

# Fotodinamik Tedavide Kullanılan Işığa Duyarlı İlaçlar

Fotodinamik tedavi toksik olmayan ışığa duyarlı bir maddenin ışık enerjisini kimyasal enerjiye dönüştürmesi ve bu kimyasal enerjinin hedef dokuya nakledilmesi sonucunda dokuda oluşan değişikliklerin tedavi edici amaçlı kullanılmasıdır. Fotodinamik tedavi ışığa duyarlı maddenin vücuda verilmesi ve hedef bölgede fotokimyasal etki elde etmek için bu maddenin aktif hale geçirilmesini içeren iki basamaktan oluşur. Fotodinamik tedavinin temelde iki seçicilik özelliği vardır: 1) Vücuda verilen ışığa duyarlı maddenin özellikle hedef bölgede toplanması. 2) Bu maddenin aktif hale geçirilmesini sağlayan ışığın sadece istenilen bölgeye uygulanması. Fotodinamik tedavi uzun yıllar çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılmıştır. Tedavinin etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması, ışığa duyarlı maddenin aktif hale geçirilmesini sağlayan ışık sistemlerindeki gelişmeler ve etkinliği artırılmış ışığa duyarlı maddelerin kullanıma girmesi fotodinamik tedavinin onkolojik amaçlar dışında da kullanılmasını sağlamıştır.<sup>1,2</sup>

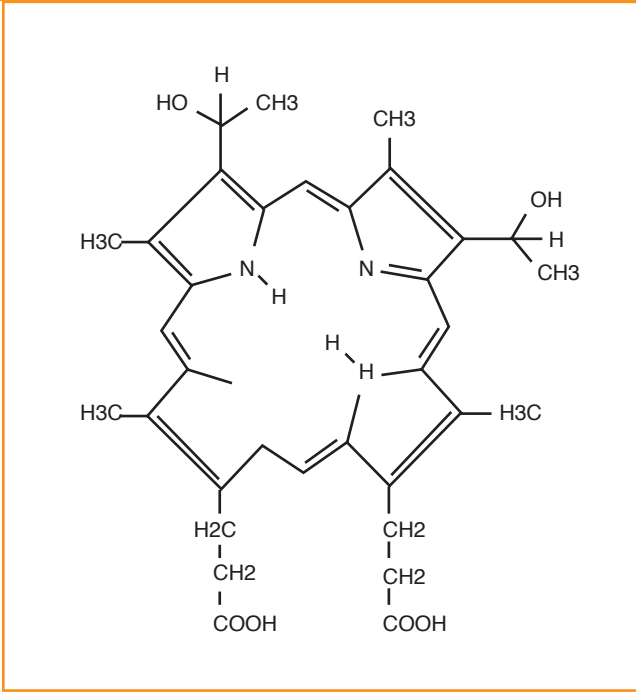
Rabb'in 1900 yılında akridine turuncusunun ışık ile reaksiyona girmesiyle toksik bir etki oluştuğunu gözlemlemesi fotodinamik tedavinin temelini oluşturur. Daha sonra Von Tappeiner ve Jodbauer oluşan bu reaksiyonun oksijen bağımlı olduğunu göstermiş ve buna "fotodinamik etki" adını vermiştir. 1913'de Meyer-Betz hematoporfirin ve türevlerinin fare tümörlerinde tedavi edici etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Modern fotodinamik tedavi 1960'da Lipson ve Blade'in hematoporfirin türevini (HPD) elde etmesi ile başlamıştır. Fotodinamik tedavinin asıl gelişmesi deneysel hayvan tümörlerinde intravenöz hematoporfirin kullanımı ile başarılı sonuçlar alındığı 1970'li yıllarda olmuştur. Bunu takiben mesane, akciğer, baş ve boyun, beyin, uterus ve gastro-intestinal sistem gibi çeşitli bölgelere ait tümörlerin tedavisini içeren çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Bir çok çalışmada fotodinamik tedavinin yüzeysel ve küçük tümörlerin tedavisinde başarılı olduğu tespit edilirken, daha geniş ve derin tümörlerin tedavisi için ilaç dozu ya da ışık dozunun artırılması gerekmiş, bu da komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmuştur.<sup>1,3-6</sup>

1984'de Packer ve arkadaşlarının hematoporfirin türevini

(HPD) kullanarak deneysel iris neovaskülarizasyonlarında gerileme elde etmeleri fotodinamik tedavinin oftalmolojide kullanımı açısından önemli bir gelişmedir. 1987'de Nanda ve arkadaşları fotodinamik tedavide 10 mg/kg rose bengal kullanarak tavşan koroid damarlarında tıkanma sağlamıştır. Aynı sene Thomas ve Langhofer dihematoporfirin eter (DHE) ile deneysel koroid neovaskülarizasyonunda gerileme sağlamıştır. 1989'da Kliman ve arkadaşları maymunlardaki deneysel koroid neovaskülarizasyonunu kloro alüminyum sulfanat fitalosiyanın ile başarıyla tedavi etmiştir. Miller ve arkadaşları 1993 yılında rose bengal kullanarak maymun deneylerinde koroid neovaskülarizasyonunda gerilemeler elde etmiştir. Bütün bu çalışmalar kullanılan ışığa duyarlı ilaçların yetersizliği nedeni ile sınırlı kalmış ve klinik uygulamaya geçirilememiştir. Fotodinamik tedavideki asıl ilerlemeler yeni ve daha etkili ilaçların kullanıma girmesiyle olmuştur.<sup>2,7-11</sup>

