

## OLGU SEÇİM KRİTERLERİ

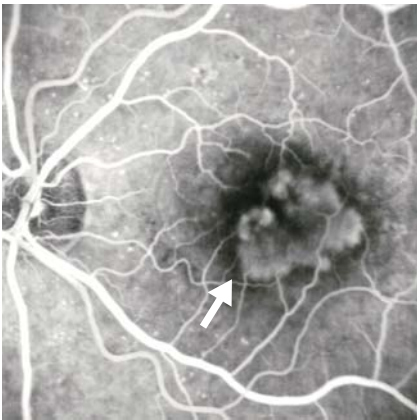
Fotodinamik tedavi yaşa bağlı makula dejeneresansı ve diğer nedenlere bağlı koroid neovaskülarizasyonlarında etkinliği çok merkezli randomize çalışmalar ile onaylanmış farmakolojik bir tedavi yöntemidir. Uygun olguların seçilmesi tedavi sonuçlarını etkilediğinden oldukça önemlidir. Floresein anjiyografi koroid neovaskülarizasyonunu oluşturan komponentlerin belirlenmesi, lezyonun büyüklüğünün ve yerleşiminin saptanması için mutlaka yapılmalıdır. TAP çalışmasında subfoveal koroid neovaskülarizasyonları (KNV) floresein anjiyografik görünümüne göre üçe ayrılmaktadır. Bunlar klasik KNV'nin lezyonun yarısından fazlasını içerdiği klasik ağırlıklı KNV'ler, lezyonun yarısından fazlasının gizli KNV olduğu minimal klasik KNV'ler ve hiç klasik KNV içermeyen sadece gizli KNV'lerdir. (RESİM 1A, 1B, 1C).<sup>1</sup>

TAP çalışması Visudyne ile uygulanan fotodinamik tedavinin yaşa bağlı makula dejeneresansına sekonder 5400 mikrondan küçük klasik ağırlıklı koroid neovaskülarizasyonlu olgularda 2 yıl sonunda görme keskinliği ve kontrast hassasiyetini stabilize ettiği sonucuna varmıştır. Bu olgularda görme kaybı riskinin azaltılmasında lezyon büyüklüğünün herhangi bir ilişkisi yoktur. Benzer sonuçlar 5 yıl süresince de korunmaktadır.

VIP çalışmasında ise sadece gizli membranlarda 2 yıllık takip sonunda görme keskinliği ve kontrast hassasiyetinin korunması mümkün olmuştur. Gizli membranlarda bu çalışmaya dahil edilme kriteri son 3 ayda hastalığın ilerlemesi olarak tanımlanmıştır (5 harften fazla görme azalması, en büyük lezyon çapında %10'dan fazla artış veya hemorajinin görülmesi). Bu çalışmada 4 disk alanından küçük lezyonlarda çok daha başarılı sonuçlar elde edilmiş ve ağır görme kaybı oranı hemen hemen yarı yarıya azalmıştır. Tedavi başarısını arttıran bir diğer özellik ise tedavi öncesi görme keskinliğinin düşük olmasıdır.<sup>2</sup> VALIO çalışmasında gizli koroid neovaskülarizasyonlarında ilacın verilmeye başlanmasından 30 dakika sonra uygulanan laser tedavisinin etkisi araştırılmış ve 1 yıl sonunda bu geçikmiş tedavi yönteminin standart yöntemle göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü olmadığı saptanmıştır.

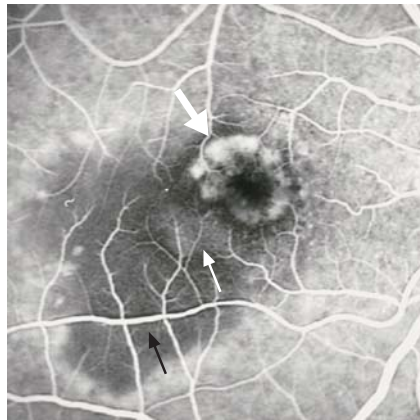
VIM çalışmasında minimal klasik koroid neovaskülarizasyonlarında ümit verici sonuçlar elde edilince VMC (Visudyne in Minimally Classic) çalışması yapılmıştır. Böylece yaşa bağlı makula dejeneresansına sekonder subfoveal klasik ağırlıklı koroid neovaskülarizasyonları için başlatılan uygulama genişlemeye devam etmiştir.<sup>3</sup>

