



Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda Fotodinamik Tedavi[#]

Burak Turgut*, Tamer Demir**,

*Elazığ Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Elazığ
**Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Elazığ

Fotodinamik tedavi düşük güçlü diyod lazer tedavisi ve intravenöz Verteporfin ile koroidal neovasküler membranların ablase edilmesi esasına dayanır. Hedeflenen bölgede ilacın spesifik aktivasyonu sistemik yan etkilerden kaçınılmasını sağlar. Bu çalışmada fotodinamik tedavinin özellikle yaşa bağlı makuler dejenerasyondaki kullanımı üzerinde durulmuştur, çünkü fotodinamik tedavi foveal avasküler bölgenin merkezini tutan koroidal neovasküler membranlı seçili yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularında görme kaybı riskini azaltmak amacıyla büyük klinik çalışmalara konu olan güncel bir tedavidir.

Anahtar Kelimeler: Makuler Dejenerasyon,Verteporfin,Fotodinamik Tedavi

Photodynamic Therapy For Age-Related Macular Degeneration

Photodynamic therapy is based on the ablation of choroidal neovascular membranes using intravenous verteporfin and low-power diode laser treatment. In this review, we focused on using photodynamic therapy for AMD because it is a new treatment which has recently been proved in large scale, randomised clinical trials to reduce the risk of vision loss in selected cases of AMD with CNV that extend under the centre of the foveal avascular zone.

Key Words: Macular Degeneration,Verteporfine,Photodynamic Therapy

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Yaşa bağlı makula dejeneransı (YBMD) gelişmiş ülkelerde 65 yaş üzeri popülasyonda ciddi görme kaybı nedenlerinin başında gelmektedir. Yaşa bağlı makuler dejenerasyonlu hastaların büyük bir çoğunluğunda noneksudatif veya kuru tip patoloji görülmeyle birlikte, eksudatif veya yaş tip daha çok, ciddi görme kaybı olanlarda görülmektedir ve klinikte kendini koroid neovaskülarizasyonu olarak göstermektedir. Hastalıkta retina pigment epitelinde (RPE) metabolik ürünlerin birikmesine bağlı olarak druzen gelişimi söz konusudur. Oftalmoskopik muayenede önce RPE atrofisi ve proliferasyonu ve druzen oluşumu, daha geç evrede ise RPE'de geografik atrofi, retina ve RPE'nin seröz dekolmanı, kanamalar ve fibröz skar oluşumu saptanır. Dünyada her yıl 500.000 yeni neovasküler YBMD olgusu ortaya çıkmaktadır. Yaşa bağlı makuler dejenerasyonlu olgulardan sadece %2'si görme kayıplarının nedeninin bu hastalık olduğunu bilmektedir, kalan %82'si ise hastalığından haberdar değildir.^{1-3,9,10}

Fotodinamik tedavi (FDT), özel dalga boyuna duyarlı bir maddenin (verteporfin gibi) intravenöz olarak verilmesi ve daha sonra uygulanan lazer ile lezyon bölgesinde verilen maddenin fotoaktif olması sağlayan bir tedavi şeklidir. Bu tedavi deri kanseri gibi lokalize patolojilerin tedavisi için alternatif bir methodur, ayrıca oküler tümörler, koroidal ve korneal neovaskülarizasyon, proliferatif vitroretinal hastalıklar ve glokom cerrahisinde postoperatif fibrosis gibi bazı oftalmolojik hastalıklar için değerlidir.¹⁻⁷ Glokom filtrasyon cerrahisinde tavşan modelinde FDT'nin etkinliği araştırılmıştır. Etil etiopürin kullanılarak intravenöz enjeksiyonla geçici olarak yapılan bir fotosensitizör çalışmasında subkonjonktival serbestleştirilen filtran bleb ömrü üzerine etkili olabileceği gösterilmiştir.⁸