## BİRİNCİ KUŞAK IŞIĞA DUYARLI İLAÇLAR

Rabb'in fotodinamik etkiyi farketmesinden yaklaşık 60 yıl sonra Schwartz hematoporfirini asetik asit ve sülfirik asitle tepkimeye sokarak vücuda verildiğinde özellikle tümöral dokularda biriktiğini farkettiği hematoporfirin türevini (HPD) elde etmiştir. (RESİM 1) Fotodinamik tedavi ile yapılan ilk çalışmalarda da birinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların ilk örneği olan HPD kullanılmıştır. 1966'da Lipson ve arkadaşları insanda tümöral dokunun belirlenmesi ve tedavisi için daha sonra "Fotosan" adı ile piyasaya sunulacak olan HPD'yi başarıyla kullanmışlardır. 1993'de Dougherty ve arkadaşları saflaştırılmış hematoporfirin türevi olan ve daha sonraki yıllarda "fotofrin" adıyla piyasaya sunulan porfimer sodyumu (Dihematoporfirin eterleri-DHE) fotodinamik tedavi amaçlı kullanmışlardır. Porfimer sodium HPD'nin parsiyel saflandırılmış bir komponentidir. HPD'ye göre daha güçlü bir etkiye sahiptir ve daha az deri reaksiyonlarına neden olmakla birlikte 3-6 hafta kadar sürebilen deri reaksiyonları görülebilir. Birinci kuşak bir ışığa duyarlı ilaç olan porfimer sodyum 630 nm dalga boyunda ancak sınırlı bir doku penetrasyonu sağlar. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Japonya, Fransa ve Hollanda'da ösafogus ve akciğer kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca

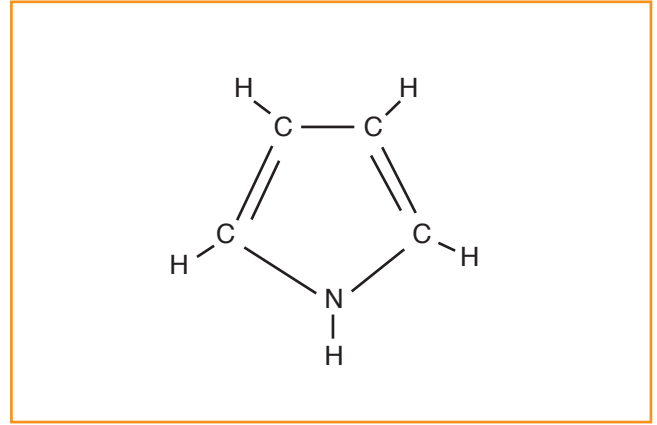


RESİM 1: Hematoporfirin molekül yapısı.

Japonya'da mide ve serviks kanseri ve servikal displazilerin tedavisinde de kullanılmaktadır. Halen kuzey Amerika'da ve Avrupa'da bir çok merkezde başka kanserlerin tedavisi için porfimer sodyum ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Porfimer sodyum fotodinamik tedavinin ilerlemesini sağlayan madde olup ikinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların geliştirilmesini de sağlamıştır.<sup>1,2,6,12</sup>

## İKİNCİ KUŞAK IŞIĞA DUYARLI İLAÇLAR

İkinci kuşak ışığa duyarlı ilaçlar daha düşük yanlanma ömrü olan ve bu sayede vücutta ve özellikle ciltte daha az yan etkiye neden olan, 630 nm'un üzerindeki dalga boylarında da ışığı absorbe edebilen ve aktif olmasıyla birlikte oluşacak oksijene bağlı reaksiyonların daha kuvvetli olduğu ilaçları elde etmek ve bu sayede daha güvenli ve etkili bir fotodinamik tedavi sağlamak amacıyla üretilmeye başlanmıştır. Bu gruptaki ilaçların önemli bir kısmının yapısını tetrapirrol halkası oluşturur. Gerek klinik ve gerekse deneysel amaçlı kullanımda en çok rastladığımız ilaçlar olan klorinler, bakterioklorinler, benzoporfirin türevleri, purpurinler, fitalosiyeninler ve nafitalosiyeninlerin yapısında tetrapirrol halkası vardır (RESİM 2). Kimyasal yapılarındaki farklılıklardan dolayı ikinci kuşak ışığa duyarlı ilaçları polar ya da apolar çevredeki davranışlarına göre lipofilik, hidrofilik ve ampifilik olarak sınıflandırmak mümkündür. Benzoporfirin



RESİM 2: Beş üyeli pirol halkası (tetra pirol).