### KLASİK AĞIRLIKLI KNV



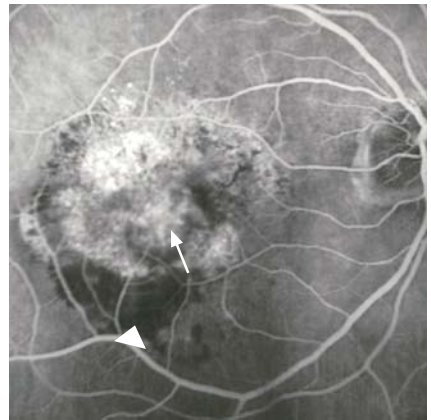
RESİM 1A: Klasik KNV > %50.

### MİNİMAL KLASİK KNV



RESİM 1B: Klasik KNV < %50).

### SADECE GİZLİ KNV



RESİM 1C: Klasik KNV bulunmamakta.

Kalın ok: Klasik KNV Okbaşı: Hemoraji ve lipid İnce ok: Fibrovasküler PED Siyah ok: Seröz PED

Yaşa bağlı makula dejeneresansında lezyon büyüklüğü klasik ağırlık olgularda sonucu etkilemezken, sadece gizli ve minimal klasik olgularda tedavi başarısını değiştirmekte, başlangıç lezyon büyüklüğü 4 MPS disk alanından küçük olanlarda daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Tedavi yararı sadece gizli koroid neovaskülarizasyonlarında hemen hemen iki misli olmaktadır. Sadece gizli koroid neovaskülarizasyonlarında başlangıç lezyon 4 MPS disk alanından büyük olduğunda ise eğer görme keskinliği 20/50'in altındaysa tedavi endikasyonu verilebilmektedir.

VIP çalışmasının patolojik miyopi kolunda 1 ve 2 yıl takip sonunda elde edilen sonuçlara göre patolojik miyopiye bağlı subfoveal koroid neovaskülarizasyonlarında fotodinamik tedavi önerilmektedir. Lezyonların farklı kompozisyonlarda olması tedavi sonuçlarını değiştirmemektedir.

VOH çalışmasında 2 yıl sonunda fotodinamik tedavi uygulanan okuler histoplazmozisli olguların %73'ünde 5 haftan fazla görme artışı elde edilmiştir. Dört yılı tamamlayan olgularda ise fotodinamik tedavinin emniyetinin devam ettiği kanıtlanmıştır.<sup>4</sup>