Fotodinamik tedavi ayaktan yapılabilen iki basamaklı bir tekniktir. Birinci adımda ışıkla aktive edilen bir ilacın IV infüzyonu uygulanır, ikinci adımda ise oksijen varlığında, ilaç tarafından absorbe edilen bir dalgaboyunda termal olmayan bir ışıkla ilacın aktivasyonu gerçekleştirilir.⁹ Bu muhtemelen sellüler yapılara zarar verebilen singlet oksijen

ve serbest radikaller gibi sitotoksik oksijen türlerinin oluşmasıyla sonuçlanır. Proses daha sonra platelet aktivasyonuna ve takiben, yeni damarların hemen yakınındaki fibrovasküler dokunun yıkımı kadar tedavi edilen alan içinde yeni damarların oklüzyonu ve trombozuna öncülük edebilir.¹⁰ Çeşitli çalışmalarda tercihen tümörlerde¹¹ ve direkt bir sitotoksik etkisi kadar tümörün vasküler yapısının oklüzyonu yoluyla tümörün ölümüne yol açan FDT bulunmuştur.¹² Bu çalışmalar FDT'nin yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) gibi neovaskülarizasyon ile karakterize oküler hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceğini ileri sürmektedir.

Fotodinamik tedavi öncesinde YBMD'ye sekonder koroid neovasküler membranı (KNVM) tedavisinde kullanılan tek yöntem termal laser fotokoagülasyonu olmuştur.^{13,14} Termal laser fotokoagülasyonu sağlıklı retinada da hasara sebep olmakta ve RPE'ni ve fotoreseptörleri hasara uğratmaktadır. Termal laserin endikasyonu sınırlıdır.^{13,15} Neovasküler YBMD'li hastaların sadece %13-26'sında uygulanabilmektedir. Sadece ekstrafoveal lezyonlarda etkilidir, küçük ve sınırları belirgin olan klasik lezyonlara uygulanabilir. Subfoveal lezyonlarda görme keskinliği ile ilgili sonuçları kötüdür. Tedavi sonrası yüksek oranda nüks gözlenmektedir.¹⁵ Tedavi görenlerin yarısında iki yıl içerisinde hastalığın ilerlediği saptanmıştır. Ani ve kalıcı görme kaybı riski taşımaktadır.¹⁵ Fotodinamik tedavi ise sensoryel retinaya zarar vermemektedir¹⁶ ve basit tedavi protokolüyle uygulanan minimal invaziv bir yöntemdir. Ayrıca ağrısız tedavi sağlamaktadır.¹⁴

Fotodinamik Tedavinin farmakolojik özellikleri

- Dual selektif etki: Verteporfin sadece neovasküler dokuda birikmekte ve uygulanan laserle sadece o bölgede aktive olmaktadır.^{17,18}
- İlaç uzun dalga boyunda emilim pikine sahiptir: Emilim pikinin uzun dalga boyunda olması, ilacın deriye penetre olup, neovasküler doku önündeki kan sıvı , melanin ve fibrotik doku gibi yapıları kolayca geçmesini sağlamaktadır.¹⁹
- Kısa yarılanma ömrü :Verteporfinin yarılanma ömrü 5-6 saattir ve 24 saat içinde vücuttan tamamen atılır. Bu da fotosensivitenin süresini kısaltmaktadır.²⁰
- Fotodinamik tedavinin avantajları, tedavi süresinde neovasküler doku altındaki fotoreseptörlere minimal hasarla koroidal neovasküler dokunun etkilenme selektivitesidir. Bu nedenle FDT, KNVM yıkımına neden olabilir ve böylece görme keskinliğinin azalmasına yol açacak daha ileri hasar önlenecektir. Bu teknik neovasküler dokunun yıkımı ile temizlenebilecek olan subretinal sıvı veya kanama

nedeniyle azalmış görme keskinliği olan bazı vakalarda görmeyi iyileştirebilecektir.^{21,22}

