttuminen johtaa sytokiinien lisääntyneeseen tuotantoon ja dendriittisolujen sekä B- ja T-lymfosyyttien kertymiseen drusenien sijaintialueelle. (Kaariranta ym. 2009.)

Hyperlipidemia tai diabetes ei ilmeisesti altista silmänpohjan ikärappeumalle (Kaariranta ym. 2003). Toisaalta lääkärin käsikirjan 2016 mukaan hyperkolesterolemia altistaa silmänpohjan ikärappeumalle.

4.6 MPOD

MPOD:in yhteydestä silmänpohjan ikärappeumaan on tehty lukuisia tutkimuksia ja yleisesti vaikuttaa siltä että pienempi pigmenttiheys viittaa suurempaan riskiin sairastua silmänpohjan ikärappeumaan (Richer ym. 2004, Nolan ym. 2006, American Optometric Association 2009, Ma ym. 2012, Meagher ym. 2012, Richer ym. 2012). Luteiinilisällä ja tseksantiinilisällä pystytään lisäämään makulaarisen pigmentin määrää. Täten voidaan parantaa lukuisia silmän terveyteen liittyviä mittareita sekä mahdollisesti hidastaa tai estää silmänpohjan ikärappeuman ilmentymistä tai etenemistä.

Makulan pigmenttiä pystyy mittaamaan usealla eri non-invasiivisella tavalla. Osa mittaustavoista on objektiivisia ja osa subjektiivisia. Eri mittaustavoista ovat resonance Raman spectroscopy,

autofluorescence imaging (AFI) ja heterochromatic flicker photometry (HFP). Makulan pigmentti vaimentaa erityisesti sinisiä valon sävyjä. Tätä ilmiötä hyödynnetään tavalla tai toisella kaikissa mittaustavoissa tuloksen saamisessa. (American Optometric Association 2009.)

HFP on subjektiivinen testi, jossa sinisen ja vihreän valonlähteen vilkkumistaajuutta muutetaan ja pyritään löytämään rajakohta, jolloin tutkittavan arvion mukaan valo joko aloittaa värisemisen tai lopettaa sen. Tässä voidaan hyödyntää kahden eri valon vaihtuvaa intensiteettiä, sinisen ja vihreän valon vaihtumisen taajuuden muuttamista tai molempia. Tätä tekniikkaa hyödyntävällä laitteella pystytään saamaan nopeasti, luotettavasti ja toistettavasti mittaustuloksia, jotka korreloivat hyvin objektiivisten mittausten menetelmien kanssa. (American Optometric Association 2009, van der Veen ym. 2009.)

Resonance Raman spectroscopyssä ammutaan retinaan matalan intensiteetin argon-laserilla, jolla saadaan aiheutettua fotoluminenssua makulan ksantofylleissä. Palautuvan valon aallonpituus muuttuu suhteessa makulan pigmentin määrään ja siten pystytään laskemaan MPOD ilman tutkittavan suorittamaa työtä.

AFI perustuu lipofuskiinin fluoresenssiin RPE-solukerrossa. Tällä menetelmällä mittaustulos saadaan, kun lipofuskiini eksitoidaan lähettämään sellaista aallonpituutta, jonka makulan pigmentti pysäyttää. Täten lipofuskiinin fluoresenssi vähenee suoraan verrannollisesti makulan pigmentin määrään, ja palautuvaa valoa analysoimalla voidaan laskea MPOD.

Luteiinien tai tseksantiinilisten vaste seerumipitoisuuteen ei merkittävästi eroa ikärappeumaa sairastavien ja niiden välillä, joilla ei ole silmänpohjan ikärappeumaa. Mesotseksantiinilisiä suurella annoksella annettuna plasmapitoisuus eroaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavien ja terveiden verrokkien välillä (Meagher ym. 2012).

5 KUIVA SILMÄ

5.1 Yleisesti

Kuivasilmäisyys on monitekijäinen silmän ja kyynelinten alueella oleva sairaus. Siihen liittyy epämiellyttävä tunne, visuaalisia häiriöitä, kyynelkalvon epästabiiliutta ja potentiaalisesti vauriota silmän ulkopinnalle (Lemp ym. 2007). Yleisimmät kuivasilmäisyyden tyypit ovat aqueous-deficient ja evaporative dry eye.

Aineistoista ja ikäryhmästä riippuen suurten epidemiologisten tutkimuksien arvio kuivasilmäisyyden prevalenssista on noin 5-35 % (Albeitz ym. 2007). Kuivasilmäisyyden taustalla oleva syy voi olla vaurio tai sairaus missä tahansa komponentissa kyynelrahasesta kyyneltiehyisiin ja kyynelpussiin tai niihin johtavissa afferenteissa, efferenteissa tai motorisissa hermoissa.

Sairauteen liittyy suurentunut osmolariteetti kyynelnesteessä ja tulehdus silmän pinnalla.

Kyynelnesteen hyperosmolariteetti aiheuttaa hyperosmolariteettia silmän pinnan epiteelisoluisissa. Tämä johtaa useiden tulehdusreaktiota aiheuttavien tekijöiden aktivaatioon. Muun muassa MAP-kinaasit (mitogen-activated protein kinase) ja NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) signaalitiet aktivoituvat sekä useita tulehdusta aiheuttavia sytokiineja (interleukiini (IL)-1A; -1B; tumor necrosis factor (TNF-A) ja matrix metalloproteinaaseja (MMP-9) erittyy. (Albeitz ym. 2007, Lemp ym. 2007)

Riskitekijöitä kuivasilmäisyydelle ovat muun muassa silmään tehdyt refraktiiviset toimenpiteet, pieni androgeenipitoisuus ja suuri estrogeenipitoisuus: esimerkiksi prostatasyöpään antiandrogeenilääkitystä saavilla potilailla on kohonnut riski sairastua kuivasilmäisyyteen.

5.2 Eri muodot

Aqueous-deficient muodossa kyynelnesteen erityis on vähentynyt, mikä johtaa hyperosmolariteettiin ja tulehdusvasteeseen. Liian pieni kyynelnesteen erityis johtaa siis kuivasilmäisyyden oireisiin.

Evaporatiivisessa muodossa kyynelnestettä erittyy riittävästi, mutta veden haihtuminen silmän pinnalta on liian suurta. Yleisin syy evaporatiiviselle kuivasilmäisyydelle on Meibomin rauhasen dysfunktio, johon liittyy vajavuus kyynelnesteen lipidikerroksessa. Tämä johtaa siihen, ettei kyynelnesteessä ole riittävä määrä lipidejä estämässä kyynelnesteen haihtumista silmän pinnalta.

5.3 Tyrni ja rasvahapot

Meibum eli Meibomin rauhasen erite on merkittävä lähde kyynelnesteen uloimman kerroksen lipideille, jotka vähentävät veden haihtumista kyynelnesteestä. Lisäksi meibum on lipidikoostumukseltaan erilaista terveillä verrokeilla ja niillä, joilla on kuivasilmäisyyttä.

Pääasialliset karotenoidit tyrniöljyssä ovat beetakaroteeni ja tseaksantiini. Molemmilla niistä on antioksidatiivinen ja myös todennäköisesti tulehdusreaktiota heikentävä vaikutus. Antioksidantit saattavat suojata silmää oksidatiiviselta vauriolta, joka johtaa tulehduskaskadien aktivoitumiseen. Kyynelfilmiä stabiloivaa vaikutusta on myös raportoitu. (Larmo ym. 2010.)

Tyrniöljyvalmisteella on saatu lupaavia tuloksia myös kuivasilmäisyyden hoitoon liittyen (Larmo ym. 2010). 20–75 -vuotiailla miehillä ja naisilla, joilla oli kuivasilmäisyyden oireita, tehtiin double blind, parallel, plasebokontrolloitu 3 kuukautta kestänyt 2 g tyrniöljy + n-3- ja n-6-rasvahappovalmiste tai plasebovalmiste seurantatutkimus. Tyypilliset kuivasilmäisyyden oireet olivat listattuna tutkimukseen. Arkuus, kappaleen tunne, kuivuus, pölyisyyden tai hiekkaisuuden tunne, poltto, punaisuus, vetiset silmät tai sumentunut näköaistimus.