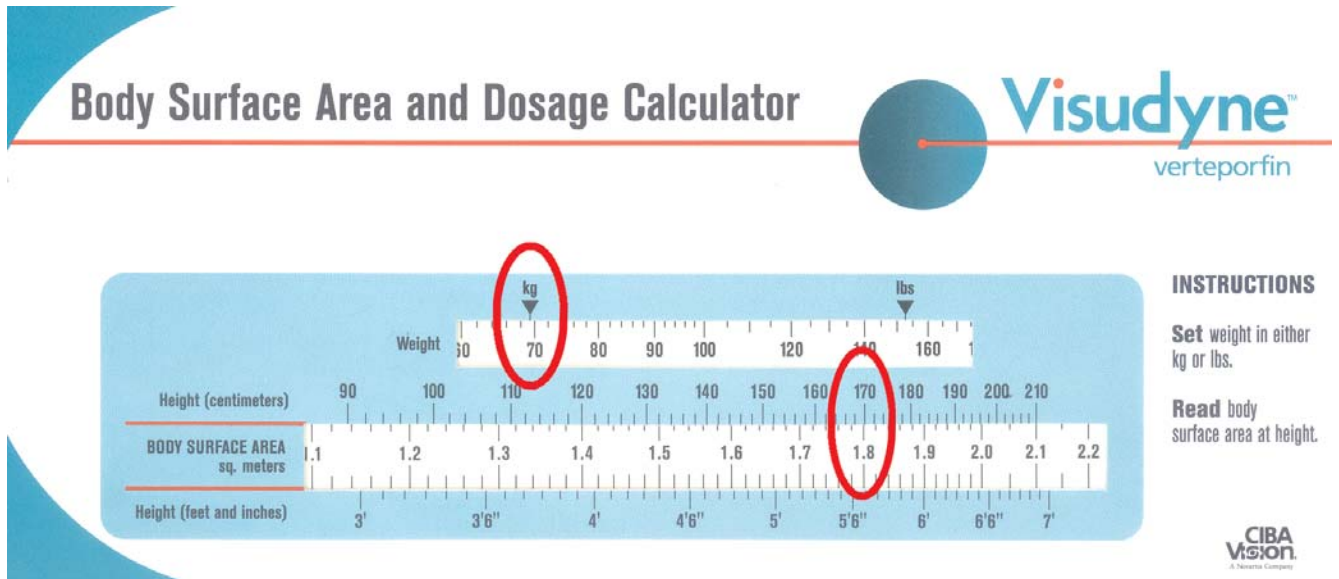
Literatürde bunların dışındaki endikasyonlar randomize olmayan birçok öncü çalışmada araştırılmıştır, angioid streaks, posterior üveit, toksoplazmozis, Stargardt gibi herediter hastalıklar ve idyopatik olgularda ümit verici sonuçlar alınmıştır.

## UYGULAMA TEKNİĞİ

Verteporfin ile uygulanan fotodinamik tedavi 2 aşamalı ve ofis şartlarında yapılan bir işlemdir. Önce toplam 30 ml'lik ilaç intravenöz olarak 10 dakika içerisinde verilir, ilacın verilmesi bittikten 5 dakika sonra 83 saniye süresince termal olmayan bir laser uygulanarak ilaç aktif hale getirilir.<sup>1</sup>

**1. Hastanın Bilgilendirilmesi:** Tüm girişimsel yöntemlerde olduğu gibi tedavi uygulamasında önce hastanın tam olarak bilgilendirilmesi esastır. Öncelikle hastanın mevcut durumu açıklanır, hastalığın doğal seyri ve diğer tedavi yöntemlerinin başarı oranları hakkında bilgi verilir. Fotodinamik tedavi ile ilgili randomize çalışmaların sonuçları ve bu tedavideki başarı olarak tanımlanan görme keskinliğinin stabilizasyonu detaylı olarak anlatılır. Hastanın zararın azaltılması kavramını tam olarak anlaması gereklidir. Daha sonra bildirilmesi gereken tedavinin uygulama şekli, tedaviden sonra alacağı önlemler ve takip aralığıdır. Bu tedavinin tek bir uygulamadan oluşmadığı ve büyük olasılıkla yeniden tedavi gerekeceği belirtilir.

**2. İlacın Hazırlanması:** İlacın hazırlanmasında ilk aşama hasta için uygun dozun belirlenmesidir. Bunun için öncelikle hastanın ağırlığı ve boyunun bilinmesi gerekir. Mevcut cetvellerin bir yüzünden belirli ağırlık ve boya tekabül eden vücut yüzey alanı (VYA) bulunur, daha sonra diğer yüzünden buna uyan verteporfin miktarı ve bunu 30 ml'ye tamamlayacak Dekstroz miktarı elde edilir (RESİM 2A, 2B).



