

Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı Tedavisinde İnterferon Alfa-2a

Tülin DEMİRELLER¹, H.Haluk AKBATUR², Kamil BİLGİHAN³, Meral OR², Berati HASANREİSOĞLU⁴, Emin GÜRSEL⁵

ÖZET:

Yaşa bağlı maküler dejeneresansı olan 5 olguya 3 milyon Ü/m² dozda interferon alfa-2 a, haftada 3 kez olmak üzere 8 hafta süresince cilt altı yoluyla verildi. Olguların ikisinde lezyonun anjiyografik olarak büyüdüğü ve görme keskinliğinin azaldığı saptandı. 3. üncü olguda ise görme keskinliği ve lezyonun büyüklüğü açısından fark tesbit edilemedi. Tüm hastalarda hafif derecede sistemik yan etki meydana gelirken oküler komplikasyon izlenmedi ve iki olgu ise kontrolden çıktı.

Anahtar kelimeler: interferon alfa-2a, subretinal neovasküler membran, yaşa bağlı makula dejeneresansı

SUMMARY

INTERFERON ALFA-2a for TREATMENT of AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

5 cases with age-related macular degeneration received 3 million U/m² interferon alfa 2a subcutaneously 3 times a week for a period of 8 weeks. In 2 cases the lesion angiographically increased in diameter and the visual acuity decreased. In the 3rd case the visual acuity and the size of the lesion has not been changed. In all patients while mild systemic side effects occurred, ocular complications were not determined and 2 cases were lost to follow up. *Ret-vit 1993; 1: 191-6*

Key words: Age-related macular degeneration, interferon alfa-2a, subretinal choroidal neovascularization

İnterferonlar (IF) virüsler, bakteriler ve çeşitli kimyasal uyarılara karşı hücre tarafından oluşturulan glikoproteinlerdir. Bugüne kadar tanımlanan interferonlar, antijenik tiplerine göre üç ana gruba ayrılırlar; alfa IF, beta IF ve gama IF.¹

Yaklaşık olarak 35 yıl önce Isaac ve Lindeman virüslerle enfekte edilen hücrelerde, infeksiyonu engelleyici bir madde sentezlendiğini tesbit etmişler ve bu maddeye engel olan, müdahale eden anlamında olan "interferre" kelimesinden türettikleri interferon adını vermişlerdir.¹

IF' in uzun yıllar viral olarak stimüle edilen lökositlerden az miktarda ve %01-%1 saflıkta elde edilebilmesi çalışmaları engellemiştir. 1980 li yıllarda rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmelerle IF' ların Escherichia coli' lerden bol miktarda ve saf olarak elde edilmesi, çok sayıda deneysel ve klinik

Geliş: 7.8.1993

Kabul: 25.9.1993

Yazışma: Tülin Demireller

- 1 Uz Dr, Numune II.Göz Kliniği Başasistanı
- 2 Doç.Dr, Gazi ÜTF Göz Hastalıkları ABD,
- 3 Uz Dr, Gazi ÜTF Göz Hastalıkları ABD,
- 4 Prof Dr, Gazi ÜTF Göz Hastalıkları ABD,
- 5 Doç Dr, Numune II.Göz Kliniği Şefi

çalışmalar yapılmasını sağlamıştır.^{1,2} Bu çalışmalarla IF' nin, vasküler endotel hücre migrasyonu ve proliferasyonunu, kollajen sentezini, fibroblast ve düz kas hücre proliferasyonunu, lenfosit veya tümör ile oluşturulmuş anjiogenezisi inhibe ettiği, endotel hücre reseptörlerini büyüme faktörlerine karşı bloke ederek antianjiogenik ve antiproliferatif etki gösterdiği tesbit edilmiştir.³⁻⁸ Maymunlarda deneysel olarak oluşturulan iris neovaskülarizasyonlarında, sistemik olarak verilen IF- α ' nın perisit hücrelerinde dejeneresansa yol açarak yeni damarlarda regresyona sebep olduğu gösterilmiştir.⁹ IF- α ' nın, DNA sentezini, timidin transportu ve fosforilasyonunu inhibe etmek suretiyle engellediği ve bu sayede hücre proliferasyonunu önlediği bildirilmiştir.¹⁰

