

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Antioksidan Tedavinin Etkinliği-1

Antioxidant Therapy of Age Related Macular Degeneration

Üzeyir ERDEM¹, M. Zeki BAYRAKTAR², Yusuf UYSAL¹

ÖZET

Amaç: Etiyolojisi ve kesin tedavi protokolü yeterince ortaya konamamış bir hastalık olan yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) son yıllarda sık tartışılan antioksidan tedavinin klinik etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: 1993-2001 yılları arasında GATA Göz Hastalıkları Kliniği Retina Bölümünde Prospektif, randomize, kontrollü, tek kör olarak planlanıp yürütülen çalışmanın 1999 yılına kadar ilk dönem sonuçları alınmıştır. YBMD saptanan ve antioksidan tedavi verilen 198 olguya ait 316 gözün tedavi sonuçları, önerilen tedaviyi kabul etmeyen 61 hastanın 98 gözü ile oluşturulan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma gurubunda, tedavi sonrası görme en düşük 0.05, en yüksek tam (ortalama 0.74 ± 0.43) olarak tespit edildi. Kontrol gurubunda, sonuç görmeleri en düşük 0.05, en yüksek tam (ortalama 0.57 ± 0.77) seviyesinde bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılık gösteriyordu ($p=0.02$).

Başlangıç ve sonuç görmeleri arasındaki görme keskinliği değişimi çalışma gurubunda $-(0.01 \pm 0.11)$ kontrol gurubunda $-(0.21 \pm 0.27)$ seviyesindeydi ($p=0.01$).

Sonuç: Subretinal neovasküler membran gelişimi yönünden anlamlı bir fark bulunamamış olsa da, iki grup arasında sonuç görmeleri ve görme değişimleri yönünden anlamlı farklılıklar bulunması, henüz tedavi protokolü kesinleşmemiş olan YBMD için antioksidan tedavi kombinasyonlarının uygun bir destek sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), antioksidan tedavi.

SUMMARY

Purpose: We investigated the clinical effectiveness of antioxidant therapy for age related macular degeneration (AMD) which has unclear aetiology and treatment.

Material and Methods: The results of 316 eyes of 198 patients which had been diagnosed as AMD and accepted to administer antioxidant treatment were compared with the results of 98 eyes of 61 patients with AMD who didn't accept antioxidant treatment used as control group in a randomised controlled prospective study at GMMMA Eye clinics between 1993-2001.

Results: There were statistical differences between the vision values of two groups from the beginning .to the end of the study. But we could not find any difference between two groups in the SRN development.

Conclusion: We found that the antioxidant treatment beneficial in the treatment of age related macular degeneration but study will be continued and we hope that it will be possible to say more about this topic.

Key Words: Age Related Macular Degeneration (AMD), Antioxidant treatment.

Ret - Vit 2004; 12 : 26-29

GİRİŞ

YBMD batılı ülkelerde 65 yaş üstünde en büyük körlük nedenidir. Yaş ilerledikçe daha büyük problem oluşur. YBMD nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Patolojik değişimler koriokapillaris, Bruch membranı, RPE ve nörosensoryal retinayı kaplar^{1,2}. YBMD kabaca kuru ve eksudatif olmak üzere başlıca iki forma ayrılır¹. Olguların ancak %10 unu oluşturmasına rağmen YBMD den kaynaklanan körlüklerin büyük nedenini eksudatif form oluşturur^{1,2,4}.

Eksudatif formda fotokoagülasyon tedavisinin etkinliği ve nasıl uygulanması gerektiği hakkında çeşitli yayınlar vardır¹⁻³. Ancak kuru tip YBMD tedavisi hakkında yaygın çalışmalar olmadığı gibi, klasikleşmiş tedavi protokolleri de yoktur. Bu nedenle Newsome tarafından uygulanan YBMD lilerde antioksidan tedavi çalışması büyük tartışmalarına yol açmıştır⁵. Bu konuda aksi fikirlerde ileri sürülmüştür. YBMD'da antioksidan tedavi etkinliğini araştırmak üzere bu çalışma planladı. Bu konuda kliniğimizde yapılan bir ön çalışma 1994 yılında tebliğ edilmiştir⁶.

Bu konuda diğer prospektif bir ikinci çalışma başka bir anti oksidan ilaç gurubu ile bir diğer hasta gurubunda 1998 yılında başlatılmış, halen yürütülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma GATA Göz kliniği retina biriminde yürütülen ve halen devam eden bir çalışmanın 1993 yılında planlanan randomize, prospektif bir çalışmanın-2001 Ağustos tarihine dek olan sonuçlarını kapsamaktadır. Çalışma kullanılan antioksidan ilaç profili değiştirilerek halen devam ettirilmektedir.

Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

1- Kornea, lens, vitreus gibi saydam yapılarında kesafetleri olanlar

2- YBMD dışında diyabetik retinopati ya da diğer retinal hastalığı olanlar.

3- Görme seviyesi 0.1 ya da daha düşük olanlar.

4- Daha önce başka bir tedavi uygulanmış olanlar.

YBMD tanısı stereoskopik fundus muayenesi ve FFA yardımı ile konulmuştur. Tüm muayene ve değerlendirmeler aynı hekim tarafından yapılmış, FFA için önce Kova RC X.V angiografi cihazı, daha sonra Canon CF-60 U Fundus kamera kullanılmıştır.

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar YBMD' li olarak kabul edilmiştir.

1- Makula bölgesinde foveal olsun ya da olmasın drusen mevcudiyeti.

2- Hipo ya da hipopigmentasyonla kendini gösteren RPE değişiklikleri,

3- RPE dekolmanı

4- Subretinal neovasküler membran mevcudiyeti

Subretinal neovasküler membran mevcudiyetinde fotokoagülasyon endikasyonu olanlarda önce

fotokoagülasyon uygulanmış ve lezyon stabil hale geldikten sonra görme seviyesi tesbit edilerek hasta çalışma ya da kontrol gurubuna dahil edilmiştir.

Çalışma kontrollü, hasta seçimi randomizedir ancak kontrol gurubuna plasebo verilmemiştir. Çalışma gurubuna alınan hastalara günümüzde YBMD nin klasik kabul edilmiş bir tedavisi olmadığı verilen ilaçların literatür bilgisine dayandığı, detaylı olarak izah edilmiş, ilaç almayı kabul edenlere antioksidan tedavi uygulanmıştır. Uygulamada aşağıdaki ilaçlar hastalara takip süreleri boyunca gün aşırı oral olarak klinik eczanesinde veya eczanelerde hazırlatılıp verilmiştir:

1-Çinkosülfat kapsül	100 mg,
2-E vitamini	170 mg
3-C vitamini	300 mg
4-A vitamini	30.000 ü.

İlaç almayı kabul etmeyenler veya kullanamayanlar kontrol gurubuna ayrılmıştır. Tüm hastalar 6 aylık perodlarla muayene edilmiştir. 6 aydan daha kısa takip süresine sahip tüm olgular çalışma kapsamının dışında tutulmuştur. Her kontrolde düzeltilmiş görme alınmış, stereoskopik fundus muayenesi uygulanmış, FFA çekilmiştir.

Hasta sonuçları değerlendirilmesinde SPSS 10.0 ve EPI INFO istatistik programları kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için ki-kare testleri kullanıldı. hastaların tanı yaşı, süresi, muayene yaşı açısından karşılaştırılmasında bağımsız guruplar için t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma gurubunda en düşük yaş 36, en yüksek yaş 87 olup yaş ortalaması 58.16 ± 12.21 dir. Kontrol gurubunda en düşük yaş 38, en yüksek yaş 79 olup ortalama yaş 57.76 ± 10.60 dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($P=0.316$).

Takip süreleri çalışma gurubunda en kısa 6 ay en uzun 106 ay, ortalama 43.12 ± 17.45 aydır. Kontrol grubunda en kısa 6 ay en uzun 106 ortalama 37.35 ± 19.44 aydır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($P=0.460$).

Başlangıç görmeleri çalışma gurubunda en düşük 0.2 en yüksek tam seviyesinde, ortalama görme 0.77 ± 0.36 seviyesinde idi. Kontrol gurubunda en düşük görme 0.2 en yüksek tam seviyesinde olup ortalama 0.76 ± 0.23 seviyesinde idi. aradaki fark anlamsızdır. ($P=0.43$).

Sonuç görmeleri çalışma gurubunda en düşük 0.05 en yüksek tam ortalama 0.74 ± 0.43 seviyesindedir. Kontrol gurubunda sonuç görmeleri, en düşük 0.05 en yüksek tam; ortalama 0.57 ± 0.77 seviyesindedir. Aradaki fark anlamlı bulunmuştur. ($P=0.021$).

Başlangıç ve sonuç görmeleri arasındaki görme keskinliği değişimi çalışma gurubunda 0.01 ± 0.11 kontrol gurubunda 0.21 ± 0.27 seviyesindedir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($P:0.011$).

Takip süresi içerisinde: 198 hastanın 316 gözü 61

hastanın 98 gözüne

1. Subretinal membran gelişenlerin oranı çalışma gurubunda % 13.29(42 göz) kontrol gurubunda % 23.47(23 göz) olarak belirlenmiştir.

