

Yaşla İlişkili Maküler Dejeneresanslı Hastaların Tedavisinde interferon a-2b Sonuçları

K.Fikret ABBANOGLU*, M.Zeki BAYRAKTAR", Meüh ÜNAL'

ÖZET

Ortalama yaşam süresinin artmasıyla beraber, Yaşla ilişkili Maküler Dejeneresans (YMD) orta yaş üstü popülasyon için görmeyi tehdit eden ciddi bir problem olarak dikkat çekmektedir. Özellikle neovasküler formda, görme kaybı hızla ortaya çıkmakta ve kısa sürede teşhis ve tedavisi gerekli olmaktadır.

interferon a-2b son zamanlarda üzerinde sıkça durulan bir ilaçtır ve membran proliferasyonu üzerindeki inhibe edici etkisiyle, neovasküler form YMD için önerilmektedir. Henüz üzerinde yeterli sayıda çalışma bulunmayan bu ilaç, kliniğimizde neovasküler formda 18 hastanın 28 gözünde denenmiş ve sonuçlar görme keskinliği, santral 30° threshold görme alanı, 100 Hue Renk Testi ve FFA ile değerlendirilmiştir. Eldeki veriler değerlendirildiğinde, hastalığın bu formunda interferon kullanımı ile membran proliferasyonunun bir süre durduğu, ancak ilaç kullanımı bırakıldıktan sonra tekrar başladığı görülmüştür. Ortalama 7.5 ay süresince takip edilen hastaların biri hariç tümünde takip dönemi lazer fotokoagülasyon yapılması ile sonuçlandırılmıştır. Bir hasta ise 12 aylık takip döneminin sonunda kontrollere gelmemiş ve bu nedenle çalışma dışına çıkarılmıştır.

Sonuç olarak neovasküler gelişimin önlenmesinde, interferon kullanıldığı dönemde etkili gözükse de, ilaç kullanımının bırakılmasını takiben progresyon devam etmekte ve lazer tedavisine gereksinim olmaktadır. Bu nedenle halen interferonun ilerisi için iyi bir alternatif olmakla beraber lazer tedavisinin yerini tutmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yaşla ilişkili maküler dejeneresans, Interferon a-2b, 100 Hue Renk Testi, Görme alanı

T Klin Oftalmoloji 1994, 3:256-259

SUMMARY

EFFICIACY OF INTERFERON a-2b TREATMENT ON AGE RELATED MACULAR DEGENERATION

Due to the increase in average life span of middle-aged population, Age-Related Macular Degeneration increasingly appears to be a serious problem concerning vision especially for these individuals. Particularly in neovascular form, loss of vision becomes manifest immediately thus, diagnose and treatment should at once be established.

Interferon a-2b is a frequently pronounced medication and this drug is advised for neovascular form of AMD concerning its inhibitory effect on membrane proliferation. There is not adequate study concerning this medication yet. However, this drug was utilised for the treatment of neovascular form of AMD on 28 eyes of 18 patients in our department and the results were evaluated with vision acuity, central 30° threshold field master, 100 Hue Color Discrimination Test and FFA. On evaluation of the data, membrane proliferation appears to pause for a while in this form of the disorder, but it seems to recur with the cessation of treatment. Follow up period that persisted for average 7.5 months was terminated with laser photocoagulation for all patients except one. One of the patients was excluded from the study due to loss of cooperation during the follow up period.

Although it appears as an efficient alternative therapy for preventing neovascular evolvment during utilization of Interferon tx-2b, progression of the disorder proceeds and laser therapy becomes an obligation following the cessation of the drug. Conclusively; despite it seems to be an efficient therapy for the future, in accordance with our study it is unsuitable alternative for laser therapy yet.