Edeltävässä kappaleessa mainitussa tutkimuksessa oli molemmilla ryhmillä trendinä kyynelnesteen osmolariteetin kasvu kolmen kuukauden kuluttua aloituksesta. Tutkimus tehtiin Turussa talviaikaan,

mikä osaltaan selittää huonompaan suuntaan menemistä myös tyrniryhmällä. Kuivasilmäisysoireet ovat yleisempiä niinä ajanjaksoina, joina sisäilmaa lämmitetään, eli esimerkiksi talviaikaan pohjoisessa (Larmo ym. 2010). Tutkimuksen lopussa merkittävästi suurempi osa tyrniöljyä ottaneista arvioi itsensä tyrniöljyryhmään kuin plaseboryhmään kuuluneista. Muun muassa maksimi-intensiteetti punaisuudessa ja polttavuuden tunteessa oli yleisesti matalammalla tasolla tyrniryhmässä kuin plaseboryhmässä. Tyrniöljyvalmistetta käyttämällä voidaan siis vähentää kyynelnesteen osmolariteetin kasvua talviaikana Suomen ilmastossa.

N-6-rasvahapoille on useassa tutkimuksessa mutta ei kaikissa todettu positiivisia vaikutuksia kuivasilmäisyyteen liittyen (Larmo ym. 2010). Tulehdusmodulaatio vaikuttaisi liittyvän n-6-rasvahappojen edullisiin vaikutuksiin.

Suuri n-3-rasvahappojen saanti ravinnosta on yhteydessä pienentyneeseen kuivasilmäisyyden riskiin naisilla, mutta suuri n-6 : n-3 suhde rasvahappojen saannissa ravitsemuksesta on assosioitunut suurentuneeseen riskiin. Ihmisen elimistö voi muokata n-3- ja n-6-rasvahappoja eri rasvahapoiksi saman n-luvun sisällä metaboliiteilla, joissa on jaettuja entsyymejä. Eli n-6-rasvahappojen määrä vaikuttaa n-3-rasvahappojen metaboliaan ja toisinpäin. N-3-rasvahappojen vaikutukset nojaavat yleisesti enemmän anti-inflammatoriseen suuntaan kuin inflammatoriseen. (Larmo ym. 2010.)

6 AJOTERVEYS

Yhtenä käytännön elämään liittyvänä asiana tyrniöljyn silmänterveysvaikutuksiin liittyen on näkökyky ajamistilanteissa. Väestö ikääntyy, ja kyky nähdä esimerkiksi muita autoja ja liikennemerkkejä on oleellinen osa liikenneturvallisuutta.

Ajamisen ja näön kannalta haitallisia asioita ovat muun muassa pitkä palautumisaika kirkkaan valon aiheuttamasta jälkioireesta (esimerkiksi ajettaessa auringonpaisteesta himmeästi valaistuun tunneliin tai vastaantulevien autojen kirkkaat ajovalot pimeässä), väriaberraatio (kohde ”vuotaa” väriä näkökentässä viereisille alueille. Muun muassa kirkkaan sinisten valopisteiden ympärillä nähtävä halo tai liikennemerkin värirajapintojen epämääräisyysvaikutelma) ja kontrastinäön heikkous (teksti ei erotu pohjasta liikennemerkeissä).

Silmänpohjan väri tulee punertavalta osaltaan suonikalvon verenkierrosta ja kellertävältä osuudeltaan makulaarisesta pigmentistä, jota on silmänpohjan solujen solukalvoihin akkumuloituneena n.1000-10 000 kertaisesti seerumikonsentraatioon verrattuna (Richer ym. 2012). Silmänpohjassa on myös melaniinia eli mustaa pigmenttiä, joka osaltaan vähentää häikäistymiä.

Makulan pigmentti sisältää makulaarisia ksantofyllejä: luteiinia, tseaksantiinia ja mesotseaksantiinia (Meagher ym. 2012). Nämä sijaitsevat suurimmalta osin silmän hermosolukerroksessa, solukalvoilla ja ovat lisäksi sijoittuneet lähelle oksidatiivista stressiä aiheuttavia molekyylejä ja proteiineja.

Makulan pigmentin määrä laskee iän myötä. Erityisesti silmänpohjan ikärappeumaan on osoitettu liittyvän pienempiä makulaaristen pigmenttien konsentraatioita useissa eri tutkimuksissa.

Luteiinilisiä tai luteiinilisiä yhdistettynä antioksidantteihin ja mineraalilisiin parantaa merkittävästi näkökykyä usealla mittarilla vuoden seurannassa (Richer ym. 2004). Muun muassa kontrastinäkö ja voimakkaasta valosta palautuminen paranevat merkittävästi plaseboon verrattuna. Tämä parantaa näkökykyä, mikä johtaa parempaan ja aikaisempaan ympäristön havainnointiin liikenteessä.

Huono kontrastiherkkyys aiheuttaa muun muassa heikompa kykyä erottaa ohjauskylttejä ja ajo-opasteita, huonompaa suorituskkyä jarrutustilanteissa, huonompaa ohjattavuutta ja ajotaitoja, huonompaa raportoitua itsearvioitua ajotaitoa ja hidastunutta reaktioaikaa (Richer ym. 2012). Kolariin osallisena olleilla kuskeilla on merkittävä heikkenemä näkökyvyn kontrastiherkkydessä verrattuna kuskeihin, jotka eivät ole olleet osallisina liikenneonnettomuudessa.

Liikenneonnettomuudessa osallisena olleella on kahdeksankertainen riski kärsiä vakavasta kontrastiherkkyden alenemasta toisessa silmässä ja kuusinkertainen riski vakavasta kontrastiherkkyden alenemasta molemmissa silmissä (Owsley ym. 2001.)

7 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tässä työssä on tavoitteena selvittää luteiini ja tseaksantiinitäydennetyt tyrniöljyvalmisteen vaikutusta silmän terveyteen. Tutkimuksessa tarkasteltiin mitattavia arvoja näkökyvyn, refraktion, kontrastin ja makulaarisen pigmentin määrän suhteen yli 59 vuotiailla neljän kuukauden lumekontrolloidussa seurannassa. Lisäksi mitattiin nuoremmilta terveiltä vapaaehtoisilta visus, Pelli-Robson, alennetun kontrastin visus, refraktio ja MPOD.

MPOD mitattiin HCF periaatteella toimivalla mps2 laitteella.

Kaikki ensikäynnit tehtiin kevät- ja kesäaikaan, seurantakäynnit tehtiin syksyllä. Kaikki käynnit tehtiin Turun yliopistollisen keskussairaalan tiloissa, ja datan keräsi valtaosin sama henkilö, Perttu Liuska. Kahden tutkittavan henkilön datan keräsi Ari Kuusela. Lux-mittarilla mitattiin Pelli-Robson-, ja visustaulujen oikea valon määrä tutkimushuoneessa. Kumpaankaan tauluun ei heijastunut suoraa valoa ulkoa tai huoneen valaistuksesta. Myöskään mps2 laitteen okulaariin ei osunut voimakasta suoraa valoa heijastumariskin minimoimisen vuoksi.

Ensikäynnillä mitattiin autorefraktometrillä refraktio, MPOD kummastakin silmästä erikseen, Pelli-Robson 1m etäisyydeltä kummallakin silmällä, Pelli-Robson 3m etäisyydeltä kummallakin silmällä; visus, visus 5% kontrastilla, visus 2.5% kontrastilla kummastakin silmästä. Seurantaryhmässä olleilta mitattiin ensikäynnillä myös oikean silmän kyynelnesteen osmolariteetti ja kysyttiin pituus sekä paino. Kukaan seurantaryhmästä ei tupakoinut. Kaikilta otettiin myös silmänpohjasta valokuvat

makulan alueelta silmänpohjakameralla näkyvän patologian poissulkuun, silmäpohjakuivissa kenelläkään tutkittavalla ei ollut merkittävää näkyvää patologiaa.