monoasid (BPD-MA) ve Tin etil etiopurpurin (SnET2) lipofilik özelliğe sahipken, Lutetium teksafirin (Lu-Tex) ve Mono-L-aspartil klorin e6 (Npe6, MACE) hidrofilik özelliğe sahip moleküllerdir. ATX-S10(Na) gibi ilaçlar ise ampifilik yani hem lipofilik, hem hidrofilik özelliğe sahip moleküllerdir. Moleküler yapı ilacın vücuttaki çözünürlük özelliğini belirlemenin yanında ilacın hücre içine hangi yolla alınacağını ve hücre içinde nereye gideceğini de belirler. Işığa duyarlı ilaçlar hücre içine 3 farklı şekilde alınırlar: 1) Pinositoz ya da agositoz yoluyla, 2) Diffüzyonla ve 3) Reseptör bağımlı endositozla. Hidrofobik özelliğe sahip moleküller kanda lipoproteinlere bağlı olarak taşınarak reseptör bağımlı endositoz yoluyla hücre içine alınırlar ve hücre içinde öncelikli olarak mitokondrilerde birikir, daha sonra diffüz bir şekilde sitoplazmaya yayılırlar. Bir miktarda hidrofobik molekülün diffüzyon yoluyla da hücre içine girdiği bilinmektedir. Hidrofilik özelliğe sahip moleküller ise hücre içine pinositoz ve endositoz yoluyla alınırlar ve hücre içersinde özellikle lizozomlarda birikirler. Hidrofilik özelliğe sahip ışığa duyarlı ilaçların taşınmasında glikoproteinlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin ampifilik bir molekül olan ATX-S10(Na) kanda albumin, HDL ve diğer plasma proteinlerine bağlı olarak taşınır ve hücre içersine endositoz yoluyla alınarak özellikle lizozomlarda ve kısmen hücre zarında birikirler.<sup>1,2</sup>

Rose bengal, kloro-alüminyum sulfanat fitalosiyenin, bakterioklorin-A gibi ikinci kuşak ışığa duyarlı ilaçlar deneysel oküler neovaskularizasyonların geriletilmesinde başarılı olmakla birlikte, hayvan deneylerinde neden oldukları nörolojik komplikasyonlar sebebiyle klinik amaçlı kullanılamamışlardır. Benzoporfirin monoasit, tin etil etiopurpurin, lutetium teksafirin, mono-L-aspartil klorin e6,

alüminyum fitalosiyenin tetrasulfanat ve ATX-S10 gibi düşük yan etkiye sahip ikinci kuşak ilaçlar ise daha geniş kullanım alanı bulmuşlardır (TABLO 1 ve 2).<sup>1,2</sup>

Birinci Kuşak İlaçlar
-Hematoporfirin derivatı (HPD)
-Porfimer sodyum (Fotofrin)
İkinci Kuşak İlaçlar
-Rose bengal
-Bakterioklorin-A
-Mono-L-asparil klorin e6
-Kloro-alüminyum sulfanat fitalosiyenin
-Alüminyum fitalosiyenin tetrasulfanat
-Optrin
-ATX-S10
-Benzoporfirin derivatı monoasit (Verteporfin)
-Tin etil etiopurpurin (Purlitin)
-Lutetium teksafrin (Lutex)

TABLO 1: Işığa duyarlı ilaçlar.

İlaç	Dalgaboyu	Formulasyon	Klinik safha
BPD-MA	689	Liposomal	FDA onaylı
SnET2	664	Emülsiyon	Faz III
Lu-Tex	742	Aköz Solüsyon	Tamamlandı Faz I/II
Npe6	654	Aköz	Preklinik
ATX-S10 (Na)	670	Aköz	Preklinik
Fotofrin	630	Multiple	

TABLO 2: Koroid neovaskülarizasyonu tedavisi amaçlı kullanılan ışığa duyarlı ilaçlar ve özellikleri.

## Benzoporfirin Derivat Monoasit (BPD-MA, Verteporfin)

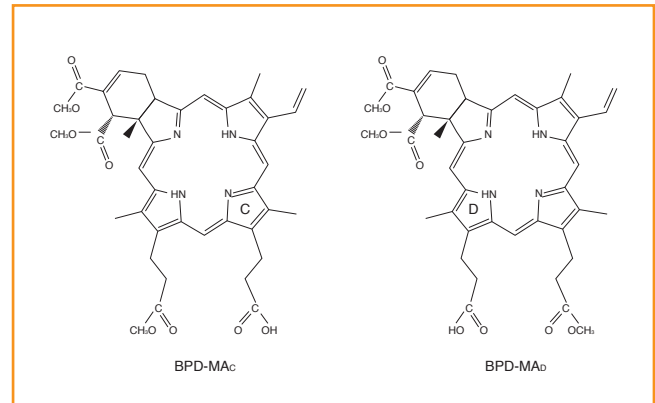
Benzoporfirin derivatı monoasit (Verteporfin, BPD-MA) porfirin türevi ikinci kuşak kuvvetli bir ışığa duyarlı ilaçtır. Verteporfin iki regioisomerin 1:1 oranlarında birleşiminden oluşan bir moleküldür (RESİM 3). In vitro ve in vivo benzer farmakolojik aktivite gösterir. Molekül formülü C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, molekül ağırlığı 718.81 dir. Lipofilik özellik taşıdıkları için kandaki çözünürlüğünü artırmak amacıyla lipid tabanlı olarak formüle edilmiştir.<sup>1,13,14</sup>

