

Fotodinamik Tedavinin Etki Mekanizması

Uygun dalga boyunda ışığa maruz bırakıldığında aktif hale geçen ve bir takım kimyasal reaksiyonların oluşmasına neden olan ışığa duyarlı ilaç ve bu ilacın aktivasyonunu sağlayan ışık fotodinamik tedavinin temel iki unsurudur. Işık dokularda üç şekilde tahrip edici etki gösterebilir: Termal etki, mekanik etki ve kimyasal etki. Oftalmolojide ışığın tedavi amaçlı etkisi de fotokoagülasyon, fotodistribisyon ve fotokimyasal etki olarak gruplandırılabilir. Fotokoagülasyon ışığı absorbe etme yeteneğine sahip kromofor içeren dokulara ışık enerjisi uygulayarak oluşturulan termal bir prosedürdür. Işık enerjisi hedef dokuda ısı enerjisine dönüşerek koagülasyon etkisi sağlar. Isı iletimi nedeniyle çevre dokuların da bu enerji artışından etkilenmesi kaçınılmazdır. Fotodistribisyonda ışık yüksek enerji seviyelerinde ve kısa bir zaman aralığında, küçük bir hedefe uygulanır. YAG laser ile iridotomi sırasında iris dokusunda, kapsülotomi sırasında lens arka kapsülünde oluşturulan ışığın fotodistribisyon etkisi klinik uygulamalarda sıkça kullanılmaktadır.^{1,2}

Fotodinamik tedavinin temelinde hedef dokularda fotokimyasal olaylar zincirinin oluşturulması vardır. Bu fotokimyasal olaylar zincirini başlatan ve ışık ile maruz kaldığında aktif hale geçen maddelere ışığa duyarlı ilaçlar adı verilmektedir. Işığa duyarlı ilaçlar genellikle porfirin türevleridir. Porfirinler kan ürünlerinden elde edilen ve yapılarında pirol halkası bulunduran maddelerdir. Porfirinler doğada oksijen taşınması (heme molekülü), oksijen depolanması (myoglobin molekülü), fotosentez (klorofil molekülü) gibi önemli metabolik olaylarda rol alırlar. Özellikle 1990'lı yıllarla birlikte geliştirilen ışığa duyarlı ilaçlar sayesinde fotodinamik tedavi de önemli gelişmeler elde edilmiştir.¹

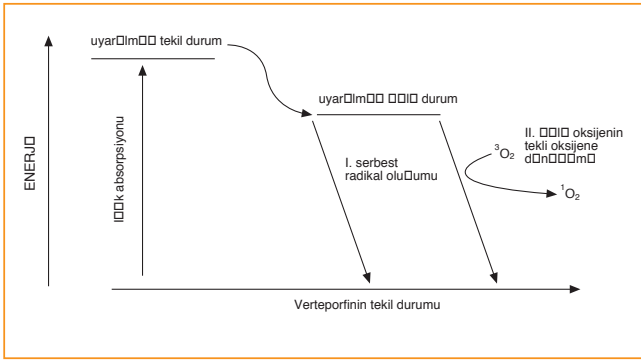
Kimyasal yapılarındaki farklılıklardan dolayı ışığa duyarlı ilaçları polar ya da apolar çevredeki davranışlarına göre lipofilik (hidrofobik), hidrofilik ve amfifilik (hem lipofilik gibi hem de hidrofilik gibi davranabilen) olarak sınıflandırmak mümkündür. Hidrofilik özelliğe sahip moleküller fosfatla tamponlanmış tuz şeklinde doğrudan bolus tarzında vücuda verilebilirler. Oysa suda çözünürlüğü olmayan hidrofobik moleküller ise doğrudan vücuda verilemezler. Bu moleküllerin vücuda verilebilmeleri için farklı işlemler

uygulanabilir. Bu yöntemlerin başında ilacı organik çözücülere maruz bırakmak, ilacı liposom taşıyıcılarına yüklemek, ilacın polimerlerle kovalent bağ oluşturmalarını sağlamak ya da ilacın inklüzyon kompleksi oluşturmasını sağlamak gelmektedir.^{2,3}

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 gliko proteinlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^{2,3}

Hedef bölgedeki hücreler tarafından alınan ışığa duyarlı ilaç ışık enerjine maruz bırakıldığında bir takım fiziksel enerji dağılımlarına maruz kalarak enerji seviyesini yükseltir. Işığı absorbe eden ilaç "tekil (S0)" durumdan "uyarılmış tekil (S1)" duruma geçer. Daha sonraki basamakta moleküler elektron seviyelerinde çaprazlaşmalar sonucunda ışığa duyarlı ilaç "uyarılmış tekil (S1)" durumdan "uyarılmış üçlü (T1)" durumuna geçer ve T1 ya direkt olarak sitotoksik serbest radikaller oluşturarak ya da enerjisini oksijene (³O₂) transfer ederek fotokimyasal reaksiyonu başlatır. (RESİM 1) Gerek aktive olmuş ilaçtan enerjinin moleküler oksijene transferi (Tip II mekanizma), gerekse enerjinin diğer moleküllere transferi (Tip I mekanizma) ile ortaya çıkan süperoksit, hidroksil ve diğer serbest radikaller fotodinamik tedavideki doku tahribatını sağlar. Çoğunlukla her iki mekanizma da beraber ilerlerken, fotodinamik tedavideki doku tahribatından daha çok Tip II mekanizma sorumludur. Her iki mekanizmanın da ortaya çıkabilmesi için hedef dokuda yeterli miktarda oksijen bulunması gerekmektedir.^{2,4}



RESİM 1. Işık ile uyarılan verteporfinin enerji seviyelerinde neden olduğu değişimler.