Kertatutkittavia tutkimukseen osallistui 23 kpl, joista 19 ikäryhmästä 20–30v. Loput neljä tutkittavaa olivat ikäryhmästä 30–59v. Kertatutkittavista 10 oli miehiä, 13 naisia.

Seurantatutkimukseen osallistui 10 henkilöä. Näistä yksi keskeytti tutkimuksensa sairaalahoitoa vaativan yllättävän sairastumisen takia. Seurantaryhmässä oli 1 mies ja 9 naista. Keskeyttäjä oli mies, joten seurantatutkimuksen loppuun asti suorittaneet olivat kaikki naisia. Seurantatutkimukseen osallistuneista 6 satunnaistettiin lumeryhmään (5 suoritti loppuun asti, sillä keskeyttäjä oli lumeryhmässä) ja 4 satunnaistettiin tyrniöljyryhmään. Seurantatutkimuksessa ensikäynnillä otettiin kaikki samat tutkimukset kuin kertamittavilta ja lisäksi kyselytutkimus, VFQ-25, osmolariteetti ja laboratoriotestejä: C-reaktiivinen proteiini, kokonaiskolesteroli, Triglyseridit, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT), alaniiniaminotransferaasi (ALAT), HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli.

Tyrniöljyryhmään satunnaistetut henkilöt söivät päivittäin luteiinilla ja tseaksantiinilla täydennettyä tyrniöljyä 2 g vuorokaudessa. Tyrniöljy on valmistettu ylikriittisellä hiilidioksiduutolla (Aromtech Oy, Tornio). Öljyssä on vakioitu koostumus tyrnimarjan ja siemenen öljyä sekä beetakaroteenia ja antioksidantteja (alfa-tokoferoli ja rosmariiniuute). Tyrniöljyyn on lisätty samettikukasta eristettyä luteiinia ja tseaksantiinia (Kemin Inc, USA) siten, että päiväannoksesta saadaan luteiinia 10 mg ja tseaksantiinia noin 0,5 mg. Lumeryhmään satunnaistetut henkilöt söivät koejakson ajan keskipitkäketjuisia rasvahappoja sisältävää öljyä 2 g vuorokaudessa (fraktioitu kookos- ja palmuöljy). Öljyt annosteltiin ulkonäöltään samanlaisina 500 mg:n kapselina, 2 kapselia aamuin ja 2 illoin. Kapselikuori on kasviperäinen.

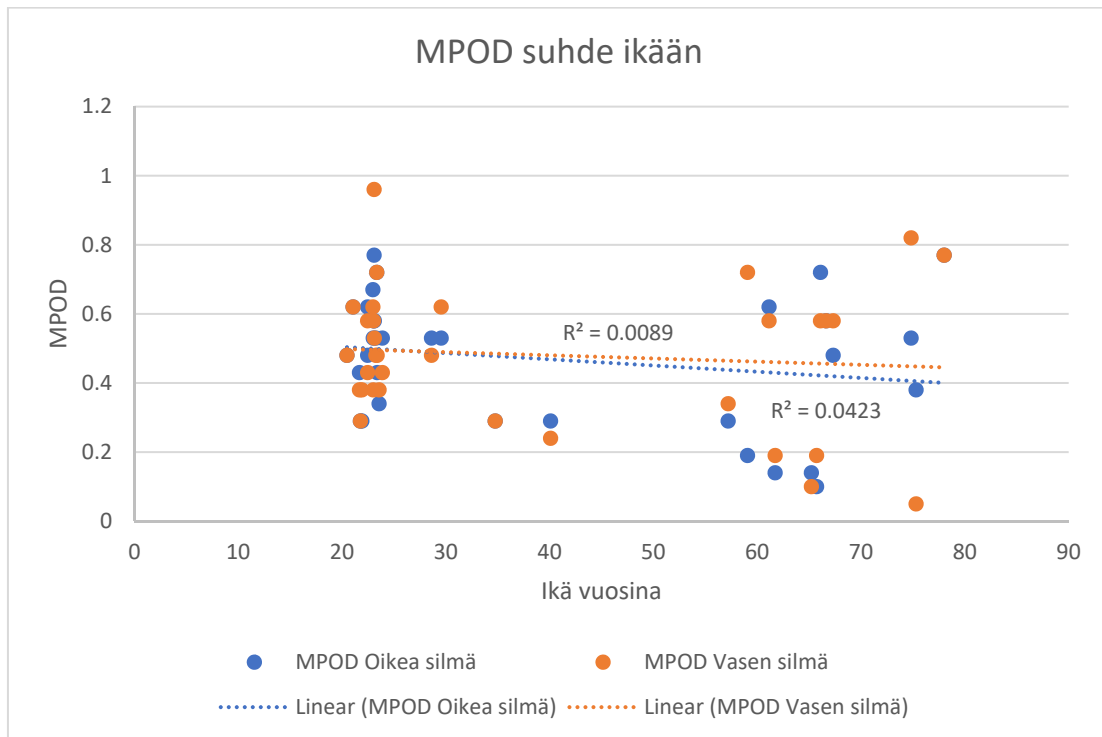
Kaikki näkökykyä mittaavat tutkimukset muilta osin kuin autorefraktio tehtiin joko omilla laseilla tai ilman laseja. Seurantatutkittavilla käytettiin samoja laseja kuin ensimmäisellä kerralla ja mikäli laseja ei käytetty ensikäynnillä, ei niitä käytetty myöskään seurantakäynnillä.

8 TULOKSET

8.1 Kertatutkimus ja ensikäynnit

Kaikissa tämän otsikon alla olevissa kuvaajissa on käytetty datana kertatutkittavien verrokkien arvoja sekä seurantatutkimukseen osallistuneiden tutkittavien ensikäyntiarvoja.

Aineiston perusteella MPOD arvo laskee vähitellen iän mukana. (Vasen $R^2 = 0,0089$; Oikea $R^2 = 0,0423$) Aineisto on sen verran hajanaista, ettei sen perusteella pysty tekemään varmoja päätelmiä. Keskialueelta ikäjakaumaa on hyvin vähän mittauspisteitä.



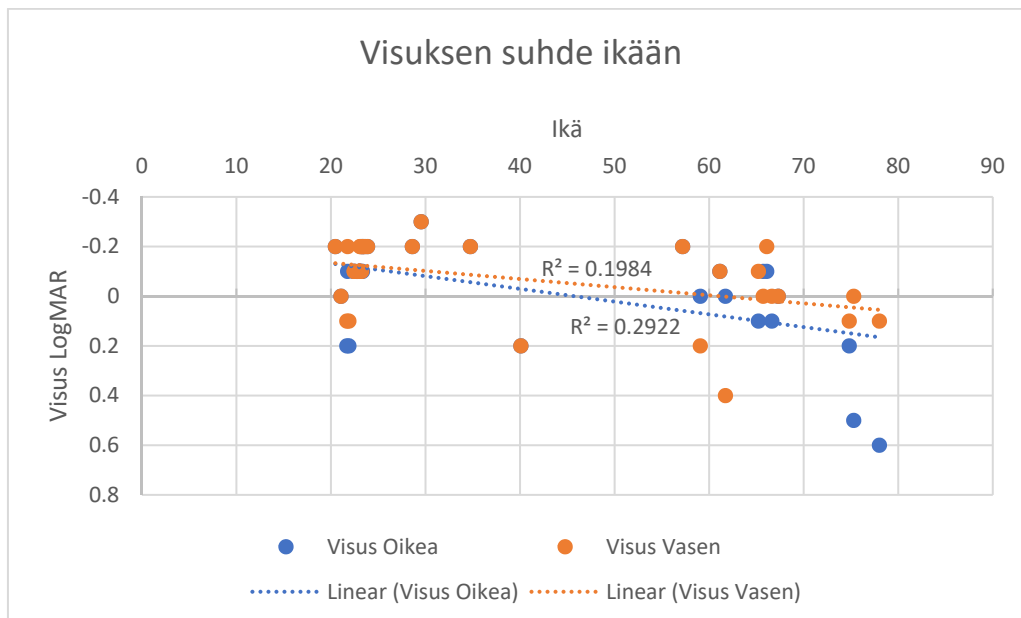
Taulukko 1. MPOD arvot kertatutkittavilta ja seurantatutkittavien ensikäynneiltä.