2.Görmesi artan yada aynı kalan olguların oranı çalışma gurubunda % 75.31 (238 göz)kontrol gurubunda % 52.04(51 göz)seviyesindedir.

3.Görmesi düşen olguların oranı çalışma gurubunda % 24.68 (78 göz)kontrol gurubunda % 47.96(47 göz)seviyesindedir.

4.legal körlük seviyesine düşen olguların oranı çalışma gurubunda % 6,01 (19 göz) kontrol gurubunda % 22,44(22 göz)seviyesindedir.

TARTIŞMA

Makula fototoksitesisi ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucu çok kısa ve nisbeten daha uzun dalga boyundaki ışınların retinada hasar oluşturma mekanizmaları gösterilmiştir⁷. Bu mekanizmaların YBMD teşekkülündeki rolü artık tüm araştırmacılarca kabul edilmiştir^{1,4,5,7}. Bu etki özellikle antioksidanların alınımının düşük olduğu yaşlı hastalarda daha belirgin olmaktadır.Yaşlılarda gerek çeşitli hastalıklara bağlı olarak hayvansal yiyeceklere karşı diyet uygulanması, gerekse sindirim sistemindeki absorpsiyon bozuklukları sonucunda antioksidan seviyesi düşmektedir. Antioksidan düzeylerinin düşmesi ise genellikle fototoksik etkinin daha belirgin olarak ortaya çıkmasına yol açmaktadır⁵.

RPE üzerine etkili oksidatif kaynaklar (oksijen metabolizması, ışık etkisi, rod dış segmentlerinin fagositozu sonucu açığa çıkan yıkım ürünleri, sigara ve çevre kirliliğine bağlı toksik ürünler) süperoksit, hidrojen peroksit, demir, reaktif oksijen türevleri ortaya çıkarmaktadır^{1,5} bunlara karşı görev yapan antioksidanlar ise iki guruptur.

A- Enzimatik antioksidanlar (Süperoksit dismutaz, Glutatyon triadı, Katalaz, Metallohionein, Melanin).

B-Nonenzimatik olanlar (Betakaroten, Çinko, Bakır, Selenyum, Cvitamini, E vitamini)

Enzimatik antioksidanların teşekkülünde çinko,bakır ve selenyum rol oynar. Çinkonun üçlü rolü olduğu bilinmektedir. Bunlar:

1. Enzimatik antioksidanların temel taşıını oluşturur
2. Tek başına non enzimatik antioksidan fonksiyon görür
3. Vücutta prostattan sonra en fazla RPE dokusunda bulunur ve RPE'nin yapı taşlarını oluşturur.

Bu nedenle çalışmamızda antioksidan tedavi kürüne E; C ve A vitamini ile birlikte çinko dahil edilmiştir. Selenyum tedavisi bu maddenin kullanım dozu ile (50 mikroram) toksik dozu (100 mikrogram) arasındaki fark çok küçük olduğundan tedavi protokölüne dahil edilmemiştir.

Guruplar arası yaş ortalaması ve takip süreleri farkı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Guruplar arası

sonuç görmeleri arasındaki fark (P=0.02) ve başlangıç ve sonuç görmeleri arasındaki görme keskinliği değişimi (P=0.01) anlamlı bulunmuştur.

Kontrollü olarak yürütülen çalışmada bu üç parametre ilaç tatbik edilen ve edilmeyen hastalar arasında başlangıç görmeleri, yaş ortalamaları ve takip süreleri bakımından bir fark olmadığını göstermektedir. Ancak bu çalışma randomize değildir.Zira olgu seçimi rasgele olmamıştır. Hastalar YBMD de halen tam olarak kabul edilmiş bir medikal tedavi olmadığı, antioksidanların yararlı olabileceğine dair literatür bilgisi olduğu ifade edildiğinde ilaç almayı kabul edenler çalışma gurubuna, kabul etmeyenler kontrol gurubuna ayrılmışlardır.

Takip süresi sonunda çalışma gurubunda ortalama görme 0.75 ± 0.31 ,kontrol gurubunda 0.55 ± 0.33 seviyesindedir. Arada ortalama iki sıra fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0.12)Başlangıç ve sonuç görmeleri arasındaki fark karşılaştırıldığında çalışma gurubunda $+0.02 \pm 0.19$ olup görmenin hemen hemen korunduğu ortaya çıkmaktadır. Buna karşın kontrol gurubunda ortalama fark -0.17 ± 0.22 seviyesindedir. Buradan da anlaşılacağı gibi ortalama iki sıra görme kaybı söz konusudur. Çalışma ve kontrol guruplarındaki görme değişimleri karşılaştırıldığında aradaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0.01).