Verteporfinin Özellikleri

Bir benzoporfirin derivativesi monoasid olan verteporfin (Visudyne, Novartis Ophthalmics) FDT için 2. kuşak, ışıkla aktive olan potent bir ilaçtır ve porfirin ve iki regioizomerinden oluşur.²³ Lipofiliktir ve plazma hücre membranı tarafından alınır.¹⁷ İlacın araştırma altındaki potansiyel tedaviler deri kanseri, psöriazis ve YBMD'in neovasküler formudur. Verteporfin tedavisinin uygun ilaç dozu, uygun boya dozu ve uygun fotoaktivasyon zamanında kullanıldığında fizyolojik intraoküler dokulara küçük hasara neden olduğu gösterilmiştir.²⁴ Verteporfin selektivitesinin artırılması ve çözünürlüğünü sağlamak amacıyla lipozomal bir hazırlama olarak intravenöz enjekte edilir. Dolaşımında ilaç ilk önce lipoproteinlere ayrılır ve düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ile kompleks oluşturur. In vitro çalışmalarda verteporfin-LDL komplekslerinin hücresel geri-alınımının LDL reseptörleri tarafından yapıldığı ileri sürülmüştür.¹⁷ Bu reseptörler endotelial hücrelerde saptanmıştır ve neovasküler yapılarda artmış oranlarda bulunmuştur.^{22,25} Bu nedenle LDL alımında bir artışa öncülük etmektedir.²⁶ Bu KNVM'de ilacın özellikle etkisinin selektivitesinin yüksek olduğu neovasküler dokularda verteporfinin birikimini ortaya koymaktadır ve KNVM'nin üzerindeki diğer normal damarlarda birikmediğini göstermektedir.^{17,18,25-28} İntravenöz enjeksiyonu takiben ilaç tavşan gözlerinde hızla koroid, RPE ve fotoreseptörlerde birikebilir.^{29,30} Verteporfin ilk 24 saat içinde vücuttan hızla temizlenir. Ayrıca koroid, RPE ve retinadan ilaç daha hızlı temizlenmiş olur çünkü bu yapılar daha kısa bir zaman için fotosensitifdir.

Fotodinamik Tedavinin etki mekanizması

- 1-Lipofilik özellikteki verteporfin 10 dk boyunca IV olarak verilir.
- 2-Verteporfin, kanda dolaşan düşük dansiteli lipoproteinlere bağlanır.
- 3-Koroidal neovasküler lezyonlarda bulunan endotelial hücreler, normal vasküler dokuya göre daha fazla LDL reseptörüne sahiptir.
- 4-Verteporfin-LDL kompleksleri koroidal neovasküler doku tarafından hızla absorbe edilir.
- 5-İnfüzyon başlangıcından 15 dk sonra 689 nm boyunda 83 saniyelik laser uygulaması başlar.
- 6-İlacın laserle aktivasyonu serbest radikal üretimine neden olur.

7-Endotelial hasar ve trombüs oluşumu meydana gelir

8- Yeni oluşan damarlar kapanır.^{17,18,31,32}

İnsan dışındaki primatlarda, KNVM'nin kapanması FDT'den sonraki dört hafta içinde olmaktadır. Koroidal neovasküler membran bulunmayan gözlerde koriokapillaris tipik olarak tüm olgularda RPE'ye hasarla birlikte FDT'den sonraki 24 saatte oklude olmaktadır. Fotoreseptörlerde hafif piknoz görülmekte ve dış segmentler düzensizlik ve vakuolizasyon göstermektedir. Orta ve büyük koroidal damarlar ve iç retina normal olarak izlenmektedir. Dört hafta sonra koriokapillaris reperfüze olmakta, RPE ve fotoreseptörler hafif dizorganize kalarak bir kısım fonksiyonları düzeltilmektedir.¹⁰

Fotodinamik tedavide hasta seçimi:

Fotodinamik tedavi planlanması için mevcut koroidal neovaskülarizasyonunsubfoveal yerleşimli olması gereklidir. Bununla birlikte konvansiyonel laser fotokoagülasyonunun fovea altına kadar ilerleyeceği düşünülen jukstafoveal koroidal neovaskülarizasyonlarda da uygulanabilir.

Fotodinamik tedavi klasik tip koroidal neovaskülarizasyonların tedavisi için uygulansa da bazı okult tip koroidal neovaskülarizasyonlarda da kullanılabilir. Okult tip koroid

neovaskülarizasyonlarında progresyonun mevcut oluşu ve lezyonun küçük ancak görme derecesinin düşük olması tedavi için endikasyon olabilmektedir.