Visus-arvoissa ja alennettun kontrastin visus-arvoissa havaittiin negatiivista korrelaatiota ikään suhteutettuna. Eli kun ikä kasvaa niin näöntarkkuus heikkenee. Hajonta on suurta tässäkin. $R^2 = 0,2922$ oikeassa silmässä ja $R^2 = 0,1984$ vasemmassa silmässä. 5% kontrastilla mitattuna oikea $R^2 = 0,1982$ ja vasen $R^2 = 0,1965$. 2,5% kontrastilla mitattuna oikea $R^2 = 0,0379$ ja vasen $R^2 = 0,1191$.

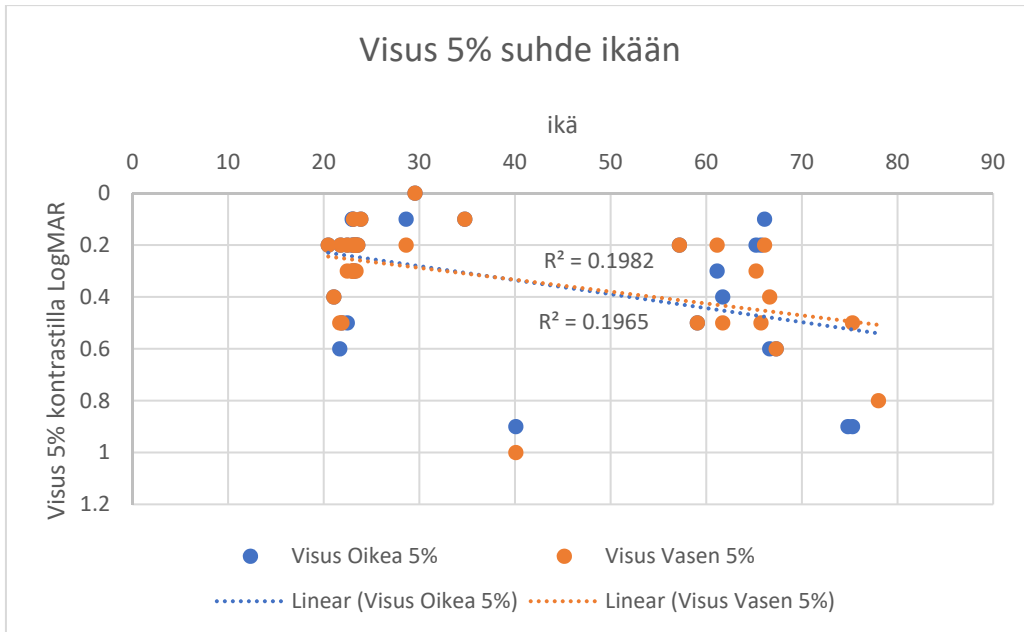
Desimaaliarvojen käsittely ja suorien piirtäminen kuvaajiin olisi huomattavan monimutkaista matemaattisesti. Käytämme logaritmiarvoja, jotta voidaan käyttää lineaarisia suoria havainnollistamaan dataa.

Desimaali	LogMAR
0.1	1
0.125	0.9
0.16	0.8
0.2	0.7
0.25	0.6
0.32	0.5
0.4	0.4
0.5	0.3
0.63	0.2
0.8	0.1
1	0
1.25	-0.10
1.6	-0.20
2	-0.30

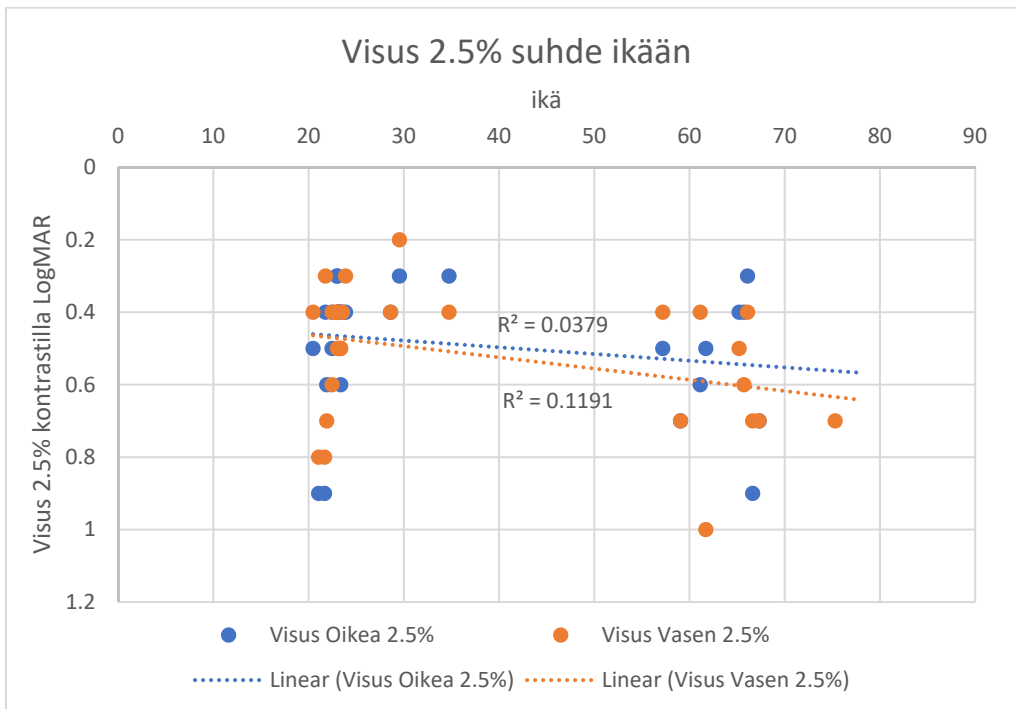
Taulukko 2. Näöntarkkuus desimaaliarvona ja vastaava LogMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution) arvo.



Taulukko 3. Näöntarkkuudella on negatiivinen korrelaatio iän suhteen.