RESİM 2A: Cetvelin ön yüzünde VYA'nın bulunması (70 kg ağırlığında ve 170 cm boyundaki bir hastada 1.8)



## Body Surface Area and Dosage Calculator

**Visudyne™**  
verteporfin

### INSTRUCTIONS

1. Remove Visudyne vial from storage location
2. Reconstitute Visudyne with 7.0 mL sterile water
3. Gently agitate the solution until completely dissolved
4. Calculate body surface area from other side of chart
5. Slide chart to show calculated BSA in window at right rounded up to the nearest 10<sup>th</sup>

ASC 13869a  
5031  
© 2000 CIBA Vision

[www.visudyne.com](http://www.visudyne.com)

**BODY SURFACE AREA 1.8**

6. Mix reconstituted Visudyne together with required volume of D5W:

Reconstituted **VISUDYNE 5.4 mL**

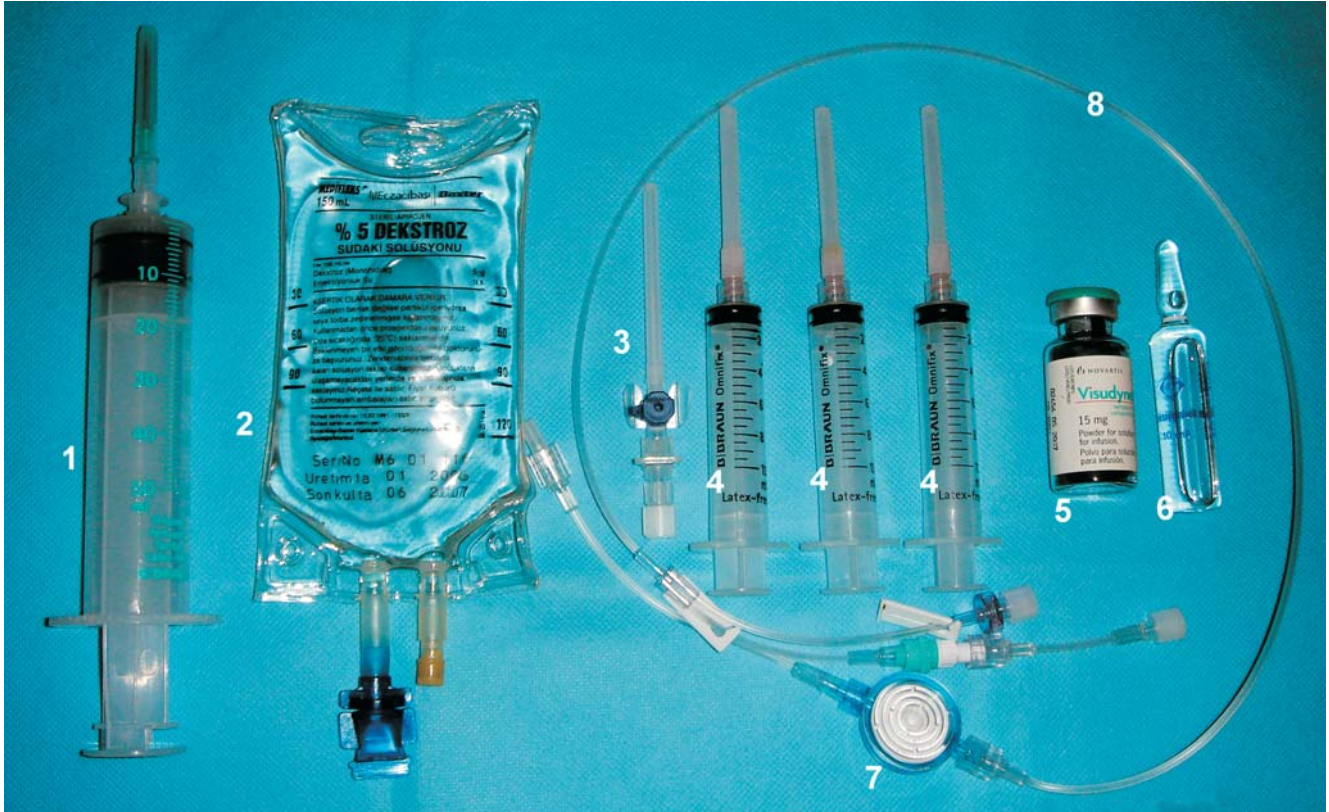
Volume of **D5W 24.6 mL**

**CIBA  
Vision**  
A Novartis Company

RESİM 2B: Cetvelin arka yüzünde VYA yerleştirildiğinde elde edilen Visudyne ve Dekstroz dozu (alttaki daire içindeki değerler).