Fotodinamik tedavi görme keskinlikleri 1/10 ile 6-7/10 değerleri arasında olan hastalara uygulanmalıdır.

Fotodinamik tedavi, 4 MPS (Macular Photocoagulation Study=Makuler Fotokoagülasyon Çalışması) disk alanından büyük lezyonlara uygulandığında tedavinin başarı şansı anlamlı değildir. Diğer bir deyişle optik diski içine alacak spot büyüklüğü gerektiren lezyonlara FDT uygulanamaz.

Fotodinamik tedavide hasta seçiminde hastanın yaşının, hipertansiyonun, daha önce yapılan klasik fotokoagülasyonun ve submakuler cerrahinin önemi yoktur.^{14,31}

Verteporfin Tedavi Protokolü:

1. Basamak: 15 mg toz halde verteporfin içeren ilaç flakonuna 7 ml steril su eklenir. İlaç dozu hastanın vücut yüzey alanına (VYA) göre hesaplanır (6 mg/m² VYA) ve flakon içinden çekilerek, 30 ml' e tamamlanmaya kadar %5 dekstroz ile dilüe edilir. Hazırlanan 30 ml'lik son hacim, özel bir infüzyon kiti ve filtre kullanılarak bir pompa yardımı ile 10 dakika

boyunca dakikada 3 ml gidecek şekilde hastaya intravenöz yolla verilir.

2. Basamak: İnfüzyonun başlangıcından 15 dakika sonra göze özel bir lens (makuler veya geniş açılı makuler kontakt lens) yerleştirilir ve diod laser ile 83 saniyelik ışık uygulaması başlar.

--Işık dalga boyu:689 nm

--Işık yoğunluğu: 600 mW/cm²

--Işık dozu : 50 J/cm²

--Spot büyüklüğü: Lezyonun en büyük lineer boyutundan 1mm daha büyük spot büyüklüğü (6.4 mm maksimum büyüklüğe kadar)

Verteporfin tedavisinden sonra fotosensitivite reaksiyonuna maruz kalınmaması için hastaların ilk 48 saat içinde ciltlerini ve gözlerini direkt güneş ışığı, parlak halojen ışığı gibi yüksek güçte ışıklar ile korumasız temastan kaçınmaları ve tedaviden sonra genellikle 6 hafta- 3 ay aralıklarla takip edilerek floressein anjiografi uygulanması önerilmektedir.^{14,31}

Fotodinamik Tedavinin yan etkileri:

Fotodinamik tedavi ile doku hasarı oluşmasa da çeşitli çalışmalarda %0.74 oranında ciddi görme kaybı gelişimi ve %0.1 oranında retinal kapillerlerde tıkanma ortaya çıkabilmektedir. Bazı olgularda tedaviden sonra %3-10 arasında vizyon azalması, tedavi sırasında infüzyona bağlı olarak ortaya çıkan bel ağrısı, enjeksiyon yerinde reaksiyonlar ve fotosensivite değişik oranlarda bildirilmiştir.¹⁴

Multipl tedavi kriterleri:

- İlk tedaviye ait ciddi yan etkilerin görülmemesi
- Vizyonda azalma
- Retinanın muayenesinde yeni hemoraji varlığının görülmesi
- Nörosensorial dekolman mevcudiyeti
- Ödemli makulanın görülmesi

Fotodinamik tedavi iki yıl içerisinde en çok 8 defa uygulanabilir.^{14,31}

Fotodinamik tedavinin sonlandırılması:

Fotodinamik tedavi yapılan kontrollerde lezyonun biyomikroskopik ve anjiyografik görüntüsü değişmemiş ve düzelmiş görünüyorsa diğer bir deyişle floressein anjiyografide sızıntı mevcut değilse veya sızıntıda progresyon yoksa, lezyon skar görünümü almışsa ve subretinal sıvı minimal veya hiç yoksa tedavi uygulamasına son verilmelidir. Ayrıca ilk uygulamadan sonra daha büyük lezyon ve daha düşük görme derecesi mevcutsa yani tedavi hastalığın progresyonunu durdurmuş görülüyorsa tedavi tekrarlanmamalıdır.^{14,31}