Verteporfin birkaç zirvesi olan uzun absorpsiyon dalga boyuna sahiptir. Melanin, kan ve fibrotik dokulara penetre olabilen 689nm dalga boyunda (kırmızı ışık) ışığı etkili bir şekilde absorbe eder. Aslında verteporfinin en kuvvetli absorpsiyon zirvesi 400nm dalga boyu (mavi ışık) civarındadır; ancak bu dalga boyunda oksihemoglobin de absorp-

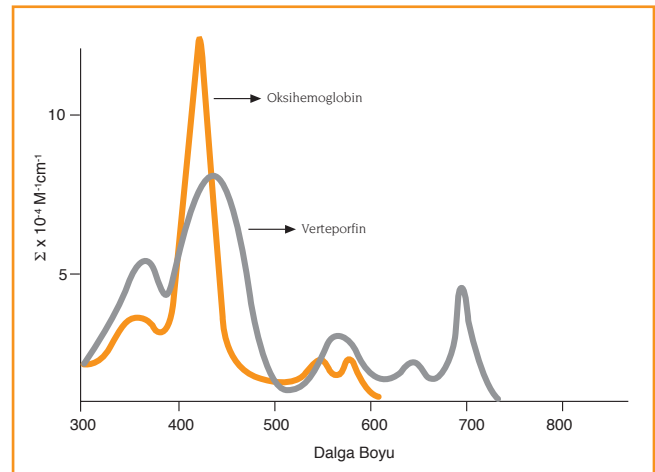
siyon zirvesine sahip olduğu için bu dalga boyu klinik amaçlı kullanılmaz (RESİM 4).<sup>14</sup>

Verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavi için en uygun ışık kaynağı 689±3 nm dalga boyu yayabilen non-termal diod laserdir. Bu amaçla iki laser sistemi kullanılmaktadır: Coherent Opal Photoactivator Laser ve Laser Link Adaptorü, Zeiss Visulas 690s Laser ve Visulink PDT Adaptörü. Laser ışınları hedef bölgeye bir biomikroskop aracılığıyla gönderilir ve ışık istenilen bölgede düşük güçte bir Helyum-neon (HeNe) ışını ve standart kontakt lens yardımıyla hedeflenir.

Verteporfin lipofilik yapıya sahip bir moleküldür. Tümör hücreleri ve hızlı bölünen aktif hücreler tarafından hızlı bir şekilde hücre içine alınır. In vivo çalışmalar artmış hücre aktivitesinden dolayı verteporfinin neovasküler endotel hücreleri tarafından hızlı ve selektif bir şekilde alındığını göstermiştir. Sirkülasyonda verteporfin düşük ağırlıklı lipoproteinlere (LDL) bağlanarak bir kompleks oluşturur.



RESİM 3: Verteporfin iki regioisomerin 1:1 oranında karışımıdır.



RESİM 4: Verteporfinin ve oksihemoglobinin absorpsiyon spektrumu.

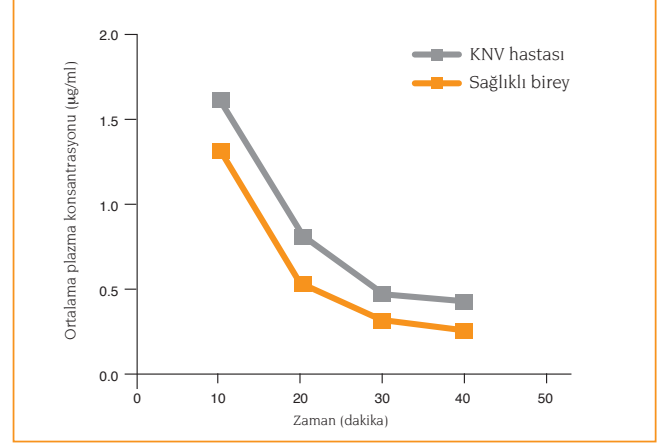
LDL-verteporfin kompleksi hücre yüzeyindeki LDL reseptörleri aracılığıyla ya da endositoz yoluyla hücre içine alınır. Hızlı proliferasyona uğrayan endotel hücrelerinde LDL reseptör üretiminde artış olduğu bilinmektedir. Bu sayede verteporfin özellikle hızlı proliferasyon gösteren endotel hücrelerinde birikime uğrar.<sup>1,14</sup>