Randomize doz belirleme çalışmalarında verteporfin dozu 6mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı olarak elde edilmiştir. Bu nedenle Visudyne cetvellerinde belirli ağırlık ve boya tekabül eden Visudyne dozu buna göre ayarlanmıştır. Örnek olarak verilen hastanın ağırlık ve boyuna göre cetvelde elde

edilen Visudyne dozu 5.4 ml ve bunu 30 ml'ye tamamlayacak % 5 Dekstroz miktarı da 24.6 ml'dir. İlacın hazırlanması ve intravenöz olarak verilmesi için gerekli malzemeler distile su, % 5 Dekstroz, enjektörler, IV hattı ve filtredir (RESİM 3).

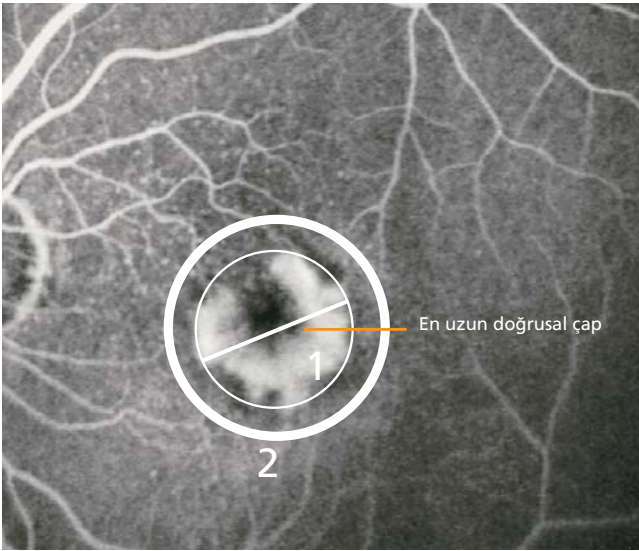


RESİM 3: İlacın hazırlanması için gerekli malzemeler; 1: 50 ml'lik enjektör, 2: % 5 Dekstroz, 3: anjiokateter, 4: diğer enjektörler, 5: Visudyne, 6: distile su, 7: filtre, 8: IV hattı.

Visudyne koyu yeşil toz içeren 15 mg'lık flakonlarda hazır bulunmaktadır. Bunun içerisine 7 ml distile su ilave edilir ve hafifçe sallanarak tam olarak çözülmesi sağlanır. Toplam 7.5 ml'ye ulaşan bu çözeltideki ilaç konsantrasyonu ml'de 2 mg'dır. Hazırlandıktan sonra ışıktan korunmalı ve 4 saat içerisinde kullanılmalıdır. Bizim örneğimizde 5.4 ml olan ilaç miktarı Visudyne'ı sulandırdığımız aynı enjektör ile çekildikten sonra içerisinde 24.6 ml %5 Dekstroz bulunan 30 ml'lik bir enjektör ilave edilir ve böylece toplam 30 ml'lik sulandırılmış miktara ulaşılır.

**3. İlacın Verilmesi:** İlacın hazırlanmasından sonra ilacın verilebilmesi için sağlam bir infüzyon hattının açılması gelir. Bu aşamada tercih edilen bölge ön kol venidir, eğer el sırtından verilmesi gerekirse bu bölgenin daha sonra ışıktan korunmasına dikkat edilmelidir. Toplam 30 ml'lik solüsyon bir pompaya yerleştirilir ve toplam 10 dakikada gidecek şekilde ayarlanır (3 ml/dak). İnfüzyon hattının ucunda bulunan 1.2 mikronluk sıvı filtresi ile tam olarak çözülmemiş partiküllerin geçmesi engellenir. On dakika sonunda enjektördeki ilaç bittikten sonra infüzyon hattında kalan ilaç 5 ml'lik Dekstroz ile yaklaşık 1 dakikada perfüze edilerek tüm ilacın verilmesi sağlanır.