Fotodinamik tedavi ile ilgili çalışmalar:

Preklinik çalışmalar deneysel koroidal melanomların tedavisinde, nöroretinal veya RPE bazal membranına hasar olmadan tavşan koroidindeki damar oklüzyonunda, deneysel KNVM'nin oklüde edilmesinde, maymunlarda laser hasarı sonrasında indüklenen KNVM'den kaçığın kesilmesinin indüklenmesinde verteporfinin etkili olduğunu göstermiştir.^{21,33-35} Normal maymun gözlerinde ilaçla tekrarlanan tedaviler fotoreseptörlere minimal hasarla birlikte kapillerlerinin doza bağlı olarak düzelmeye başladığını ortaya koymuştur.³⁶ Tüm bu bulgular verteporfin tedavisinin insanlarda KNVM tedavisinde değerli olabileceğini ve klinik çalışmalarda potansiyel kullanım alanı bulabilecek tedavi parametrelerinin tanımlanmasına yardım edeceğini ileri sürmüştür.

Faz I ve Faz II Çalışma Sonuçları

Faz I/II araştırması KNVM'li hastaların tedavisinde güvenilirlik ve maksimum tolere edilebilecek dozların değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Faz I ve Faz II çalışmasında tek tedavinin sonuçlarını bildiren yayınlarda 128 hastada verteporfin ile FDT'nin kısa süreli etkileri ve güvenliği araştırılmış, ilacın dozu, infüzyon süresi, laser dozajları ve ilacın başlanmasından sonra laser tedavisinin uygulanmasının zamanlanması değerlendirilmiştir. En yüksek laser dozunun (150 J/cm²) vizüel kayıpla birliktelik gösteren bazı nonperfüzyon nörosensör retinal damarlar yarattığı, tüm rejimlerde tedaviden sonraki bir haftada floressein kaçığının kesildiği ancak 3 ay sonra KNVM'da yeniden floressein kaçığının ortaya çıktığı saptanmıştır ve hastaların hiçbirinde fotosensivite reaksiyonunun görülmediği bildirilmiştir.³⁷

Faz I ve Faz II çalışmasında yeniden tedavinin sonuçlarını bildiren çalışmada ise 31 hastada başlangıç tedavilerinden 2-4 hafta sonra tedavi tekrarlandığında ikinci tedaviden ortalama 4-12 hafta sonra floressein kaçığı tekrar ortaya çıksa da bazalle kıyaslandığında floresan kaçığı aktivitesinin multipl tedavilerle azaldığı ve multipl tedavilerin yan etkileri artırmadığı rapor edilmiştir.³⁸

TAP Çalışması (Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy(TAP) Study)'nın sonuçları:

Faz III çalışmaları önceki iki çalışma temel alınarak Aralık 1996'da, the Treatment of Age related macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study adıyla Avrupa ve Kuzey Amerika da başlatılmıştır. Çalışmanın amacı verteporfin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında YBMD'ye

sekonder subfoveal KNVM'li gözlerde görme kaybı riskini azaltıp azaltamayacağını saptanmıştır.³⁹ Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sekonder subfoveal KNVM'li ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 20/40 ile 20/200 arasında olan 609 hasta üzerinde yapılan çok merkezli çift-kör Faz III çalışmasının sonucunda:

- 1-Verteporfin, görme kaybı riskini belirgin olarak azaltmaktadır: 24 ay boyunca 3 sıradan az görme keskinliği kaybı yaşayan baskın klasik lezyonlu hastaların plasebo(83) ve verteporfin(159) ile yapılan tedavi sonucuna göre iki grup arasında %89 relatif fark saptanmıştır.
- 2-Verteporfin hastalığın ilerlemesini durdurmaktadır: 24 ay sonunda 3 sıradan fazla görme keskinliği kaybı olan baskın klasik lezyonlu hastalar kıyaslandığında takip süresi sonunda %68 relatif fark saptanmıştır.
- 3-Verteporfin kontrast hassasiyet kaybını önlemekte ve sabit tutmaktadır: 24 ay boyunca kontrast hassasiyeti kaybı yaşayan hastalar arasında kaybın değerlendirilmesi için kullanılan snellen eşeline göre ölçülen harf skoru verteporfin tedavisi uygulanan grupta 0.2 harf oranında düşüş gösterirken, plasebo grubunda bu skor 6.4 harf oranına düşmüştür.
- 4-Verteporfin lezyonlarda sızıntıyı durdurmaktadır.
- 5-Verteporfin tedavisi YBMD'ye sokonder subfoveal koroidal neovaskülarizasyonlarda etkinliği kanıtlanmış ilk tedavi yöntemidir.
- 6-Verteporfin tekrarlayan tedavilerle hastalığın ilerlemesini durdurmakta ve yaşam kalitesindeki devamlılığı sağlamaktadır.⁴⁰