Key Words: Age-related macular degeneration, Interferon o-2b, 100 Hue Color Discrimination test, Vision field

Turk J Ophthalmol 1994, 3:256-259

Geliş Tarihi: 21.6.1994

* Uz.Dr.GATAGöz Hast.ABD,

** Prof.Dr.GATAGözHast.ABD,

*** Uz.Dr.600 Yataklı Hava Hastanesi, ANKARA

Giriş

Özellikle ABD ve Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş toplumlarda, ortalama yaşam süresinin artması beraberinde bir takım problemleri de getirmiştir. Yaşla ilgili

makula dejeneresansı (YMD) bunlardan birisidir ve özellikle orta yaşın üstündeki popülasyonda giderek artan önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda 65-75 yaş arası deneklerin %10'unda, 75 yaşından büyük kişilerin %30'unda YMD nedeni ile çeşitli derecelerde görme kaybı bulunmuştur (1). 70'li yılların başlarında yürütülen bir çalışma ile 2631 kişinin incelenmesiyle YMD kriterleri tespit edilmiş olup, hastalık başlıca 2 formda tanımlanmaktadır (2). Bunlardan birincisi olan atrofik form, hastaların %80'ini kapsamakla beraber, ciddi görme kayıplı hastaların (görme keskinliği 20/200 veya daha düşük) %90'ı ikinci tip olan neovasküler formda yer almaktadır.

Neovasküler formda yer alan hastaların klasik tedavisi, membranların lazer fotokoagülasyon ile tahrip edilmesi esasına dayanmaktadır. Teknolojinin hızlı gelişimi değişik lazer modellerinin ortaya çıkmasını sağlamakta beraber, farklı modellerin farklı durumlarda birbirlerine üstünlükleri halen tartışılmaktadır. Ancak membranın uygun olmayan lokalizasyonu ya da hastayla gerekli kooperasyonun kurulamadığı durumlarda (buna neden organik ya da psikişik kökenli olabilir) lazer fotokoagülasyon uygulanmamaktadır. Aynı zamanda lazer fotokoagülasyon pahalı bir yöntemdir, ileri teknik ve yetiştirilmiş personele gereksinim duyar. Tüm bu nedenler ile hastalığın nadir, ancak görmeyi tehdit eden formunda alternatif tıbbi tedavi üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Interferon a-2b son zamanlarda üzerinde sıkça durulan bir tedavi seçeneğidir ve ilerisi için şüphesiz ümit vaat etmektedir.

Çalışmamızın amacı, değişik nedenler ile lazer fotokoagülasyon tatbik edilememiş, YMD'nin neovasküler formunda yer alan hastalar üzerinde Interferon a-2b'nin etkilerini araştırmak, takip dönemi süresince hastaları membran gelişimi, görme keskinliği, santral 30° threshold görme alanları ve 100 Hue renk testi ile takip etmektir.

Gereç ve Yöntem

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi Göz ABD Retina Bölümünde, Mart 1992 ile Ağustos 1993 tarihleri arasında YMD tanısı ile takip ve tedavi edilen, 18 hastanın 28 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların seçiminde aşağıdaki kriterlere uyuldu:

1. Hastanın en az bir gözünde FFA ile tanısı konmuş, daha önce herhangi bir tedavi almamış belirlenmiş neovasküler formda YMD olmalıdır.
2. Hasta değişik nedenlerden dolayı lazer fotokoagülasyon tedavisini kabul etmemiş veya membranın lokalizasyonu ya da kooperasyon eksikliği nedeni ile lazer fotokoagülasyon uygulanamamış olmalıdır.
3. Yapılacak dahiliye konsültasyonu neticesinde interferon kullanmaya engel patolojisi bulunmamalıdır.
4. Belirlenen aralıklarla kontrole gelebilmelidir.
5. Saydam vasatlarda görmeyi etkileyebilecek ciddi patoloji olmamalıdır.

Tanı; anamnez, tam bir oftalmolojik muayene, fundus fotoğrafları ve fundus floressein anjiyografi yöntemi ile konmuştur. Uygunluk kriterlerine sahip YMD hastalarının tümünde, ayrı bir takip kartı açılarak tam tashih yapılmış, görme keskinlikleri Snellen eşeli yardımı ile tespit edilmiş, daha sonra Farnsvorth-Munsell 100 Hue Testi ile renk algılama defektleri Total Hata Skoru (THS) olarak belirlenmiş ve kaydedilmiştir. Bu işlemi takiben otomatik perimetri yardımı ile (Synemed-Berkeley), santral 30° threshold görme alanları alınmıştır. Uygulanacak tedavi ve takip, bu işlemleri takiben başlatılmıştır.