**4. İlacın Damar Dışına Kaçması Durumunda:** İlaç damar dışına kaçtığına şiddetli ağrı, ödem ve enjeksiyon bölgesinde renk değişikliği meydana gelir, ayrıca tüm ilacın verilmesi engellenmiş olur. Bu nedenle ilaç verilirken infüzyonun dikkatle izlenmesi önemlidir. Eğer damar dışına



RESİM 4: 1 no'lu dairenin çapı en uzun doğrusal çapa uymakta, buna 1000 mikron ilavesiyle elde edilen 2 no'lu daire ise laser spot çapı olarak kullanılmakta.

kaçak olduğu belirlenirse, hemen infüzyon durdurulur, ilacın yarıdan fazlası gitmişse uygulamaya planlandığı gibi devam edilir. Eğer ilacın yarıdan daha azı gitmişse mümkün olan en kısa sürede daha iyi bir venöz yolun oluşturulması sağlanır ve laser uygulaması bu yeni infüzyonun başlamasından 15 dakika sonra yapılır. Kaçak bölgesine soğuk kompres veya buz uygulanır ve bu bölge renk değişikliği ortadan kalkana kadar ışıktan korunur.

**5. Laser Spot Çapının Hesaplanması :** Laser spot çapının hesaplanmasında öncelikle lezyonun en büyük çapı (en uzun doğrusal çap) anjiyografik görüntüde ölçülür. Bu, dijital görüntüleme yöntemlerinde mevcut program aracılığıyla kolayca yapılabilir. Daha sonra elde edilen değere 1000 mikron eklenerek tüm lezyon etrafında en azından 500 mikronluk bir ilavenin bulunması ve tüm lezyonun laser spotu içerisine alındığından emin olunması sağlanır (RESİM 4). Tedavi spotu neovasküler yapı, hemoraji, pigment epiteli dekolmanı ve bloke floresansı içerecek şekilde uygulanmalıdır. Daha önceden laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanmışsa bu bölge tedavi spotu içerisine alınmaz. Tedavi spotunun optik sinir kenarına 200 mikrondan daha yakın olmamasına dikkat etmek gereklidir.

**6. Laser Tedavisinin Uygulanması :** Laser sistemindeki zaman ayarı infüzyonun başlatılması ile aynı anda çalıştırılır. Bu sistem 15 dakikadan geri saymaya ayarlanmıştır, böylece infüzyonun bittiği 10 dakika sonunda infüzyon hattındaki ilacın yıkanması, hastanın laserin bağlı olduğu biomikroskopun önüne oturtulması, bazı cihazlarda gereken kontakt lens büyütme faktörünün veya sadece kullanılacak olan lensin isminin ve laser spot çapının laser sistemine girilmesi, kontakt lensin göze yerleştirilmesi ve lezyonun görüntülenmesi için geride 5 dakika kadar yeterli bir süre kalmaktadır. Fundus görüntülenmesi için beyaz ışık yerine laserin yönlendirici kırmızı ışığı veya yeşil ışık kullanılmalıdır. Laser infüzyonun başlatılmasından 15 dakika sonra sabit 83 saniye süresince ışık uygulanmasına ayarlanmıştır. 689-nm termal olmayan laser ışığının dozu 50 J/cm²'dir ve bu 83 saniye süresince 600 mW/cm² olarak uygulanır.

**7. Tedavi Sonrası Önlemler:** Tedaviden sonra 48 saat boyunca direkt gün ışığı veya kuvvetli oda ışığına hastaların maruz kalması engellenmeli ve verilen gözlüklerin 48 saat boyunca takmaları sağlanmalıdır. Hasta dışarı çıkmak



zorunda kaldığında şapka takmalı ve bacak ve kollarını kapatacak şekilde giyinmelidir. Yine bu süre içerisinde ışık ile yapılacak muayenelerden veya diş tedavisi gibi tedavilerden kaçınmalıdır. Herhangi bir kaza sonrasında acil müdahale gerektiğinde doktorların hastaya ışığa hassaslaştırıcı bir ilacın verildiğini bilmesi çok önemlidir. Hastaya her zaman müracaat edebileceği acil telefonlar mutlaka verilmelidir. Hastalar tedaviden kısa süre sonra gelişebilen geçici görme azalmaları açısından uyarılmalıdır. Bunlar genellikle ilk hafta içerisinde kendiliğinden geriler. Sadece çok küçük bir grupta (%1 civarında) ağır görme kaybı (4 sıradan fazla kayıp) olabilir ve bunların bir kısmında görme kısmen geri kazanılır. Ağır görme kaybı gelişen bu hastalar görme keskinliği tedavi öncesi düzeyine dönmeden yeniden tedavi edilmemelidir.