Fare deneylerinde intravenöz verteporfin injeksiyonunu takiben ilacın biyoyılımının ayrıntılı bir şekilde çalışılmıştır. İnjesiyonu takiben verteporfin hızlı ve geniş bir şekilde karaciğer, dalak ve böbrek başta olmak üzere tüm dokulara yayılır. Üç saat içerisinde dokularda maksimum konsantrasyona ulaşırken, 24 saat sonrasında dokularda önemsenmeyecek miktarlarda verteporfin kalır. Verteporfin karaciğer, böbrek ve dalak dışındaki dokularda tümör dokusundaki konsantrasyonların çok daha altında birikim gösterir. Bunun yanında verteporfinin tümör dokusundan eliminasyonu normal vücut dokularından çok daha yavaş gerçekleşir. Tavşan deneylerinde verteporfinin gözün koroid, siliyer cisim gibi zengin damar yapısına sahip dokularında 5 dakika gibi çok kısa bir sürede biriktiği gösterilmiştir. Kornea, lens ve vitreus gibi damarsız dokularda ise verteporfin birikimi çok küçük boyutlardadır. Bunun yanında verteporfin muhtemelen yapısındaki zengin lipid komponente bağlı olarak retina pigment epitelinde 5 dakika gibi kısa sürelerde birikime uğrar. İnjesiyonu takiben 2 saat içinde koroidde ve fotoreseptörlerde verteporfin tespit edilemezken, retina pigment epitelinde çok az miktarlarda tespit edilebilir.<sup>14</sup>

Verteporfinin flöresan özelliğinden faydalanarak yapılan in vivo çalışmalarda ilacın hızlı ve selektif bir şekilde oküler neovasküler endotel hücreleri tarafından alındığı gösterilmiştir. Deneysel olarak oluşturulan kornea neovaskülarizasyonunda verteporfin intravenöz injeksiyonu takiben hızlı bir şekilde neovasküler dokularda birikir ve 60-90 dakika arasında en yüksek seviyelere ulaşır. 48 saat sonra ise neovasküler dokularda verteporfine rastlanmamıştır.

Verteporfinin metabolizması primer olarak karaciğerde gerçekleşir. Çok az bir miktarda verteporfin plazmada esteraz enzimleri tarafından metabolize edilir. Verteporfinin ana metaboliti daha az aktiviteye sahip olan molekülün diasid şeklidir. Verteporfinin fotodinamik etkinliği olmayan bir ürüne biyotransformasyonu muhtemel cilt reaksiyonlarının kısa süreli olmasını sağlar. Verteporfin multikomponent kinetik özellik göstererek plazmadan hızlı bir şekilde elimine

olur. İlk 30 dakikadaki hızlı eliminasyon fazını, 8 saat kadar süren daha yavaş bir faz izler. Üçüncü eliminasyon fazı ise uzamış bir fazdır (RESİM 5). Eliminasyon safra yolu ile yapılır. Verteporfinin sadece %0.01'lik bir miktarına idrarda rastlanmıştır. 0.5-2.0 mg/kg'lık intravenöz injeksiyonda, verteporfinin plazma eliminasyon yarı ömrü 2-5 saattir. Verteporfinin klinik farmakokinetik özellikleri TABLO 3'de gösterilmiştir.<sup>14</sup>



RESİM 5: Verteporfin multikomponent kinetik özellik göstererek plazmadan hızlı bir şekilde elimine olur. İlk 30 dakikadaki hızlı eliminasyon fazını 8 saat kadar süren daha yavaş bir faz izler. Üçüncü eliminasyon fazı ise uzamış bir fazdır.

Maksimum plazma konsantrasyonu (Cmax)	1.1-1.3µg/mL.
Yayılm hacmi (Vss)	0.45-0.6 L/kg
Plazma yarılanma ömrü (t 1/2)	5-6 saat
Total vücut klirensi (CL)	90-110 mL/h/kg

TABLO 3: Verteporfinin klinik farmakokinetik özellikleri.

Ciddi olmayan karaciğer yetmezliklerinde verteporfinin farmakokinetik profili çok az değişikliğe uğrar. İlacın biliyer atılımı azalacağı için, plasmadaki miktarında artış olacaktır. Yapılan çalışmalar hafif karaciğer yetmezliklerinde ilaç dozajında değişiklik yapmaya gerek olmadığını göstermiştir. İlacın atılımındaki gecikme cilt reaksiyonlarına ya da başka yan etkilere neden olacak boyutlarda değildir. Orta ve ciddi karaciğer yetmezliği olan olgularda ise verteporfin ile yapılmış klinik çalışmalar bulunmamaktadır.<sup>14</sup>

Verteporfinin yaşlı bireylerde kullanımı ile birlikte gençlere göre daha yüksek maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaştıkları bilinmektedir. Altmışbeş yaşın üstündeki bireylerde 6 mg/m<sup>2</sup> verteporfinin infüzyondan 10 dakika sonra aynı miktarda ilaca maruz kalan 19 yaşındaki sağlıklı bireylerden %21 oranında daha fazla maksimum plazma

konsantrasyonuna ulaştığı gösterilmiştir. İnfüzyon sonrası 20 dakikada ise bu oran %39'a çıkmıştır. Ancak elde edilen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmamış ve yaşın tedavi etkinliğini ve güvenilirliğini etkilemediğini ortaya çıkarmıştır.