Kayıt işlemini takiben sistemik problemlerin sorgulanması amacıyla dahiliye kliniğine kontrole gönderilmiş ve interferon kullanımına kontrendikasyon mevcut olup olmadığı araştırılmıştır. Daha sonra 3 gün ara ile 2 kez 2.5 milyon IU İnterferon cc2b (Intron-A) s.c. olarak uygulanmış, takiben gün aşırı 5 milyon IU olacak şekilde, toplam 75 milyon IU s.c. olarak tatbik edilmiştir. Son dozu takiben hastanın görme keskinliği, THS, görme alanı ve FFA'sı tekrarlanmış, daha sonra 3'er aylık aralarla kontrole çağırılmıştır.

Kişiler arasında farkların oranları ve istatistiksel öneminin araştırılmasında "student T testi" kullanılmıştır.

Sonuçlar (Tablo 1)

Neovasküler formda YMD tanısı alarak, takip ve tedavi edilen 18 hastanın 11'i kadın, 7'si erkektir. Hastaların en genci 42, en yaşlısı 77 yaşında olup, yaş ortalaması 62.07±10.25'dir. 18 hastanın 28 gözü çalışma kapsamına alınmıştır. Takip süresi en az 3 ay, en çok 14 ay olup, ortalama 7.57±2.87 aydır. Hastalarımızın birisi haricindeki tüm hastalarda, takip dönemi neovasküler membran proliferasyonunun görülmesi üzerine lazer fotokoagülasyon uygulanması nedeni ile sonuçlandırılmıştır. Bir hastada ise 12 aylık takip dönemi süresince (Ş.A.-65 yaş-kadın) membran proliferasyonu izlenmemiş olup, hastanın kontrol muayenesine gelmemesi üzerine çalışma sonuçlandırılmıştır.

Hastaların başlangıç görme keskinlikleri en az 1/60, en çok TAM olup, ortalama 0.35±0.34'dür. Sonuç görme keskinlikleri ise en az 1/60, en çok TAM olup, ortalama 0.33±0.35'dir. Başlangıç ve sonuç görme keskinlikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (p>0.05).

Tedavinin başında yapılan Farnsvorth-Munsell 100 Hue testinde THS sonuçları ise en az 96, en çok 312 olup, ortalama 206.96±74.34'dür. Sonuç THS'ları en az 98, en çok 362 olup, ortalama 216.17±77.58'dir. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdır (p>0.05).

Santral 30° threshold görme alanı tetkikinde başlangıç değerleri en az 745, en çok 2952 olup, ortalama 1913.53±738.23 olarak bulunmuştur. Sonuç değerleri ise en az 828, en çok 3190 olup, ortalama 1989.82±684.47'dir. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p>0.05).