DİĞER FOTOSENSİTİZATÖRLERLE FOTO DİNAMİK TEDAVİ

Lutetium texaphyrin (Lu-Tex) 730 nm deki absorpsiyon piki ile su solubl bir fotosensitizördür.⁴¹ Farelerde yapılan çalışmalar ilacın enjeksiyonundan sonra optimum irradyasyon zamanının 24-48 saat olabileceğini göstermiştir.⁴¹ Maymun modeli ile yapılan deneysel bir çalışmada koroid neovaskülarizasyonundan floressein kaçığının kesilmesi 1-2 mg/kg vücut ağırlığı ve 50-100 J/cm² lik irradyasyon dozuyla sağlanmıştır.⁴² Bu dozlarda koroidal ve retinal yapılara sınırlı toksisite vardır. Lu-Tex şimdilik subfoveal KNVM'li hastalardaki güvenilirlik seviyesinin değerlendirilmesi için Faz I klinik çalışmalarda kullanılmaktadır.

Tinethyl etiopurpurin (SnET2) 664 nm kırmızı ışıkla düşük enerji ile aktive edilir. Bu sensitizör ile yapılan öncül çalışmalar rat ve tavşanlarda korneal neovaskülarizasyonun fotodinamik tedavisini içermektedir.⁴³ Aktive edici ışık koroidal kapillerlerin etkili oklüzyonunu sağlamak amacıyla ilacın

enjeksiyonundan 5-20 dk sonra uygulanabilir. Faz I/II klinik ç a lı ş malar da subfoveal KNVM'li hastalarda SnET2 ile yapılan fotodinamik tedavide (0.5-1.0 mg/kg vücut a ğ r lı ğ ı) tedavinin birinci haftası iç inde 28 göz ün %89 unda görsel keskinlikte iyileş me ile birlikte floressein kaç a ğ ının kesildi ğ i sonucu elde edilmiştir.⁴⁴ Floressein kaç a ğ ı baş langıç tedavisinden 12 hafta sonra gözlerin %64'ünde saptanmıştır. Bu tedavinin uzun dönem de görme keskinli ğ ine etkilerinin araştırıldı ğ ı ç a lı ş mada 35 J/cm² ış ık dozu kullanılarak 0.25-1.0 mg/kg SnET2 ile 14 göz tedavi edilmiştir.⁴⁵ Altı aylık takip muayenelerinde, tedavi edilen gözlerin yarısında görme keskinli ğ i 1.1 sıra azalmıştır. Hastalar şimdilerde bu tedavinin plasebo ile karşılaştırıldı ğ ında görme keskinli ğ i kaybı riskini azaltabilip azaltmıyaca ğ ını saptamak amacıyla faz III ç a lı ş masına alınmıştır.

Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) 664 nm'de aktive olan hidrofilik bir sensitizördür ve primatlarda deneysel olarak indüklenmiş koroid neovaskülarizasyonunu selektif olarak oklüde etti ğ i gösterilmektedir.⁴⁶ Hidrofilik bir ajan olarak NPe6'nın ekstrasvasküler sınırlı uptake ve hızlı eliminasyon avantajları oldu ğ u ileri sürülmektedir. Sonuç olarak deri fotosensivitesinin süresi bu ajanla hemoporfirin derivesi ile olandan dahakısa olacaktır.⁴⁷