Sitokrom p-450 isoenzim gibi NADPH bağımlı enzimler verteporfinin metabolizmasında rol oynamadıkları için verteporfin ile NADPH bağımlı enzimler yoluyla metabolize olan ilaçların etkileşimi yoktur.

Tetrasiklin, sulfanamidler, tiazid grubu diüretikler ve fenotiazinler gibi ışığa duyarlılık yaratan ilaçların verteporfinle birlikte kullanımlarına dikkat etmek gerekir. Fotodinamik tedavinin etki mekanizması düşünüldüğünde bazı ilaçların teorik anlamda fotodinamik tedavi üzerine etkili olabileceği düşünülebilir. Kalsiyum kanal blokerleri, polimiksin-B ya da radyasyon tedavisi verteporfinin neovasküler endotel hücreleri tarafından alınımını artırır. Dimetil sulfoksid, etanol, B-karoten ve mannitol serbest oksijen radikallerini azaltarak verteporfinin neden olduğu fotodinamik etkiyi zayıflatabilir. Ayrıca pıhtılaşma mekanizmasını, vasokonstriksiyonu ve trombosit kümelenmesini etkileyen tromboksan A2 inhibitörlerinin de fotodinamik tedavinin neden olduğu vasküler tıkanmaya etki edebileceği düşünülmelidir.<sup>14</sup>

Klinik uygulamalar içinde verteporfinin vücutta herhangi bir organ ya da sistemde neden olduğu bilinen ciddi bir yan etkisi yoktur. Hayvan deneylerinde verteporfinin akut ve kronik toksik etkileri çalışılmıştır. 0.2-20 mg/kg verteporfinin ışığa maruz bırakılarak ve bırakılmadan fare ve köpeklerdeki etkinliği ilacın akut toksisitesi hakkında önemli sonuçlar elde etmemizi sağlamıştır. Her iki grupta da kullanılan dozlar içinde sistemik akut bir yan etki gözlenmezken, ışığa maruz tutulan deneklerde ışık şiddeti ve ilaç dozu ile doğru orantılı olarak değişen cilt reaksiyonları gelişmiştir. İlacın kronik toksisitesi yine hayvan deneylerinde klinik dozların çok üzerinde verteporfinin deneye uzun süreli verilmesi ile değerlendirilmiş ve ancak klinikte uygulanan dozların 66 katına çıktığında karaciğer, kemik iliği ve dalakta toksisite bulgularına rastlanmıştır. Klinik uygulama dozlarınının 10-20 katında dahi ilacın metabolizmasından sorumlu organ olan karaciğerde toksisite bulguları gelişmemiştir.

İlacın 10 mg/kg/gün dozunda hamile fare ve tavşanlarda uygulanması sonucunda embryonal ya da fetal toksisite gelişmemiştir. 25 mg/kg/gün verteporfinin 10 gün uygulan-

ması sonucunda (klinikte uygulanan doz miktarınının 218 katına gelmektedir) fare fetusunda anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde klinik uygulama dozları içinde verteporfinin embryonal ya da fetal etkisine rastlanmamıştır. Radyoaktif taşıyıcı ile işaretilenmiş verteporfinin molekülünü ilaç infüzyonundan 5 dakika sonra hamile fare kanından 4 kat daha az oranda plasentada, 135 kat daha az oranda fetüste tespit edilmiştir. Verteporfinin molekülünün anne sütüne geçişi konusunda veri bulunmamaktadır. Verteporfinin hamile ve süt veren kadınlarda kullanımı önerilmemektedir.<sup>14</sup>

### Tin Etil Etiopurpurin (SnET2, Purlitin)

Tin etil etiopurpurin (SnET2, Purlitin) 664 nm dalga boyunda etkinliği olan, deneysel koroid neovaskülarizasyonunda kullanılmış fototoksik özelliği düşük ikinci kuşak ışığa duyarlı bir ilaçtır. Lipofilik yapıya sahiptir. Tin etil etiopurpurinin deneysel çalışmalarda güçlü damar tıkaçıcı özelliğinin olduğu ve retina damarlarında tromboz yapabildiği gösterilmiştir. Tavşanlarda ilacın verilmesinden 15-45 dakika sonra, 5-20 J/cm<sup>2</sup> ışık dozunda fotodinamik tedavi uygulanmasıyla koryokapillarisde oklüzyon sağlandığı bildirilmiştir. Başarılı prelinik çalışmalar sonrasında yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, oküler histoplazmosis ve idiyopatik nedenlere bağlı gelişen koroid neovaskülarizasyonu vakalarındaki etkinliği araştırılmak üzere prospektif faz I/II klinik çalışmaları başlatılmıştır. Bu çalışmalar 3 aylık takip sonucunda 40 hastada 0.5-0.75 mg/kg ilaç dozu ve 35 J/cm<sup>2</sup> ışık dozu ile görme keskinliğinde ortalama 2.7 sıra artış elde edildiğini göstermektedir. Yine faz I/II klinik çalışmalarında 0.5-1 mg/kg kullanımı ile 1 hafta içinde olguların %89'unda koroid neovaskülarizasyonunda en azından parsiyel kapanma sağlandığı bildirilmiştir. Aynı grubun 12 haftalık takibinde ise olguların %64'ünde görme keskinliği korunmuş ya da artmıştır. İlacın uzun süreli deri retansiyonu nedeniyle tedavi sonrasında hastanın haftalarca parlak ışığa maruz kalması engellenmelidir. Tin etil etiopurpurinin subfoveal koroid neovaskülarizasyonu vakalarındaki etkinliğini araştırmak için düzenlenen prospektif randomize plasebo kontrollü faz III çalışmalarına ise yaşa bağlı maküla dejenerasyonu nedeniyle subfoveal koroid neovaskülarizasyonu bulunan ve görme keskinliği 20/50 ile 5/200 arasında olan olgular dahil edilmiştir. Koroid neovaskülarizasyonunda mutlaka klasik tipte komponentin bulunması şartı sağlanırken büyüklüğü 3000µm'nin altında olan lezyonlar çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada tedavi sonucunu etkileyecek herhangi bir komplikasyona rastlanmazken elde edilen