IF- α -2a' nın bazı tür lösemilerde, Kaposi sarkomunda, çocukluk çağı pulmoner hemanjiomatozis ve anjiosarkomlarında, masif orbital kapiller hemanjiomlarda kullanımında ki başarılı sonuçlar, antianjiogenik amaçlarla kullanımını yaygınlaştırmıştır.¹¹⁻¹⁴

İlk olarak 1991 yılında Fung' un yaşa bağlı makula dejeneresanslarında (YBMD) sistemik olarak verilen IF- α -2a tedavisi ile başarılı sonuç aldığını bildirmesi üzerine, koroidal neovaskülarizasyonların tedavisinde IF- α kullanımını ile ilgili çeşitli yayınlar yapılmıştır.¹⁵⁻²⁰

OLGULAR

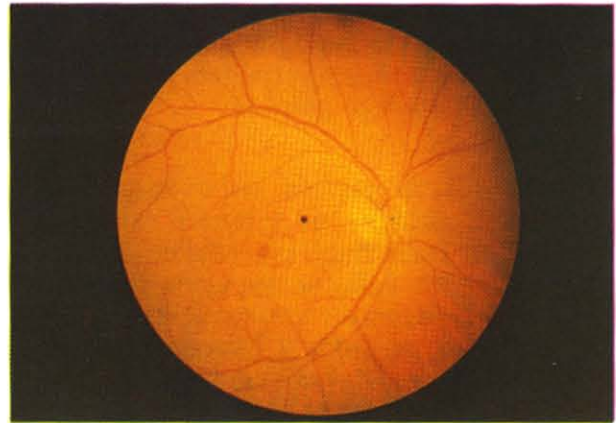
YBMD bulunan beş olguya sistemik olarak IF- α -2a tedavisi uygulandı. Tedaviye başlamadan önce, olgulara tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve kardiyovasküler hastalıklar açısından dahiliye konsültasyonları istendi. Herhangibir patoloji saptanmayan ve tam oküler muayenesi yapılan olgularda IF- α -2a (Referon-A) 3 milyon ünite/m², cilt altı yoluyla haftada 3 kez, 8 hafta süre ile uygulandı. 15 gün aralıklarla tüm tetkik ve muayeneler tekrarlandı. İki olgu ortaya çıkan hafif derecedeki sistemik yan etkiler nedeniyle tedavinin son haftasında kontrolden çıkarken, diğerlerinde bu yan etkiler tedavinin sona ermesinden sonra ortadan kalktı. Hiçbir olguda oküler yan etki izlenmedi.

Olgu 1; 66 yaşında erkek hasta, 2 aydır cisimleri çarpık görme yakınması ile başvurdu. Yapılan muayenede görme keskinliğinin sağ gözde 0.2, sol gözde tam düzeyinde olduğu, sağ gözde subretinal neovasküler membran (SRNVM) bulunduğu, sol gözün normal olduğu tesbit edildi (Res. 1).

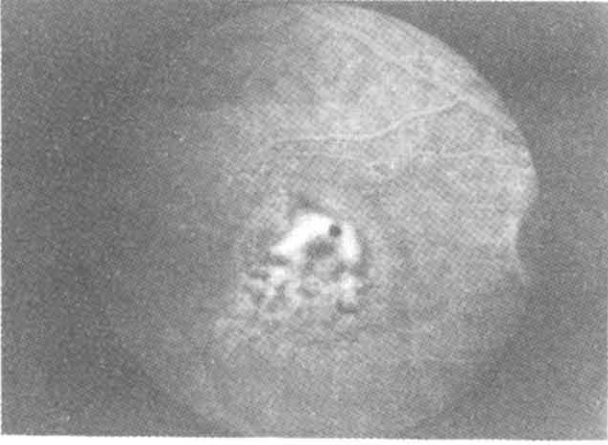
Fundus florosein anjiyografik (FFA) muayenesinde SRNVM' nin jukstafoveal yerleşimli olduğu görüldü (Res. 2a).