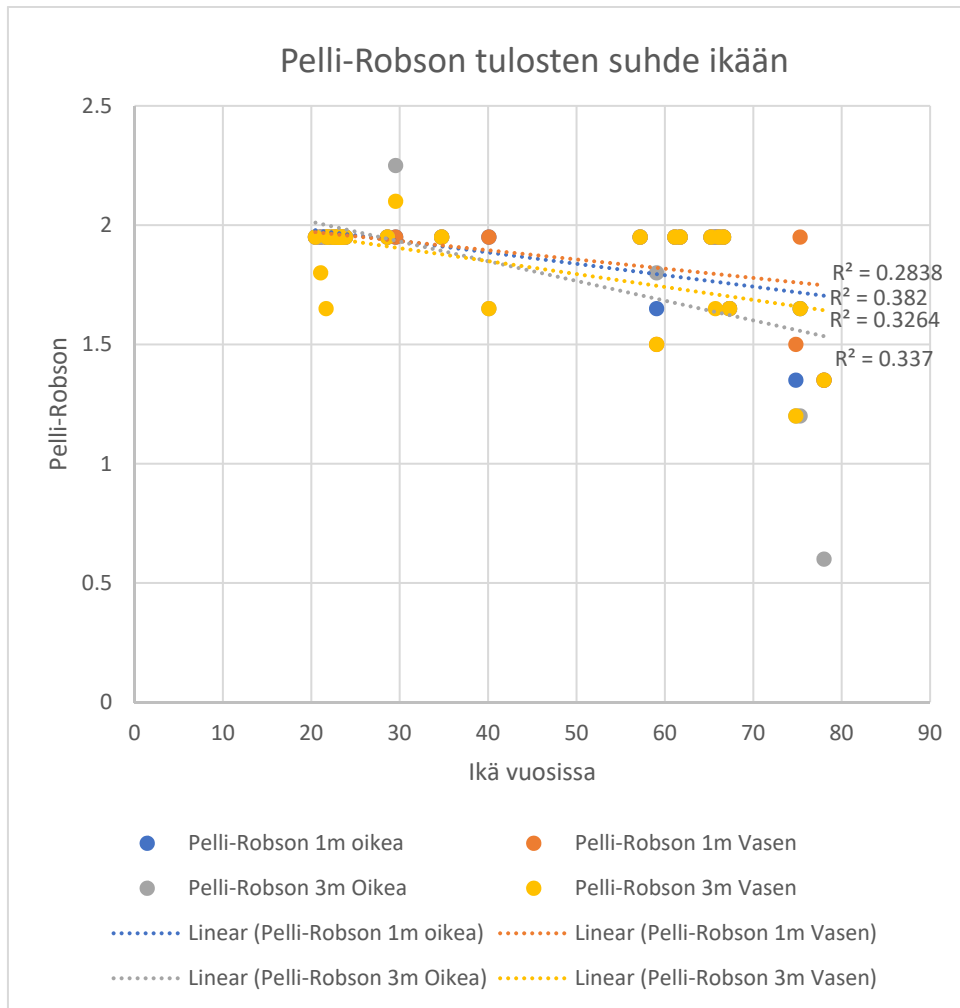


Taulukko 4. 5% kontrastin näöntarkkuudella on negatiivinen korrelaatio iän suhteen.



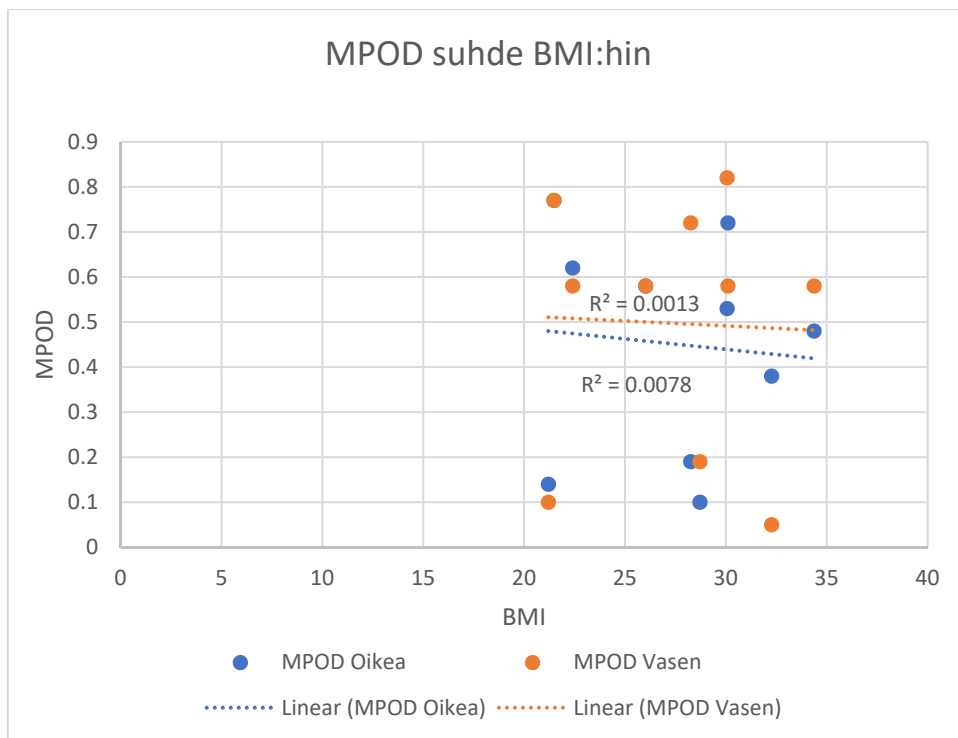
Taulukko 5. 2,5% kontrastin näöntarkkuudella on negatiivinen korrelaatio iän suhteen.

Ikään suhteutetulla Pelli-Robsonilla on myös samanlainen laskeva trendi. 1m etäisyydellä oikea $R^2 = 0,382$; vasen $R^2 = 0,2838$. 3m etäisyydellä oikea $R^2 = 0,337$; vasen $R^2 = 0,3264$.



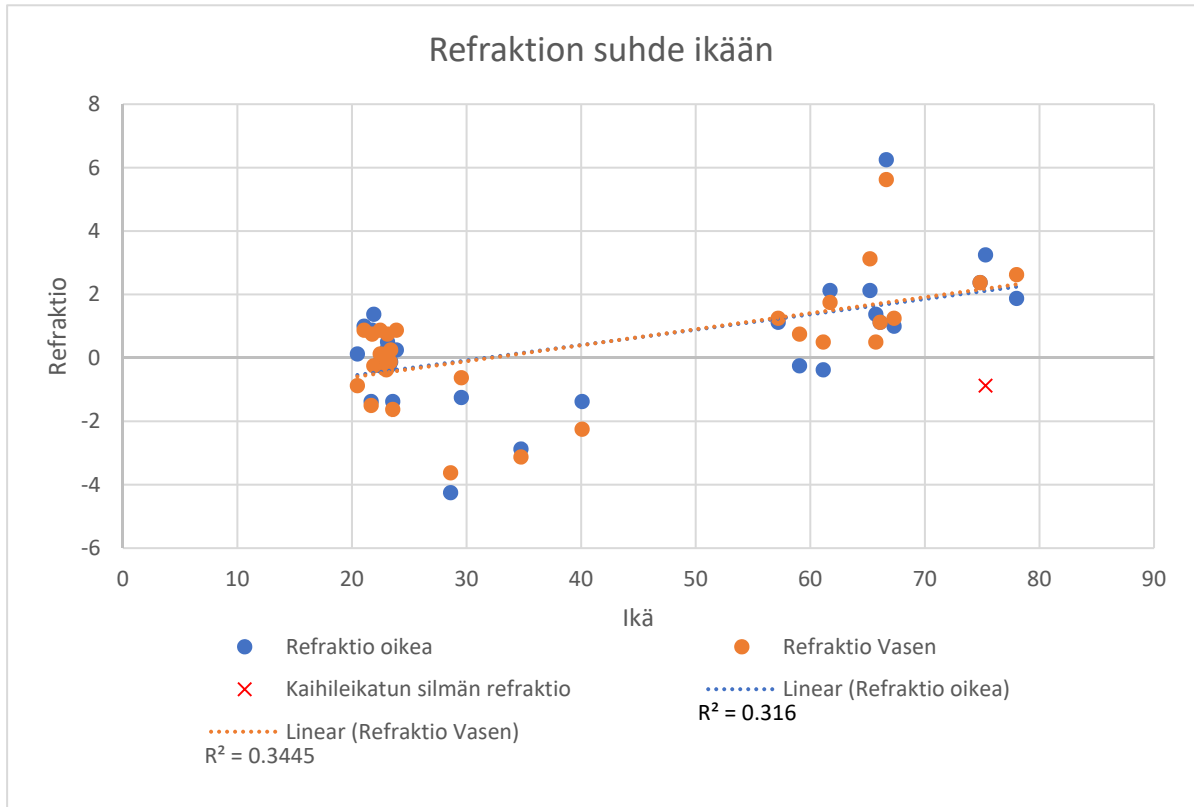
Taulukko 6. Pelli-Robson -taululla tutkittuna kontrastinäöntarkkuus heikkenee iän myötä vähitellen.

BMI:llä ei vaikuta olevan yhteyttä MPOD arvoon. Oikea $R^2 = 0,0078$; vasen $R^2 = 0,0013$.