Tablo 1. Çalışma grubunda yaralan hastaların başlangıç ve sonuç değerleri

Ad-Soyad Takip Süresi Yaş-Cins	Başlangıç Muayenesi								Sonuç Muayenesi							
	Vizyon		Renk		GA		FFA		Vizyon		Renk		GA		FFA	
OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	
1.G.Acar 6ay-65-K	T	1 mp	96	263	17	898	4	35	09	1 mp	107	307	19	18	4	49
2.MAyyıl 6ay-49-E	-	2mp	-	292	-	10	-	21	-	1 mp	-	317	-	12	-	32
3.N.BİN. Bay-42-K	0.1	0.1	263	297	14	16	4	6	0.2	0.1	218	306	13	15	4	6
4.E.Bal. 12ay-42-E	1 mp	4mp	312	265	902	26	1	10	1 mp	1 mp	298	204	828	20	112	35
S.EErt. 11 ay-77-E	-	1 mp	-	307	-	10	-	36	-	1 mp	-	362	-	21	-	42
6.T.GÜL 6ay-86-E	0.6	0.6	141	150	16	18	10	2	0.8	0.7	167	181	12	15	8	2
7.H.Oran 9ay-75-K	2mp	0.7	304	162	745	20	102	8	1 mp	0.6	269	155	962	21	136	12
S.S.Say, 7 ay-55-K	T	0.3	104	168	27	17	1	36	T	0.1	98	192	31	30	4	48
a.K.Sözan 6ay-68-£	0.9	0.9	115	121	29	28	1	1	0.9	0.9	132	104	31	30	1	1
10.N.Sel. 6ay-60-E	1 mp	T	284	127	28	29	4	6	1 mp	T	360	180	20	28	6	9
11.T.Sak. 14ay-48-K	1 mp	-	307	-	10	-	35	-	1 mp	-	267	-	13	-	35	-
12.FArı. 12ay-74-E	-	0.3	-	199	-	19	-	75	-	2 mp	-	267	-	23	-	240
13.ŞAta. 12ay-65-K	0.1	-	198	-	12	-	224	-	0.1	-	265	-	10	-	180	-
14.T.GÜ1. 3ay-62-E	0.3	0.3	187	154	28	27	6	8	0.2	0.2	195	187	23	18	6	10
15.A.Bat. 8 ay-59-K	0.3	0.4	199	181	17	16	32	10	0.3	0.4	162	167	19	20	40	10
16A.OIL 9ay-42-K	-	0.3	-	151	-	29	-	252	-	0.4	-	140	-	26	-	308
17.S.SÜS. 6ay-66-K	-	0.5	-	141	-	22	-	28	-	0.3	-	154	-	24	-	28
18.RAyt. 4ay-65-K	-	1 mp	-	307	-	16	-	72	-	0.1	-	292	-	16	-	64

Çalışmanın başında yapılan FFA neticesi izlenen koroidal neovasküler membranın değerlendirilmesinde, başlangıçta en az 1.00 (mm²), en çok 252 (mm²) olup, ortalama 36.78+62.32 (mm²) olarak ölçülmüştür. Sonuç FFA'de membran en az 1.00 (mm²) en çok 308 (mm²) olarak ölçülmüş olup, ortalaması 51.14+76.91 (mm²)'dür. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir (p>0.05).

Tartışma

Son zamanlarda maküler dejenerasyonun neovasküler komplikasyonu için, interferon kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (3-5). Interferonun hücre motilitesi, endotel proliferasyonu ve kollajen sentezi üzerindeki inhibe edici etkisi deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (6-8). Biz çalışmamızda 18 neovasküler formda seyreden YMD hastasının 28 gözünü takip ve tedavi ettik.

Hastalığın genel karakteri itibarıyla yaşlı hasta grubunda çalışmış olmamız, zaman zaman kooperasyon problemleri doğurmakla beraber takip dönemi içinde ciddi bir sorunla karşılaşılmamışım En büyük sorun,

hastaya yapılan tedavinin daha iyi bir görme temin etmekten ziyade, mevcut durumu korumaya çalışmak ve hastalığının tedavisinin günümüzde kesin olarak mümkün olmadığını izah etmek olmuştur.

Hastalarımızın tümünde, henüz başlangıç dozlarını takiben, gastrointestinal şikayetler, ateş, halsizlik gibi fetik bulgular izlenmiş olup, antienflamatuar-analjezik tedavi profilaktik olarak uygulanmıştır. Buna rağmen bir hasta 7.İğneden sonra, ilacı tolere edememiş ve çalışmanın dışına çıkarılmıştır.

Hastalar ortalama 7.5 ay süresince takip edilmiş, yapılan kontrollarda ortalama görme keskinliği başlangıçta 0.35 iken, son kontrollerinde 0.33 olarak bulunmuştur. Bu değer bir miktar düşme ifade etmekle beraber, istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Keza 100 Hue Renk Testinde de, THS'ları başlangıçta ortalama 206.96 iken, sonuçta 216.17'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. Santral 30° threshold görme alanı tetkikinde ise başlangıç ortalama değeri 1913.53 ve sonuç ortalama değeri