Faz III ç a lı ş malar da bildirildi ğ i üzere verteporfin bir kaç sistemik yan etkisi bulunan, güvenli, uzamış deri sensitivitesi bulunmayan ve özellikle klasik KNVM'li subfoveal vakalarda görme kaybını azalttı ğ ı gösterilen bir ilaçtır. Verteporfin tedavisi floressein anjiografi ile tanımlandı ğ ı üzere geriye dönüşümsüz hasara uğ ramış olan dokuyu onarmaz ancak koroid neovaskülarizasyonunun daha fazla gelişmesini engelleyebilir. şimdiki klinik araştırmaların sonuçlarına göre fotodinamik tedavi özellikle klasik KNVM'li YBMD'ye ba ğ lı subfoveal koroid neovaskülarizasyonu olan vakaların geniş bir bölümünde tedavide yararlı olmasına ra ğ men okkült KNVM ve patolojik miyopi gibi YBMD dışı nedenlere ba ğ lı koroid neovaskülarizasyonu olgularında da faydalı olmaktadır. Bu olgularda tedavinin etkinli ğ i üzerine ç a lı ş malar da devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Smyth RJ, Nguyen K, Ahn SS, et al. The effects of photoporphin on human Tenon's capsule fibroblasts in vitro. *J Ocular Pharmacol* 1993;9:171-8.
2. Jampel HD, Jabs DA, Quigley HA. Trabeculectomy with 5-fluorouracil for adult inflammatory glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1990;109:168-73.
3. Dougherty TJ, Marcus SL. Photodynamic therapy. *Eur J Cancer* 1992;28:1734-42.
4. Weissgold DJ, Hu LK, Gragoudas ES, et al. Photodynamic therapy (PDT) of pigmented choroidal melanoma via a trans-scleral approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(S):123. (Abstract no 588.)

5. Moshfeghi DM, Peyman GA, Khoobei B, et al. Photodynamic occlusion of retinal vessels using tin ethyl etiopurine (SnET2): an efficacy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(S):115. (Abstract no 564.)
6. Cox KW, Sheppard JD, Lattanzio FA, et al. Photodynamic therapy of corneal neovascularization using topical dihematoporphyrin ester. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(S):512. (Abstract no 2369.)
7. Dacheux R, Guidry C. Cellular photoablation as a therapy to control proliferative vitreoretinopathy: in vitro studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(S):751. (Abstract no 3476.)
8. Hill RA, Crean DH, Doiron DR, et al. Photodynamic therapy for antifibrosis in a rabbit model of filtration surgery. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:574-81
9. Manyak MJ, Russo A, Smith PD, et al. Photodynamic therapy. *J Clin Oncol* 1988;6:380-91.
10. Husain D, Miller JW. Photodynamic therapy of exudative age-related macular degeneration. *Sem Ophthalmol* 1997;12:14-25.
11. Roberts WG, Hasan T. Role of neovasculation and vascular permeability on the tumor retention of photodynamic agents. *Cancer Res* 1992;52:924-30.
12. Zhou C. Mechanisms of tumor necrosis induced by photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 1989;3:299-318.
13. Ciulla TA, Danis RP, Haris A. Age-related macular degeneration: a review of experimental treatments. *Surv Ophthalmol* 1998; 43: 134-46.
14. Soubrane G, Bressler NM. Treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration-focus on clinical application of verteporfin photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 483-95.
15. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1220-31.
16. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 1994; 101: 1953-61.
17. Allison BA, Pritchard PH, Levy JG. Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative. *Br J Cancer* 1994;69:833-39.
18. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Schomacker K, et al. In vivo uptake of liposomal benzoporphyrin derivative and photothrombosis in experimental corneal neovascularization. *Lasers Surg Med* 1995;17:178-88.
19. Richter AM, Kelly B, Chow J, et al. Preliminary studies on a more effective phototoxic agent than hemoporphyrin. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1327-32.
20. Levy JG, Chan A, Strong HA. The clinical status of benzoporphyrin derivative. *SPIE* 1996; 2625: 86-95.
21. Husain D, Miller JW, Michaud N, et al. Intravenous infusion of liposomal benzoporphyrin derivative for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996;114:978-85.
22. Schmidt-Erfurth U, Birngruber R, Hasan T. Photodynamic therapy in ocular vascular disease. *Laser Physics* 1998;8:191-8.
23. Aveline B, Hasan T, Redmond RW. Photophysical and photosensitizing properties of benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPD-MA). *Photochem Photobiol* 1994;59:328-35.
24. Husain D, Kramer M, Michaud N, et al. Photodynamic therapy (PDT) of experimental choroidal neovascularization (CNV) using benzoporphyrin derivative (BPD-MA): dye delivery and treatment parameters. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:S225.
25. Gaffney J, West D, Arnold F, et al. Differences in the uptake of modified low density lipoproteins by tissue cultured endothelial cells. *J Cell Sci* 1985;79:317-25.
26. Fogelman AM, Berliner JA, Van Lenten BJ, et al. Lipoprotein receptors and endothelial cells. *Sem Thromb Hemost* 1988;14:206-9.
27. Kramer M, Kenney AG, Delori F, et al. Imaging of experimental choroidal neovascularization (CNV) using liposomal benzoporphyrin derivative mono-acid (BPD-MA) angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:S236.
28. Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology* 1994;101:89-99.
29. Haimovici R, Kramer M, Miller JW, et al. Localization of lipoprotein-delivered benzoporphyrin derivative in the rabbit eye. *Curr Eye Res* 1997;16:83-90.
30. Kramer M, Miller JW, Michaud N, et al. Liposomal benzoporphyrin derivative verteporfin in photodynamic therapy. Selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys. *Ophthalmology* 1996;103:427-38.
31. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 195-214.
32. Scott LJ, Goa KL. Verteporfin. *Drugs and Ageing* 2000; 16(2): 139-47.
33. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Flotte T, et al. Photodynamic therapy of experimental intraocular melanoma using benzoporphyrin lipoprotein. *Ophthalmology* 1994;91:348-56.
34. Miller JW, Walsh AW, Kramer M, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995;113:810-18.
35. Husain D, Kramer M, Kenny AG, et al. Effects of photodynamic therapy using verteporfin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2322-31.
36. Reinke MH, Canakis C, Husain D, et al. Verteporfin photodynamic therapy retreatment of normal retina and choroid in the cynomolgus monkey. *Ophthalmology* 1999;106:1915-23.
37. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. Results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1161-73.
38. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. Results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1177-87.