Hastanın laser tedavisini kabul etmemesi üzerine IF-a-2a tedavisine başlandı. Sistemik yan etki olarak önce ateş ve grip benzeri semptomların ortaya çıktığı, daha sonra yorgunluk ve halsizliğin baş gösterdiği izlendi. Oral olarak verilen parasetamol, semptomları kısmen azalttı. 8 haftalık tedavi sonrasında görmenin 0.1'e düştüğü, lezyonun anjiyografik olarak büyüdüğü ve subfoveal alana yayılım gösterdiği tesbit edildi (Res. 2b).

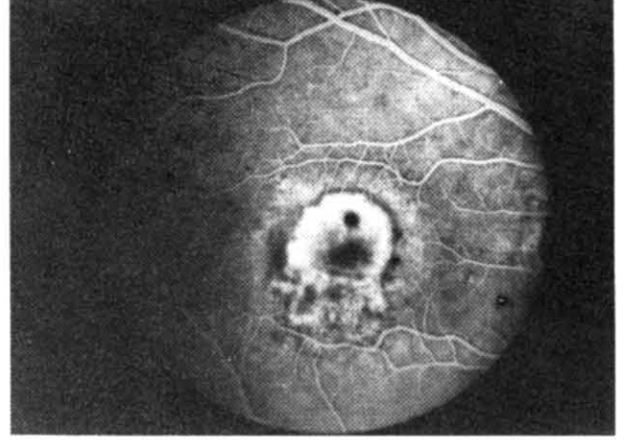
Olgu 2; 60 yaşında erkek hasta, 1 yıl önce sol gözünün, 10 gündürde sağ gözünün az görmesi şikayeti ile başvurdu. Görme keskinliği sağ gözde 0.2, sol gözde 2m.den parmak sayma düzeyinde idi. Sağ gözde koroidal neovaskülarizasyon (Res. 3), solda skar döneminde YBMD tesbit edildi. FFA incelemesinde, sağ gözde subfoveal yerleşimli SRNVM, sol gözde diskiform fibröz skar bulunduğu tesbit edildi. Hastanın laser tedavisini kabul etmemesi üzerine IF- α -2a tedavisine başlandı. Sistemik yan etki olarak, önce hafif ateş ve kas ağrısı, daha sonra iştahsızlık ve halsizliğin meydana çıktığı izlendi. Tedavison-



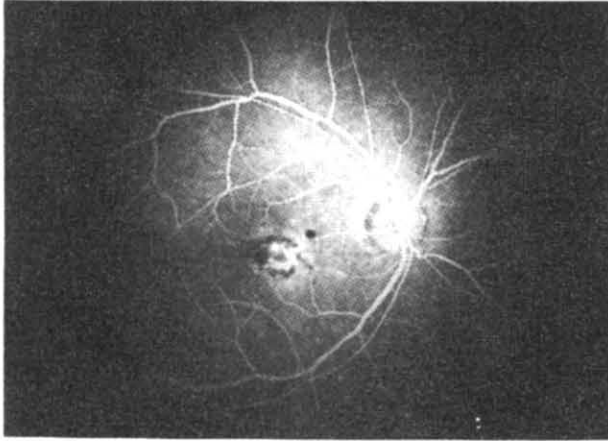
Res.1:1 no'lu olgunun sağ gözünde subretinal NVM