Taulukko 7. BMI:llä ja MPOD:illa ei näyttäisi olevan yhteyttä tämän aineiston perusteella.

Aineistosta mitatulla refraktiolla vanhemmilla ihmisillä on suuremmat arvot kuin nuoremmilla. Mutta kyseessä ei ole seurantatutkimus, eli aineiston perusteella ei voi sanoa onko muutos ikääntymiseen liittyvää vai esimerkiksi nuorten ja vanhempien tutkittavien valinnasta johtuvista eroista peräisin. Alle 30 vuotiaat olivat enimmäkseen yliopisto-opiskelijoita, kun taas 50 ikävuodesta ylöspäin oli muun muassa eläkkeellä olevia silmäklinikan hoitajia. Aineisto on melko hajanaista ja keskialueella ikäjakaumassa on hyvin vähän mittauspisteitä. Oikea $R^2 = 0,316$; vasen $R^2 = 0,3445$.



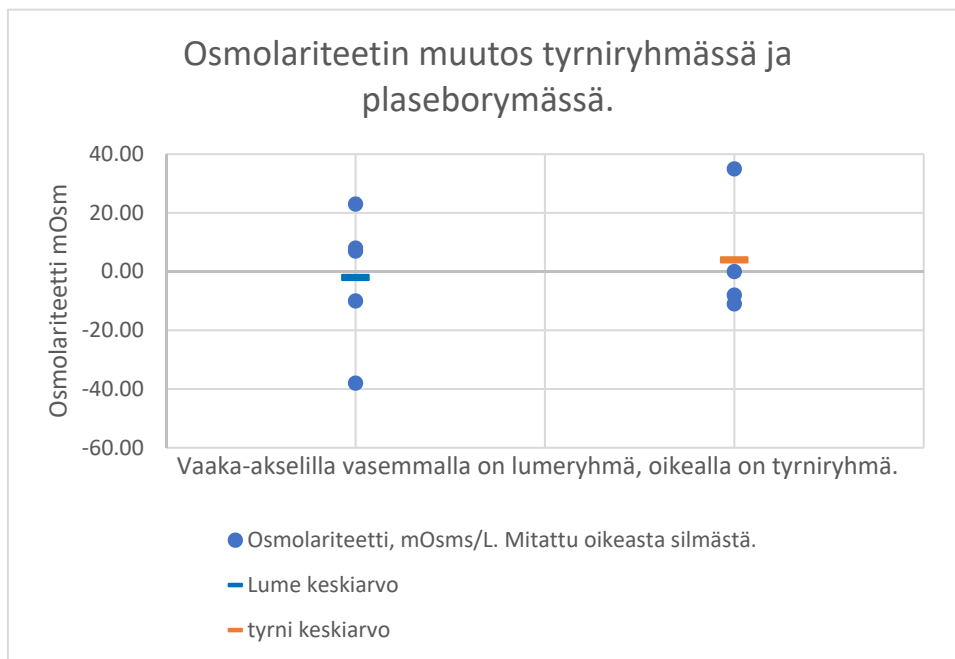
Taulukko 8. Refraktion suhde ikään, kaihileikatun silmän arvo merkattu punaisella X:llä.

8.2 Seuranta

Kyselytutkimuksessa kukaan koehenkilöistä ei kokenut saaneensa hyötyä tyrniöljyvalmisteesta. 1 tyrniryhmään kuulunut koehenkilö koki ihon kuivumista, jonka arvioi johtuvan tyrnivalmisteesta. 1 lumeryhmään kuulunut koehenkilö arvioi kuuluvansa tyrniryhmään, loput 8 arvioi kuuluneensa lumeryhmään.

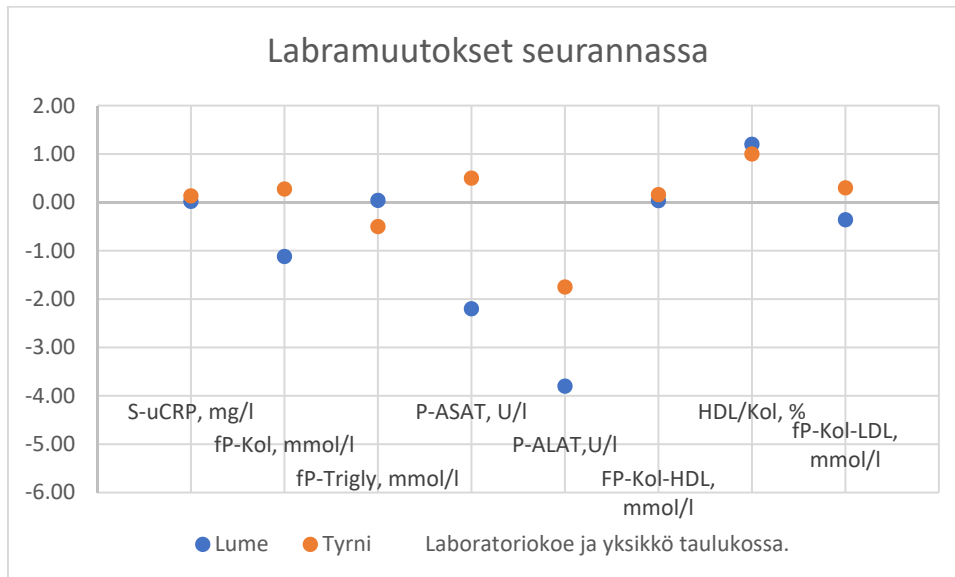
VFQ-25 kyselyssä kummallakaan ryhmällä ei ollut merkittävää muutosta seurannassa kumpaankaan suuntaan. Lieviä muutoksia joissain kysytyissä arvoissa tai oireissa oli, mutta ei painottuen tyrniryhmään tai lumeryhmään. Valtaosa kaikista arvoista oli samalla tasolla ensikäynnin ja seurantakäynnin kyselyissä.

Osmolariteetti kasvoi hieman tyrniryhmässä ja laski hieman plaseboryhmässä, mikä oli epäintuitiivista ja vastoin odotuksia. Keskiarvot ovat kuitenkin hyvin lähellä nollaa. On hyvin mahdollista, ettei tässä tutkimuksessa mitattu muutos ole sattumaa suurempaa kumpaankaan suuntaan.



Taulukko 9. Osmolariteetin muutos seurantatutkimuksessa.

Laboratoriokokeissa ei löytynyt merkittävää eroa ryhmien välillä, eikä merkittävää muutosta kumpaankaan suuntaan millään mitatulla arvolla. Yksittäisten koehenkilöiden ääripäiden tulokset ovat näin pienelle aineistolle liian heitteleviä, jotta datasta voisi tehdä ryhmien välille päätelmiä.



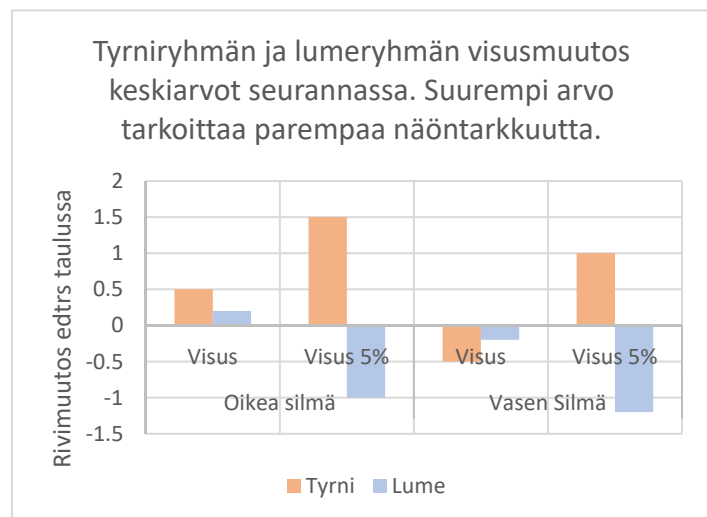
Taulukko 10. Laboratorioarvojen muutokset ensikäynnistä seurantaikäntiin tyrniryhmässä ja lumeryhmässä.