Turgut ve Demir

39. Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials—TAP Report 1. Arch Ophthalmol 1999;117:1329-45.
40. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials—TAP Report 2. Arch Ophthalmol 2001;119:198-207.
41. Kostenich G, Orenstein A, Roitman L, et al. In vivo photodynamic therapy with the new near-IR absorbing water soluble photosensitizer lutetium texaphyrin and a high intensity pulsed light delivery system. J Photochem Photobiol B 1997;39:36-42.
42. Graham KB, Arbour JD, Connolly EJ, et al. Digital angiography using lutetium texaphyrin in a monkey model of choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:S402.
43. Primbs GB, Casey R, Lin GC, et al. Photodynamic therapy of corneal neovascularization using tin ethyl etiopurpurin (SnET2). Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:S702.
44. Thomas EL, Rosen R, Murphy R, et al. Purlytin (SnET2)-photodynamic therapy produces closure of subfoveal choroidal neovascularization in humans. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39:S242.
45. Thomas EL, Rosen R, Murphy R, et al. Visual acuity stabilizes after a single treatment with SnET2 photodynamic therapy in patients with subfoveal choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:S401.
46. Moshfeghi DM, Peyman GA, Kazi AA, et al. Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) angiography of the retina in pigmented rats, rabbits, and monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:S322.
47. Wong Kee Song L-M, Wang KK, Zinsmeister AR. Mono-L-aspartyl chlorin e6 (Npe6) and hematoporphyrin derivative (HpD) in photodynamic therapy administered to a human cholangiocarcinoma model. Cancer 1998;82:421-7.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Burak Turgut

Elazığ Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

23100 Elazığ.

Tel : 424 236 7208

Cep : 533 712 8389

E-posta: tuburak@hotmail.com