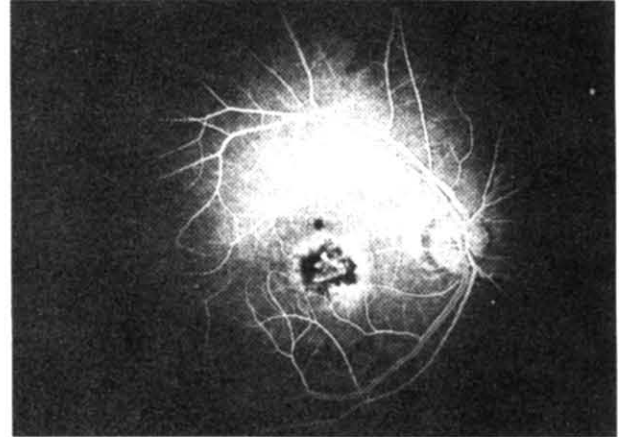
Res.2a: 1 nolu olgunun jukstafoveal yerleşimli SRNVM nin anjiografik görünümü



Res 2b: 1 nolu olgunun tedaviden sonra, lezyonda büyüme izleniyor



Res.3: 2 nolu olgunun sağ gözünde tedaviden önce subfoveal yerleşimli SRNVM nin anjiografik görünüm



Res 4: 2 nolu olgunun sağ gözünde tedaviden sonra lezyonun boyutlarında büyüme görülüyor

rasında lezyonun anjiografik olarak büyüdüğü (Res. 4) ve görmenin 1m.den parmak sayma derecesine düştüğü görüldü.

Olgu 3; 56 yaşında kadın hasta, 2 yıldır her iki gözünün az görmesi şikayeti ile başvurdu. Daha önce sağ gözüne YBMD nedeniyle laser tedavisi uygulandığı öğrenildi. Yapılan muayenede görme keskinliğinin sağ gözde 1.5m. ps, solda 0.7 seviyesinde idi. Sağ gözünde laser tedavisi sonrası, fibröz skar ve epiretinal membran bulunan hastanın sol gözünde ektrafoveal yerleşimli 2 adet SRNVM odağı izleniyordu. Sol gözü için laser

tedavisini kesinlikle red eden hastaya IF tedavisi önerildi. Tedaviye başlandıktan hemen sonra ateş şikayeti olan hastada daha sonra göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık ve depresyon tesbit edildi. Beyaz küre sayısının 5200 den 3800 e düştüğü, hematokrit ve hemoglobin düzeylerinde hafif miktarda düşmenin meydana geldiği saptandı. Ancak tedavinin sona ermesi ile bulgular normale döndü. Tedavi sonrasında görme aynı kalırken, lezyonda da büyüme izlenmedi. 2 ay takip edilebilen hasta daha sonra kontrollere gelmedi.

Olgu 4; 59 yaşında kadın hasta, 1 aydır sol gözünde çarpık görme şikayeti ile başvurdu. Görmesi sağda tam, solda 0.2 düzeyinde idi. Yapılan anjiyografik muayenede sol gözde subfoveal SRNVM olduğu, sağ gözün normal bulundu görüldü. Laser tedavisini kabul etmeyen hastaya IF tedavisi başlandı. Halsizlik, kırgınlık şikayetleri ortaya çıkan hastada daha sonra iştahsızlık, depresyon ve göğüs ağrısı meydana geldi. 7 haftalık tedavi sonrasında bu yan etkiler nedeniyle tedavi kesildi, görme 0.1 düzeyine düştü ve lezyonun anjiyografik olarak büyüdüğü tesbit edildi.

Olgu 5; 69 yaşında erkek hasta, 1 yıldır görme şikayeti ile başvurdu. Görme keskinliği sağ gözde 0.1 solda ise 5 mps düzeyinde olan hastada sağda subfoveal SRNVM, solda ise fibröz skar döneminde YBMD tesbit edildi. IF tedavisine başlanan hastada önce kas ağrısı, hafif ateş ortaya çıktı. İkinci haftadan itibaren ortaya çıkan şiddetli bulantı ve kusma nedeniyle hasta tedaviyi bıraktı.