**8. Takip ve Yeniden Tedavi:** Hastalar yeniden tedavi gerekebileceği konusunda mutlaka uyarılmalıdır. Her 3 ayda bir hastalar mutlaka muayene edilmeli ve yeniden tedavi gerekip gerekmediğinin anlaşılması için anjiyografi çekilmelidir. Bizim uygulamamızda tedaviden sonra birinci ayda hastaları tekrar görmekte ve tedaviye olan cevabı değerlendirmekteyiz. Böylece hastalığın seyri ve yeniden tedavi konusunda daha iyi planlamalar yapılabilmektedir.

**9. İki Gözün Aynı Anda Tedavisi:** Eğer bilateral tedavi planlanmışsa öncelikle prognozun daha iyi olduğu tahmin edilen göz tedavi edilmekte ve daha sonra laser

parametreleri (bu aşamada sadece spot çapı) diğer göz için yeniden ayarlanmakta ve ikinci göz infüzyonun başlamasından itibaren 20 dakika içerisinde tedavi edilmektedir.<sup>5</sup>

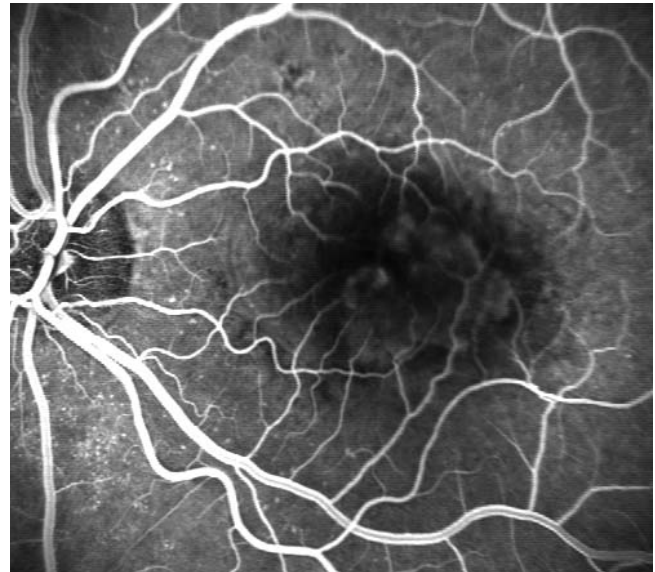
## TAKİP VE YENİDEN TEDAVİ

Randomize çalışmalarda fotodinamik tedaviden 1 hafta sonra koroid neovaskülarizasyonlarındaki floresein sızıntısı kaybolmakta, ancak birinci aydan itibaren bir miktar sızıntı başlamakta ve olguların büyük kısmında üçüncü ayda tedavi tekrarını gerektiren sızıntı görülmektedir. Bundan dolayı hastaların üç aylık aralarla muayene edilmesi ve anjiyografik incelemenin yapılması önerilmektedir. Böylece floresein anjiyografide sızıntı belirlenen olgulara yeniden tedavi yapılabilir. TAP çalışmasında fotodinamik tedaviden üç ay sonra çekilen floresein anjiyografilerde floresein sızıntısı dört gruba ayrılmıştır. Birinci grup sızıntının artmasından oluşur ve sızıntının miktarının önemi olmaksızın lezyon boyutlarının tedaviden önceki lezyona göre büyümesini ifade eder. İkinci olarak orta derece sızıntı gelmektedir ve tedavi önceki lezyonun yarısından büyük, ancak tamamından küçük sızıntıyı ifade eder. Minimal sızıntıda ise floresein kaçağı tedaviden önceki lezyonun yarısından küçüktür. Son grupta ise hiç sızıntı bulunmaması söz konusudur (RESİM 5A, 5B, RESİM 6A, 6B, RESİM 7A, 7B, RESİM 8 A, 8B).<sup>1,6</sup>

## SIZINTININ ARTMASI



RESİM 5A: FDT öncesi küçük bir klasik KNV (ok).