Fotodinamik tedavinin dokularda neden olduğu tahrip edici etki oldukça karmaşık olmakla beraber, temelde üç mekanizma varlığı tanımlanmıştır. Bunlar hücresel mekanizmalar, damarsal mekanizmalar ve immunolojik mekanizmalardır. Hücresel mekanizmanın neden olduğu doku tahribatı çoğunlukla tekil oksijenin etkisi ile ortaya çıkar. Tekil oksijenin oldukça kısa olan yarılanma zamanı (nanosaniye-mikrosaniye) sayesinde çevre dokular genellikle hücresel tahribattan etkilenmez. Hücre tahribatında apoptosis ve nekroz olmak üzere iki farklı mekanizma tanımlanmıştır. Apoptosis bir seri enzim aktivasyonları sonucunda ortaya çıkan programlanmış hücre ölümüdür. Apoptosisde önce nükleer DNA ve bunu takiben hücre parçalanır. Porfimer sodyum gibi mitokondriye yerleşen ışığa duyarlı ilaçların apoptosis yolu ile, plasma membranına yerleşen ışığa duyarlı ilaçların ise nekroz yoluyla hücre ölümüne neden oldukları sanılmaktadır.^{2,5,6}

Porfimer sodyum, verteporfin ve purpurin türevleri gibi bazı ışığa duyarlı ilaçların in vivo fotodinamik tedavi etkinlikleri sırasıyla damar hasarına, kan akımı stazına ve sonuçta damar tıkanmasına neden olmaları ile açıklanabilir. Damar hasarının ve kan akımı stazının derecesini direkt olarak ilacın aktivasyonu sırasında dolaşımdaki ışığa duyarlı ilaç

miktarı belirler. Damar tıkanmasına giden yoldaki ilk basamak endotel tahribatıdır. Tekil oksijen ve hücre membranı ile reaksiyona girebilen diğer aktif ürünler endotelde tahribata neden olur. Bir senaryoya göre endotel tahribatı hücre iskeletinde değişimlere, bu da endotel hücrelerinde büzümeye ve sonuçta hücrelerin birbirinden uzaklaşarak aralarındaki boşlukların açılmasına neden olur. Oluşan boşluklarda açığa çıkan bazal membran trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu hızlandırır. Aktive olmuş trombositlerden histamin, tromboksan, tümör nekrotizan faktör-alfa gibi vasoaktif ürünler salgınır ve bunlar vasokonstriksiyona, damar geçirgenliğinde artışa, trombosit aktivasyonuna, kan akımında staza ve damar sisteminin kapanmasına neden olur.^{1,2}

Fotodinamik tedavinin immünolojik mekanizmalar üzerine de etkisi olduğu bilinmektedir. Fotodinamik tedavinin neden olduğu tümör tahribatında inflammatör mediatörlerin önemli rolü vardır. Fotodinamik tedavi uygulanan hastalarda interlökin-1B, interlökin-2 ve tümör nekrotizan faktör-7 alfa gibi çeşitli sitokinlerin arttığı gözlenmiştir. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularında fotodinamik tedavi ile inflamatuvar yanıtın indüklenmesi belki de yara iyileşmesini uyarak reküran koroid neovaskülarizasyonunun oluşumuna neden olmaktadır.^{1,2}

Düşük dozda ışığa duyarlı ilacın ve ışığın (subletal doz) dentritik hücreler ya da Langerhans hücreleri gibi antigen sunumunu sağlayan hücrelerin aktivitesini azaltarak immünolojik değişimlere neden olduğu bilinmektedir. Bu mekanizmayla deri allogrefti öncesi ilgili bölgeye düşük doz fotodinamik tedavi uygulanması ile greftin ömrü uzatılmıştır. Belki de fotodinamik tedavinin bu özelliği kullanılarak sistemik immünsüpresyona neden olmadan keratoplastilerde kornea greftinin ömrünü uzatmak mümkün olabilecektir.²

KAYNAKLAR

1. Miller JW, Gragoudas ES. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. In Macular Surgery. Editors: Quiroz-Mercada H, Alfaro III 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. Garbo GM. The use of liposomes, emulsions or inclusion complexes may potentiate in vivo effects of SnET2. SPIE Photodyn Ther 1990;1203:118-125.
4. Bicher HI, Bruley DF. Changes in tissue oxygenation and acidity induced by localized microwave hyperthermia and hematoporphyrin phototherapy, an update. Adv Exp Med Biol 1983;159:623-630.
5. Finger VH. Vascular effect of photodynamic therapy. J Clin Laser Med Surg 1996;14:323-328.
6. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? Photochem Photobiol 1992;55:145-157.