TARTIŞMA

YBMD 70 yaş civarında %30 gibi yüksek bir oranda görülmekte ve irreversible görme kaybına yol açmaktadır. Subretinal neovasküler membran formasyonu ile seyreden formu, hemoraji ve skar oluşumuna yol açarak görmeyi en fazla etkileyen türü olmuştur. Koroidal neovaskülarizasyonun laser fotokoagülasyon (FK) ile tedavisi kalıcı görme kaybını geciktirmekle beraber 2 yıllık süre içinde nüks görülme oranı %50 gibi yüksek oranlarda olabilmektedir. Ayrıca FK'nun ektrafoveal ve jukstafoveal SRNVM'larda faydalı olabilmesine rağmen, subfoveal neovaskülarizasyonlar da görmeyi koruyamadığı bildirilmiştir.^{21,22} Bu sonuçlara bakılarak FK tedavisinin, sadece daha sonraki LVA çalışmalarına olacak katkısı amacıyla YBMD tedavisinde, kullanılmasının etkin bir yaklaşım şekli olmadığı ortadadır. Bu nedenle koroidal neovaskülarizasyonların sistemik anti-angiojenik maddelerle tedavisi; lasere bağlı retinal hasar olmayacağı için subfoveal SRNVM' larda veya anjiyografik olarak sınırları iyi belirlenemiyen neovaskülarizasyonların tedavisinde önem kazanmakta ve FK'a göre daha avantajlı olarak görülmektedir. Ayrıca rekürrenslerin önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilir.¹⁶

IF- α -2a, %96 oranında saflaştırılmış, spesifik aktivitesi 2×10^8 Ü/mg ve molekül ağırlığı 20.000 dalton olan 165 amino asitten oluşmuş bir proteindir.² Çeşitli çalışmalarla antiviral, antiproliferatif ve antianjiyogenik etkisi gösterilmiştir.¹⁻¹⁴ Fung'un cilt altı yoluyla 3 milyon Ü/m², haftada 3 kez, 8 hafta süresince uyguladığı IF- α -2a ile YBMD'lı 7 olgunun 6'sında, görmede iyileşme ve skotomda azalma tesbit ettiğini bildirmesi, dikkatlerin YBMD'da IF kullanımına çekilmesine yol açmıştır.¹⁵⁻²⁰ Fung, 1 disk çapından küçük SRNVM' ı olan, başlangıç görmeleri 0.2 ve 0.5 arasında bulunan olgularında, tedavi sonrası görmenin 0.3 ve 0.8 düzeylerine çıktığını ve olgularda skotom miktarında azalmanın meydana geldiğini bildirmiştir. Bir disk çapından büyük olan bir olguda ise lezyonda büyüme ve görmede azalma saptamıştır.¹⁵

Engler ve ark.¹⁷ YBMD' lı 5 olguda subfoveal yerleşimli SRNVM' nin tedavisinde 1.5 milyon Ü/m gün aşırı, cilt altı yoluyla 8 hafta IF-a-2a kullanmışlar, olguların 4'ünde santral görme alanı defekti miktarında azalma, 2 hastada 2 sıradan fazla görme keskinliğinde artış, 1 hastada 2 sıradan az artış tesbit edilmiş, 1 hastada görme değişmemiş, 1 hastada azalma bulunmuştur. Anjiyografik olarak 1 hastada membran vaskülaritesinde azalma, 2 hastada retinal morfolojinin aynı kalması, 2 hastada membran boyutlarında artma izlenmiştir.¹⁷

Poliner ve ark.¹⁹ görme keskinlikleri 0.1 ve daha fazla olan, subfoveal SRNVM' lı 20 gözü kontrol ve tedavi grubu olarak iki gruba ayırarak yaptıkları araştırmada; Fung' un önerdiği tedaviyi uyguladıkları hastaların %67 sinde sistemik yan etki bildirmişlerdir. En az 6 ay takip edilen hastalarda, iki grup arasında görme keskinliği, ortalama maküler sensitivite, membran boyutlarında artma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir.