Visus-arvossa ei ollut merkittävää eroa tyrniöljyryhmän ja plaseboryhmän välillä. Alennettujen kontrastien visus-arvoissa sekä 5 % että 2,5 % varianteilla mitattuna parantuivat tulokset tyrniöljyryhmällä alkumittaukseen ja lumeryhmään verrattuna. Seurannassa alennetun kontrastin visusten analyysiä haittaa, että lähes puolet 5 % tai 2,5 % kontrasteista ei tyrniryhmässä saanut mitään mittaustulosta ensikäynnillä eikä seurantakäynnillä. Eli käytännössä niissä mitattuna tyrniryhmän n = 2 joista toisella tuli hämmäntävän paljon parantumista kontrastinäkökykyyn. Hyvin pienen tyrniryhmän vuoksi jätetään pois seuranta-analysistä visus 2,5 % kontrastin tulkinta.

Visus-arvoista taulukko on laskettu siten että yksi rivi on 1 yksikkö. Datasta on poistettu ne silmät, joilla alkumittauksessa tai loppumittauksessa ei onnistuttu saamaan mitään tulosta. Eli tutkittava ei nähnyt edes isointa riviä. Datapisteitä on poistettu aineistosta yhteensä 6, joista 5 visus 2,5 % kontrastimittauksesta.

Oikea	Keskiarvo:	Tyrni	Lume
	Visus	0.5	0.2
	Visus 5%	1.5	-1
	Visus 2.5%	2.5	0.25
Vasen	Keskiarvo:	Tyrni	Lume
	Visus	-0.5	-0.2
	Visus 5%	1	-1.2
	Visus 2.5%	2	-0.2

Taulukko 12. Keskiarvona rivimuutokset visuksessa seurantaryhmissä. Yksikkönä edtrs taulun rivi. Suurempi luku tarkoittaa muutosta parempaan näöntarkkuuteen, negatiiviset arvot vastaavasti muutosta huonompaan näöntarkkuuteen.



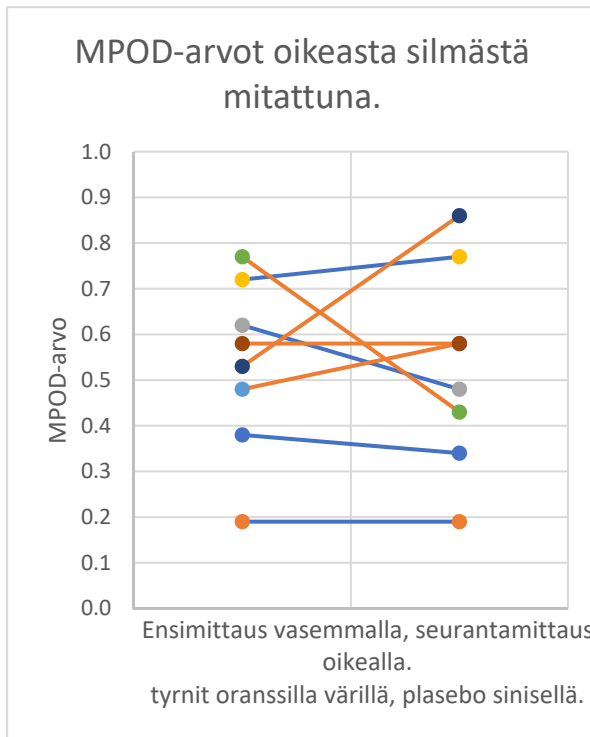
Taulukko 11. Pylväskuvaaja visusarvojen muutoksista seurannassa tyrniryhmällä ja plaseboryhmällä.

Visus 2,5 % ryhmästä on niin vähän dataa, ettei sitä ole mielekästä ottaa mukaan tulkittavaksi.

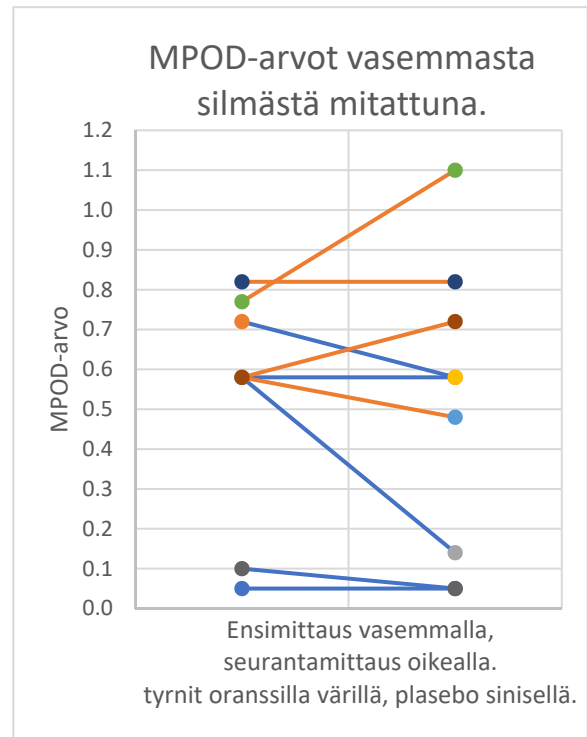
Muutokset olivat saman suuntaisia 2,5 % sekä 5 % ryhmässä, mutta ainoastaan kahdesta tutkittavasta henkilöstä saatiin dataa 2,5 % tyrniryhmässä. Sattumalla on liian suuri merkitys näin pienestä aineistosta tehtävistä tulkinnoista.

Pelli-Robson kontrastitauluista ei saatu mielekästä dataa seurantaryhmässä. Lähes kaikki arvot olivat samoja ennen ja jälkeen seurannan. Yhdellä tyrniryhmän tutkittavalla parani huomattavan paljon sekä 1 metrin että 3 metrin etäisyydellä mitatut Pelli-Robson taulun kontrastiarvot.

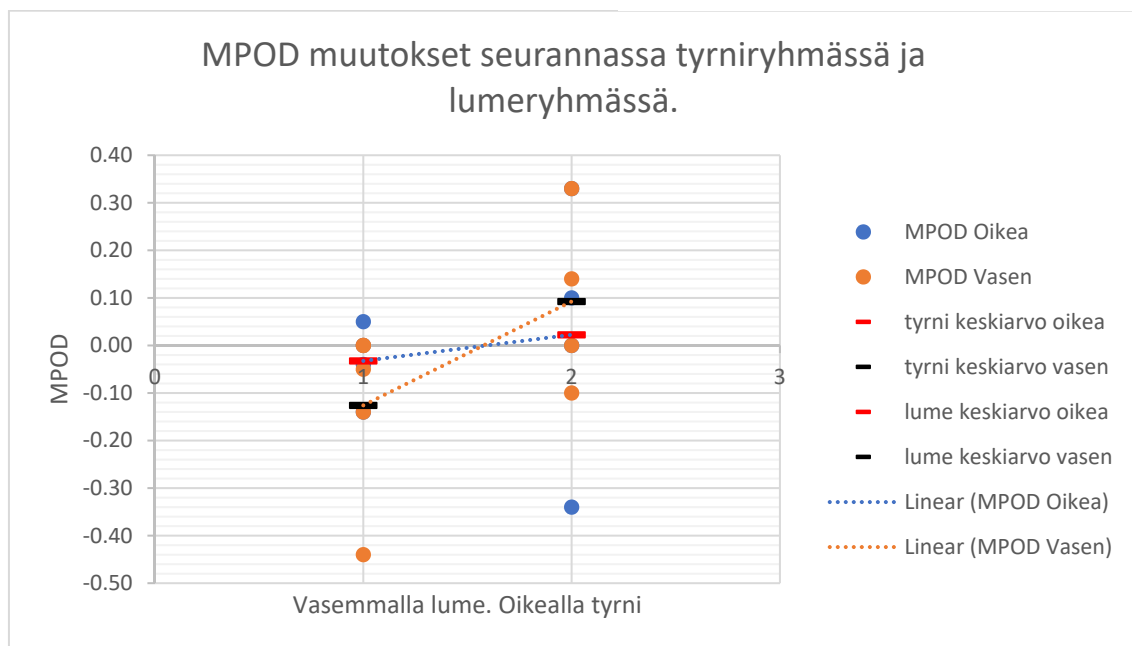
Keskimäärin MPOD-arvot nousivat hieman tyrniryhmässä ja laskivat hieman lumeryhmässä neljän kuukauden seurannassa.