1989.82'dir. Bu farkda istatistiksel olarak anlamlı değildir. Görme keskinliği ile beraber mukayese edildiğinde, santra) 30° threshold görme alanı ve 100 Hue Renk Testi daha objektif olarak kabul edilebilir. Tüm bu muayene yöntemlerinde başlangıç ve sonuç değerlerinde, belirli bir periyod içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmamış olması bir başarı kriteri olarak düşünülebilir. Fakat bizce en önemlisi ölçümü FFA üzerinden yapılan, membran büyüklüğündeki değişimlerdir ve kullanım süresince membran büyüklüğünde değişim olmamasına katsın, ilaç tedavisinin tamamlanmasından sonraki kontrol dönemi içinde membran proliferasyonunun devam ettiği izlenmiştir. Başlangıç ölçümlerinde ortalama 36.78 mm² olan membran alanı, son kontrolde ortalama 51.14 mm² olarak tespit edilmiştir. Buradaki artış daha belirgin olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir, ancak, bahis konusu olan fovea civarı ya da içinde yerleşmiş bir neovasküler membrandır ve boyutlarındaki çok küçük bir değişim dahi, görmeyi son derece ciddi düzeyde etkileyebilmektedir. Bunun yanısıra neovasküler membranlar şekilleri itibarıyla çok kesin sınırlar taşımamakta olup, başlangıç ve sonuçta aynı ya da yakın büyüklük olarak ölçülmüş olsa dahi, FFA görüntüsü çok farklı olarak algılanabilmektedir. Bizce asıl anlamlı olan, tedavi sonrası yapılan FFA tetkiklerinde, belli bir sürenin sonunda membran proliferasyonunun devam ettiğinin görülmesi ve lazer fotokoagülasyon uygulanarak takibin sonuçlanmasıdır. Bu durum bir hastanın dışında tüm hastalarda izlenmiştir. Bir hastada ise 12 aylık takip döneminin sonunda kontrol muayenesine gelmemesi nedeni ile aynı durum tespit edilememiştir.

Çalışmamızın bizce eksik olan yanı, benzer koşullara sahip bir kontrol grubunun olmamasıdır. Ancak, neovasküler komplikasyona sahip YMD, görmeyi ciddi olarak tehdit eder ve hızlı seyididir. Bu nedenle tedavisiz bir kontrol grubu oluşturulması düşünülemez.

Eldeki bulgular değerlendirildiğinde, interferon tedavisinin membran proliferasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ancak, proliferasyon ilaç kullanımını takiben belli bir süre geçtikten sonra tekrar başlamakta ve görmeyi tehdit etmektedir. Bu durumdaki hastalara başlangıç tedavisinin ardından, bir idame tedavisinin gerekliliği düşünülmelidir.

Sonuç olarak, interferon tedavisi halen güçlü bir alternatif olarak görülmekte ise de, gerek yüksek tedavi maliyeti, gerekse hastaların toleransında ortaya çıkan güçlükler düşünüldüğünde henüz lazer fotokoagülasyonun yerini almaktan uzak olarak değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. Richard W, Young PH. D. *Pathophysiology of Age-Related Macular Degeneration*. *Surv Ophthalmol* 1987; 31:291-306.
2. Hampton GR, Nelsen PT. *Age-Related Macular Degenerations. Principles and Practice*. New York: Raven Press, 1992:1-253.
3. Atmaca LS, Batoğlu F. Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı. *Tedavi. Oftalmoloji* 1992; 1 (4):278-86.
4. Fung WE. *Interferon α-2a for treatment of age-related macular degeneration*. *American Journal of Ophthalmology* 1992; 112:349-50.
5. Miller JW, Stinson WG, Folkman J. *Regression of experimental iris neovascularization with systemic alpha interferon*. *Ophthalmology* 1993; 100:9-14.
6. Brouty-Boye D, Zetter BR. *Inhibition of cell motility by interferon*. *Science* 1980; 208:516-8.
7. Eldor A, Fridman R, Vlodavsky I, Hy-Am E, Fuks Z, Panet A. *Interferon enhances prostacyclin production by cultured vascular endothelial cells*. *J Clin Invest* 1984; 73:251-7.
8. Jimenez SA, Freundlich B, Rosenbloom J. *Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons*. *J Clin Invest* 1984; 74:1112-6.