Koroidal neovaskülarizasyonların tedavisinde IF- α -2a' nın etkinliğini araştıran, az sayıda hasta gruplarını kapsayan bu üç klinik çalışmada tedavinin uzun süreli etkinliği gösterilememiş olup, optimal doz ve neovaskülarizasyonun gerilemesi için gerekli süre belli değildir. IF- α -2a' nın daha sık aralıklarla, daha yüksek dozda ve daha uzun süreli kul-

lanımın etkin bir tedaviyi sağlayıp sağlayamayacağı merak konusudur. Ancak bu takdirde, daha önce tanımlanmış bulunan sistemik ve oküler yan etkilerin miktarında ve sıklığında artma meydana geleceği aşikardır.^{2,23-27}

Intramüsküler veya cilt altı yoluyla verilen IF- α -2a, ateş, grip benzeri semptomlar, kas ve eklem ağrısı, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, diyare, vertigo, konfüzyon, depresyon, hipotansiyon, göğüs ağrısı, parestezi, alopesi, döküntü, kilo kaybı, nefes darlığı, ağız kuruluğu gibi yan etkilere yol açmaktadır. Ayrıca lökopeni, nötropeni, trombositopeni, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar bildirilmiştir.² Oküler yan etkiler olarak papil ödemi, 3. sinir paradizisi, hipertrikoz, korneal greft reddi gibi az sayıda bildirilen komplikasyonların yanısıra, 10 olguda ciddi retinal iskemi yayınlanmıştır.²³⁻²⁷ Cotton-wool spot oluşumu, kapiller nonperfüzyon, vasküler oklüzyon ve retinal ödem ve hemorajiler, mikrovasküler anomaliler ve vasküler sızıntı ile karakterize olan retinal iskeminin, genellikle tedavinin kesilmesi ile reversibl olduğu bildirilmiştir.²⁷ Retinal iskemiye neden olarak, retinal damarlarda immün kompleks birikmesiyle oluşan vasküler oklüzyon gösterilmektedir.

Bizim olgularımızın ikisinde görme keskinliğinde azalma ve lezyon boyutlarında artma, bir olguda ise lezyon büyüklüğü ve görmeye değişiklik meydana gelmediği izlenmiş, ancak bu olgumuzda tedavinin tamamlanmasından 2 ay sonra kontrolümüzden çıkmıştır. Olguların hepsinde, Jones ve ark.²'nin hafif derecede sistemik yan etki olarak tanımladıkları komplikasyonlar gelişmiş, iki olgu ise sistemik yan etkileri öne sürerek tedaviyi kesmiş ve kontrolümüzden çıkmıştır. Diğer olgularda, tedavinin 8. haftada tamamlanarak kesilmesinden sonra semptomlar ortadan kalkmıştır.

Sonuç olarak YBMD'li olgularda ki koroidal neovaskülarizasyonların tedavisinde interferon alfa-2a'nın uzun süreli etkinliği gösterilememiştir.¹⁵⁻²⁰

İki ayrı merkezde randomize olarak başladığımız bu çalışmada, ilk olgularda yüz güldürücü sonuçlar alamamamız, hastaların takipten çıkmaları ve bu tedavinin etkinliğini destekleyen yeni yayınların literatüre eklenmemesi, hastaya maliyetinin yüksek olması