Taulukko 13. Seurantaryhmän henkilöiden oikean silmän MPOD alkumittaus ja loppumittaus yhdistettynä viivalla.



Taulukko 14. Seurantaryhmän henkilöiden vasemman silmän MPOD alkumittaus ja loppumittaus yhdistettynä viivalla.



Taulukko 15. MPOD-arvon muutokset tyrniryhmän ja lumeryhmän jäsenillä. Oikean ja vasemman silmän keskiarvomutokset yhdistetty katkoviivalla.

9 POHDINTA

Tässä pienessä (n = 9) ja lyhyessä neljän kuukauden mittaisessa seurantalutkimuksessa luteiinilla ja tseaksantiinilla täydennetyllä tyrniöljyllä havaittiin viitteitä silmän terveyttä parantavista vaikutuksista kaksoissokkoutetun lumekontrolloidun seurannan perusteella. Selkeimmät viitteet

hyödyistä ilmenivät kontrastinäön paranemisella tyrniryhmässä plaseboryhmään verrattuna. MPOD lisääntyi tyrniryhmässä, kyynelnesteen osmolariteetti kasvoi hieman tyrniryhmässä, laboratoriotutkimusten tuloksissa ei havaittu merkittäviä muutoksia millään tutkimuksessa mukana olleella laboratorionkokeella. MPOD ei myöskään vaikuta olevan yhteydessä Bmi:hin. Osmolariteetti käyttäytyi odotustenvastaisesti; muiden tutkimusten perusteella kyynelnesteen osmolariteetti laskee käyttämällä tyrniöljylisiä. Seuranta-aineisto on tässä työssä niin pieni, että dramaattisetkin löydökset vaatisivat lisää tutkimusta aiheesta.

Kertamittaustutkimuksessa havaittiin iän korreloivan näkökykyyn liittyvien testitulosten kanssa. Refraktio siirtyi positiiviseen suuntaan ikään suhteutettuna. Visus, alennetun kontrastin visus ja Pelli-Robson taulun tulokset viittaavat, että ikääntyneemmällä on heikompi näön- ja kontrastinäöntarkkuus. Tuloksista huolimatta tämän aineiston perusteella ei voida tehdä kausaatioväitteitä, sillä nuoret ja vanhemmat tutkittavat olivat ainakin osittain erilaisista sosioekonomisista ryhmistä eikä esimerkiksi silmälasien vahvuutta millään tavalla tarkastettu suhteessa yksittäisen henkilön silmän optisiin ominaisuuksiin. Tutkimus ei myöskään ole pitkäaikainen seuranta. Eli ei voida tehdä päätelmiä yksittäisen ihmisen näköön liittyvistä muutoksista vuosikymmenten ajassa mitattuna.

LÄHTEET

- American Optometric Association. Macular pigment and healthy vision. *Optometry*. 2009 Oct;80(10):592-8
- Anon. Age-Related Eye Disease Study Research Group (AREDS). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss *Arch Ophthalmol*. 2001 Oct;119(10):1439-52.
- Hu D, Simon JD, Sarna T. Role of Ocular Melanin in Ophthalmic Physiology and Pathology. *Photochemistry and Photobiology* 2008; 84: 639–644
- Larmo PS, Järvinen RL, Setälä NL, Yang B, Viitanen MH, Engblom JR, Tahvonen RL, Kallio HP. Oral sea buckthorn oil attenuates tear film osmolarity and symptoms in individuals with dry eye. *J Nutr*. 2010 Aug;140(8):1462-8.
- Larmo PS, Kangas AJ, Soininen P, Lehtonen HM, Suomela JP, Yang B, Viikari J, Ala-Korpela M, Kallio HP. Effects of sea buckthorn and bilberry on serum metabolites differ according to baseline metabolic profiles in overweight women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2013 Oct; 98(4):941-51
- Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, Laibson P, McCulley J, Murube J, Pflugfelder SC, Rolando M, Toda I. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf*. 2007 Apr;5(2):75-92.
- Kaarniranta K, Sihvola R, Salminen A, Lammi MJ, Teräsvirta M, Kontkanen M. Silmänpohjan ikärappeuma – vaikea ongelma sekä potilaalle että silmälääkärille. *Duodecim* 2003;119:935–42
- Kaarniranta K, Seitsonen S, Paimela T, Meri S, Immonen I. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi. *Duodecim* 2009;125:145–53
- Kinsey VE. Spectral transmission of the eye to ultraviolet radiations. *Arch Ophthalmol* 1948; 39(4):508-513.
- Kivinen N, Koskela A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi – autofagian ja inflammasomien vuoropuhelua. *Duodecim* 2017;133:641–6
- Kolozsvári L, Nógrádi A, Hopp B, Bor Z. UV absorbance of the human cornea in the 240- to 400-nm range. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 Jul; 43(7):2165-8.
- Ma L, Yan SF, Huang YM, Lu XR, Qian F, Pang HL, Xu XR, Zou ZY, Dong PC, Xiao X, Wang X, Sun TT, Dou HL, Lin XM. Effect of lutein and zeaxanthin on macular pigment and visual function in patients with early age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2290-7.
- Meagher KA, Thurnham DI, Beatty S, Howard AN, Connolly E, Cummins W, Nolan JM. Serum response to supplemental macular carotenoids in subjects with and without age-related macular degeneration. *Br J Nutr*. 2013 Jul 28;110(2):289-300.
- Nolan JM, Stack J, O' Donovan O, Loane E, Beatty S. Risk factors for age-related maculopathy are associated with a relative lack of macular pigment. *Exp Eye Res*. 2007 Jan;84(1):61-74.
- Owsley C, Stalvey BT, Wells J, Sloane ME, McGwin G Jr. Visual risk factors for crash involvement in older drivers with cataract. *Arch Ophthalmol*. 2001 Jun;119(6):881-7. Richer S, Park D, Epstein R, Wrobel JS,

Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky M, Nyland J. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004 Apr;75(4):216-30.

Seagle BL, Rezai KA, Kobori Y, Gasyna EM, Rezaei KA, Norris JR Jr. Melanin photoprotection in the human retinal pigment epithelium and its correlation with light-induced cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun 21;102(25):8978-83

Seppänen M. Silmänpohjan ikärappeuma (makuladegeneraatio) Lääkärikirja Duodecim 12.12.2013 www.terveyskirjasto.fi

Smith JA, Albeitz J, Begley C, Caffery B, Nichols K, Schaumberg D, Schein O. The Epidemiology of Dry Eye Disease: Report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf*. 2007; 5(2):93-107.

Thomas C. Macular Re-pigmentation Enhances Driving Vision in Elderly Adult Males with Macular Degeneration. *J Clin Exp Ophthalmol*; 3:217.

van der Veen RL, Berendschot TT, Hendrikse F, Carden D, Makridaki M, Murray IJ. A new desktop instrument for measuring macular pigment optical density based on a novel technique for setting flicker thresholds. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009 Mar;29(2):127-37.

Widomska J, Subczynski WK. Why has Nature Chosen Lutein and Zeaxanthin to Protect the Retina? *J Clin Exp Ophthalmol* 2014; 5(1): 326–.

Widomska J, Zareba M, Subczynski WK. Can Xanthophyll-Membrane Interactions Explain Their Selective Presence in the Retina and Brain? Hammond BR, ed. *Foods*. 2016;5(1):7.