fonksiyonel sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>1,13,15</sup>

### Lutetium Teksafirin (Lutex, Moteksafin Lutetium, Optrin)

Teksafirinler sentetik, suda çözünen, çok zincirli bir yapıya sahip moleküllerdir. Merkezlerinde metalik bir iyon bulundurlar. Lutetium teksafirin (Lutex) merkezinde Lutetium bulunan 732 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon gösteren bir ilaçtır. Molekül yapısı tiripirrol pentaaz olduğu için koroid neovaskülarizasyonu tedavisinde kullanılan bir çok tetrapirrol molekülünden önemli farklılıklara sahiptir. Deriden hızla atıldığı için deri reaksiyonlarına neden olmaz. Diğer lipofilik ilaçların aksine hidrofilik bir yapıya sahip olduğu için intravenöz yolla kolayca verilebilir. Aterom plaklarının geriletilmesinde ve deneysel tümörlerin tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Maymun deneylerinde 2mg/kg ilaç dozu ve 50-100 J/cm<sup>2</sup> ışık ile 732 nm dalga boyunda koroid neovaskülarizasyonunda gerilemeler sağladığı gösterilmiştir. Yüksek ilaç dozlarında dahi retina damarlarında tıkanma izlenmemiştir. Halen beyin ve akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanım amaçlı çalışmaları devam etmektedir. Metastatik kanserli hastaların tedavisinde faz I çalışmaları tamamlanmıştır. İlacın ışığa duyarlılığı yanında 740-752 nm dalga boyunda flöresan etkinliği sayesinde retina ve koroid damarlarındaki biyodağılımını da görüntülemek mümkündür. İlacın subfoveal koroid neovaskülarizasyonu tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı çok merkezli çalışmaların faz I/II ayağında 6 aylık takiplerde olguların %70'inde, 1 yıllık takiplerde ise %60'ında görme keskinliğinin korunduğu ya da arttığı bildirilmiştir. Ciltte kızarıklık, gözde rahatsızlık hissi, parestezi ve geçici retina hasarı rastlanılan komplikasyonlardır.<sup>1,13,16,17</sup>

### ATX-S 10 (Na)

ATX-S 10 (Na) (13,17- bis [1- karboksipropionil] karbomolietil-8-etenil-2-hidroksi-3-hidroksiminoetiliden-2,7,12,18-tetranetilen 6 porfirin sodyum) fosfat tamponunda, 7.4 ph değerinde kolayca çözünen ampifilik özelliğe sahip ikinci kuşak bir ışığa duyarlı ilaçtır. ATX-S 10 (Na) molekülünün cis isomeri olup 670 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon özelliğine sahiptir. Dokudan kolayca atıldığı için genellikle cilt reaksiyonlarına neden olmaz. Maymun deneylerinde koroid neovaskülarizasyonlarında seçici tıkanma sağladıkları gösterilmiştir. Histopatolojik kesitlerde damarların içinde trombus oluşumuna neden olarak tıkanma sağladıkları tespit edilmiştir. Diğer ışığa duyarlı ilaçlarda

olduğu gibi normal koroid damarlarında ve sağlıklı retina pigment epitelinde de değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Düşük ilaç kullanımı nedeni ile ATX-S 10 (Na)'un optimal tedavi aralığının oldukça dar olacağı düşünülmektedir.<sup>1,13</sup>

### Mono-L-Aspartil Klorin e6

Mono-L-Aspartil Klorin e6 klorin türevi ikinci kuşak ışığa duyarlı ilaçtır. Klorinler purpurin molekülünün indirgenmesi ile elde edilen moleküllerdir. Mono-L-Aspartil Klorin e6 664 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon yeteneğine sahip deneysel şartlarda koroid neovaskülarizasyonunda gerileme sağlayan bir ilaçtır. Doku tarafından çok hızlı alındığı ve dokudan çok hızlı atıldığı için ciddi fotosensitivite reaksiyonlarına neden olmazlar. Diğer hidrofilik ajanlarda olduğu gibi intravenöz olarak bonus tarzında vücuda verilebilirler. Özel dijital görüntüleme sistemleri ve uygun filtrelerle retina ve koroid dolaşımında Mono-L-Aspartil Klorin e6'i görüntülemek mümkündür.<sup>1,13</sup>