yanısıra, hafif derecede de olsa ortaya çıkarıldığı komplikasyonlar nedeniyle çalışmayı durdurmamıza yeterli olmuştur. Neovaskülarizasyonların gerilemesi için gerekli optimal doz ve süre belirlendikten sonra, yapılan randomize ve kontrollü çalışmalar sonrasında interferon alfa-2a'nın SRNVM tedavisinde kullanılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Toy JL: The interferons. Clin Exp Immunol 1983; 54:1-13
2. Jones GT: Safety and tolerans of recombinant interferon alfa-2a (Referon-A) in cancer patients. Cancer 1986; 57:1709-15
3. Folkman J, Klagsbrum M: Angiogenic factors. Science 1987; 235:442-7
4. Brouty-boyce D, Zetter BR: Inhibition of cell motility by interferon. Science 1980; 208:516-8
5. Friese R, Komoriyo A, Maciag T: Inhibition of endothelial cell proliferation by gamma-interferon. J Cell Biol 1987; 104:689-96
6. Heyns A, Eldor A, Viadovsky I, Kaiser N, Friedman R, Panet A: The antiproliferative effect of interferon and the mitogenic activity of growth factors are independent cell cycle events. Exp Cell Res 1985; 161:297-306
7. Granstein RD, Murphy GF, Margolis RJ, Byrne MH, Amento EP: Gamma-interferon inhibits collagen synthesis in vivo in the mouse. J Clin Invest 1987; 79:1254-8
8. Sidky YA, Borden BC: Inhibition of angiogenesis by interferons: Effect on tumor and lymphocyte induced vascular responses. Cancer Res 1987; 79:1254-8
9. Miller JW, Stinson WG, Folkman J: Regression of experimental iris neovascularisation with systemic alpha-interferon. Ophthalmology 1993;100:9-14
10. Geweret DR, Moore G, Tilleraj VJ, Clemens MJ: Inhibition of cell proliferation by interferons I. Effect on cell division and DNA Synthesis in human lymphoblastoid cells. Eur J Biochem 1984; 139:619-25
11. Guesada JR, Reuben J, Manning JT, Hersh EM, Gutterman JU: Alfa interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. N Engl J Med 1984; 310:15-8
12. Hummer J, Gass JD, Huang ALW: Conjunctival Kaposi's sarcoma treated with interferon alpha-2a. Am J Ophthalmol 1993; 116:502-3
13. White LW, Wolf SJ, Korones DN, Sandheimer HM, Tas MF, Yu A: Treatment of childhood angiomatous disease with recombinant interferon alpha-2a. J pediatr 1991; 118:59-66
14. Loughman WS, Elder J, Kemp A: Treatment of a massive orbital-capillary hemangioma with interfer-

- on alpha-2b. Short term results. Arch Ophthalmol 1992; 110:1366-7
15. Fung WE: Interferon alpha-2a for treatment of age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1991; 112:349-50
 16. Guyer D, Adamis AP, Gragoudas ES, Folkman J, Slakter JS, Januzzi LA: Systemic antiangiogenic therapy for choroidal neovascularisation. What is the role of interferon alpha. Arch Ophthalmol 1992; 110:1383-4
 17. Engler CG, Sander B, Koefed P, Larsen M, Vinding T, Anderson HC: Interferon alpha-2a treatment of patients with subfoveal neovascular macular degeneration. Acta Ophthalmol 1993; 71:27-31
 18. Fine SL: Advising patients about age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1993;111:1366-7
 19. Poliner LS, Tornambe PE, Michelson PE, Heitzmann JG: Interferon alpha-2a for subfoveal neovascularisation in age-related macular degeneration. Ophthalmology 1993; 100:1417-24
 20. Karaçorlu M, Karaçorlu S, Bürümcek E, Altın F, Altın S: Subfoveal neovasküler membranların tedavisinde interferon alfa-2a. T. Oft Gaz 1993; 23:257-60
 21. Macular photocoagulation study group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesion in age-related macular degeneration. Results of a randomised clinical trial.. Arch Ophthalmol 1991; 109:1220-31
 22. Macular photocoagulation study group: Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesion in age-related macular degeneration. Results of a randomised clinical trial.. Arch Ophthalmol 1991; 109:1232-41
 23. Farkila M, Livanainen M, Raine R, Bergström L, Laksonen R et al: Neurotoxic side effects of high dose interferon in amyotrophic sclerosis. Acta Neurol Scand 1984; 69:42-6
 24. Buertz G, Sœur M, Lustman F: Oculomotor nerve paralysis induced by alpha-interferon. Acta Neurol Belg 1990; 90:111-41
 25. Jacobs AO, Levenson JE, Folk DW: Induction of acute corneal allograft rejection by alpha-2 interferon in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand 1984; 70:42-6
 26. Foan KA, Dougher G: Increased growth of eyelashes in patient given leucocyte a interferon. N Engl J Med 1984; 311:1259-61
 27. Guyer DR, Tiedeman J, Jannuzzi LA, Slakter JS, Parke D et al: Interferon-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 1993; 111:350-6