Takip süresi içerisinde subretinal neovaskülarizasyon gelişme oranı çalışma gurubunda %14.9, kontrol gurubunda %16.7 dir. Aradaki fark çok küçüktür. Bu farkta ki küçüklük antioksidan tedavinin subretinal mebran gelişimi üzerindeki etkisinin zayıf olduğuna işaret etmektedir.

Görmesi muhafaza edilen olguların oranı %78.5 iken bu oran kontrol gurubunda %37.8 dir. Görmesi düşen olguların oranı çalışma gurubunda %215, kontrol gurubunda %62.2 seviyesindedir.Görmesi legal köruk seviyesine inenlerin oranı ise çalışma gurubunda %7.4,kontrol gurubunda %22.8 dir.Bu rakamlar değerlendirildiğinde antioksidan tedavi alan gurupta görmenin kontrol gurubuna göre belirgin olarak daha iyi olduğu görülmektedir.Bu sonuçlar YBMD etiopatogenezinde antioksidanlar ve vitaminlerin rolünden bahseden yayınlarla uyumaktadır^{5,6,7,8,9}. Bu rol genelde kabul görmekle birlikte bu maddelerin diyetle eklenmesinin hastalığın durdurulmasında ya da tedavisinde etkili olup olmayacağı tartışma konusudur.Bazı araştırmacılar bu maddelerin rejime eklenmesinin sonucu değiştirmeyeceğini iddia etmişlerdir¹. Bu tezi desteklemek üzere neovasküler YBMD li olgularda yapılan çalışmalarda kanda çinko seviyesinin yüksek bulunması gösterilmiştir⁹.

Bizim çalışmamızda tedavi gören guruptaki görme sonuçlarını kontrol gurubundakilerden anlamlı bir şekilde iyi olması, bu tedaviyi destekleyen Newsome ve ark.^{5,7} sonuçları ile uyum göstermektedir. Ayrıca görme sonuçları arasında farklılık bulunduğu halde iki gurup arasında neovaskülarizasyon gelişimi yönünden fark yoktur. Bu sonuç çinko ve diğer antioksidanlarla neo-

vaskülarisyon gelişimi arasında ilişki bulamayan araştırmacıların sonuçları ile de uyumludur^{9,10}.

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar baz alınarak değişik anti oksidan tedavi rejimlerinin YBMD profilaksisindeki rolü çok merkezli çalışmalar araştırılmaktadır. Bu çalışmaların sonuç raporları açıklanmaya başlanmıştır^{11,12}.

Sonuçları toplu şekilde değerlendirdiğimizde antioksidan tedavinin genelde faydalı olduğu ancak bu faydanın neovasküler membran gelişimi üzerinde etkili olmadığı, daha ziyade kuru tip YBMD gelişimi üzerinde etkili olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak bu konuda kesin sonuçları açıklamak için zaman daha erkendir. Zira bu çalışmada ortalama takip süresi 43 aydır ve daha kesin ifadelerde bulunabilmek için hastaların ve kontrol gurubunun daha uzun süre takibi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Neely, K. A., Bressler, N. M., Bressler, S.B.: Clinical characteristics, epidemiology and natural history of age related macular degeneration. *Ophthalmology Clinics of North America* 6: 1996; 291-306.
2. Zarbin, M. A. and Schachat, A. P.: Laser therapy of macular disease :*Ophthalmology Clinics Of North America* 6: 1996; 329-345.
3. Hampton, G.R. and Nelsen, P. T.: Age Related Macular Degeneration. *Laser Treatment of AMD* 191-229 Raven Press.Newyork 1992.
4. Hyman,L: Age Related Macular Degeneration: *Epidemiology of AMD*. Raven Press. 1992; 1-31.
5. Newsome,D.A.: Medical Treatment of Macular Diseases *Ophthalmology Clinics of North America*, 6: 1996; 307-313
6. Bayraktar Z., Erdem Ü., Uysal Y. ve ark...: AMD olgularında antioksidan tedavi çalışması Türk oftalmoloji derneği XXIX. Ulusal Kongresi Bülteni. Antalya, 1995; 43.
7. Lee, B.C. and Sternberg, P.: Phototoxicity of the macula. *Ophthalmology Clinics of North America* 6: 1996; 231-232.
8. Newsome, D.A., Swartz, M. and Leone, N.C.: Oral zinc and Macular Dejeneration. *Arch. Ophthalmology* 106: 1988; 192.
9. Himan,L.He.O. and Grimson, P: Risc factors for age related maculopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992; 33.801.
10. Eye Diseases Control Study: Group: Risc factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 1992; 110:1701.
11. Age-Related Eye Disease Study Research Group: Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3. *Ophthalmology* 107: 2000; 2224-2232.
12. Age-Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 119: 2001; 1417-1436.