### Kloro-alüminyum sulfanat fitalosiyanın (A1PcS4)

Fitalosiyanınlar 675 nm dalga boyunda güçlü absorpsiyon özellikleri olan yapılarında merkezi yerleşimli çinko ya da alüminyum gibi metaller bulunan ilaçlardır. Fitalosiyanınlar HPD ve porfimer sodyum ile kıyaslandığında vücuttan daha çabuk atıldıkları için çok daha az deri reaksiyonlarına neden olurlar. Fitalosiyanınların insan üzerindeki güvenilirlikleri tam olarak tanımlanmadığından, deneysel oküler neovaskülarizasyonların geriletilmesinde kullanılmışlardır. Kloro-alüminyum sulfanat fitalosiyanın kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin tavşanlarda retina ve koroid damarlarında kapanmaya neden olduğu bilinmektedir. Histopatolojik incelemelerde retina ve koroid damarlarında trombus oluşumu gösterilirken, nörosensoryel retinada tahribat izlenmemiştir. Damar tıkanması elde edebilmek için pigmente tavşanlarda, pigmente olmayan tavşanlardan daha yüksek dozlarda ilaç kullanılması gerektiği bilinmektedir. Kliman ve arkadaşları maymunlarda kloro-alüminyum sulfanat fitalosiyanın kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin deneysel koroid neovaskülarizasyonların geriletilmesinde etkin olduğunu göstermişlerdir. Fotodinamik tedavi etkinliğinin yanında kloro-alüminyum sulfanat fitalosiyanın yüksek flöresan etkinliği olan bir moleküldür. 3 mg kloro-alüminyum sulfanat fitalosiyanın kullanılarak 24 saat boyunca maymun gözlerinde koroid neovaskülarizasyonların görüntülenebildiği bilinmektedir.<sup>1,10,13</sup>

## KAYNAKLAR

1. Miller JW, Gragoudas ES. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. In Macular Surgery. Editors: Quiroz-Mercada H, Alfarolli DV, Liggett PE, Tano Y, De Juan Jr. E. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2000.
2. Van Den Berg HE, Ballini JP. Principle of photodynamic therapy. In Photodynamic therapy of ocular diseases. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2004.
3. Rabb C. Über die wirkung fluoreszierenden stoffe auf infusoria. Z Biol 1900;39:524-526.
4. Von Tappeiner H, Jensionek A. Therapeutische versuche mit fluoreszierenden stoffen. Munch Med Wochenschr 1903;47:2042-2044.
5. Meyer-Betz F. Untersuchungen über die biologische (photodynamische) wirkung des Hamatoporphyrins und anderer derivative des blut-und gallenfarbstoffs. Dtsch Arch Klin Med 1913;112:476-503.
6. Lipson R, Blades E. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. Arch Dermatol 1960;82:508-516.
7. Packer AJ, Tse DT, Gu X-Q, et al. Hematoporphyrin photoradiation therapy for iris neovascularization: a preliminary report. Arch Ophthalmol 1984;102:1193.
8. Nanda S, Hatchell D, Tiedeman J, et al. A new method of vascular occlusion. Arch Ophthalmol 1987;105:1121.
9. Thomas EL, Langhofer M. Closure of experimental subretinal neovascular vessels with dihematoporphyrin either augmented argon green laser photocoagulation. Photochem Photobiol 1987;46:881.
10. Kliman G, Puliafito C, Stern D, et al. Phthalocyanine photodynamic therapy: new strategy for closure of choroidal neovascularization. Lasers Surg Med 1994;15:2.
11. Miller H, Miller B. Photodynamic therapy of subretinal neovascularization in the monkey eye. Arch Ophthalmol 1993;111:855-860.
12. Dougherty T, Gringdley G, Fiel R, et al. Photoradiation therapy II: cure of animal tumors with hematoporphyrin derivative and light. J Natl Cancer Inst 1975;55:115-121.
13. Koh S, Haimovici R. The ocular localization of photosensitizers. In Photodynamic therapy of ocular diseases. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2004.
14. Product Monograph. Visudyne. Third edition. Novartis AG, Basel 2003.
15. Moshfeghi DM, Peyman GA. Photodynamic therapy for experimental choroidal neovascularization using purlytin. In Photodynamic therapy of ocular diseases. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2004.
16. Arbour JD, Gauthier D. Photodynamic therapy for experimental choroidal neovascularization using Lu-Tex. In Photodynamic therapy of ocular diseases. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2004.
17. Graham KB, Arbour D, Blumenkranz MS, Gragoudas ES, Miller JW. Angiography with Lu-Tex. In Photodynamic therapy of ocular diseases. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2004.
18. Obana A. Photodynamic therapy for experimental choroidal neovascularization using ATX-S10(Na). In Photodynamic therapy of ocular diseases. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2004.