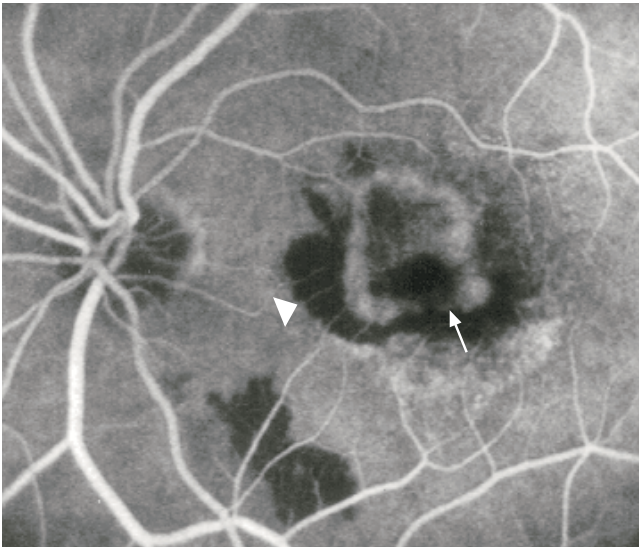
RESİM 5B: Tedavi sonrası 3. ayda lezyonda büyüme.

VER çalışmasında klasik ağırlık koroid neovaskülarizasyonlu hastalara her altı haftada bir fotodinamik tedavi uygulanmış ve standart tedaviye göre anlamlı bir üstünlük saptanmadığından tedavi şemasının değiştirilmemesine karar verilmiştir.

Bugün için tedavinin tekrarlanması kararının alınmasında floresein anjiyografideki sızıntı tek kriter değildir. Öncelikle hastanın yaşı, görme derecesi, lezyonun büyüklüğü, eşlik eden fibrotik komponentin miktarı ve tedavinin tekrarlanmasının hastanın günlük yaşamına ne derece

faydası olacağını değerlendirilmesi çok önemlidir. Yine bu aşamada uygulayıcıyı yönlendirecek önemli bir yöntem optik koherens tomografidir. Optik koherens tomografide fibrozisin ve aktivasyona işaret eden intra veya subretinal sıvının değerlendirilmesi oldukça yararlı bilgiler verebilir. Bazen floresein anjiyografide kistoid makula ödemi tespit edilen olgularda ileri derecede fibrozis nedeniyle retina pigment epiteli disfonksiyonu ve sıvının yeteri kadar hızla rezorbe olmaması söz konusu olabilir.

## ORTA DERECE SIZINTI

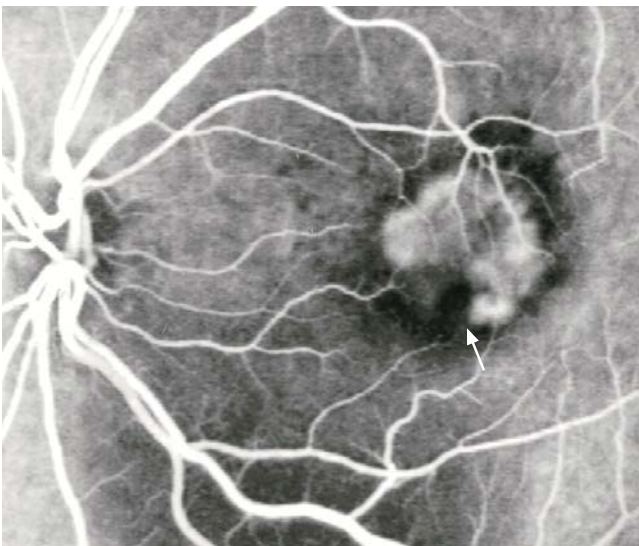


RESİM 6A: FDT öncesi KNV (ok) ve hemoraji (okbaşı)

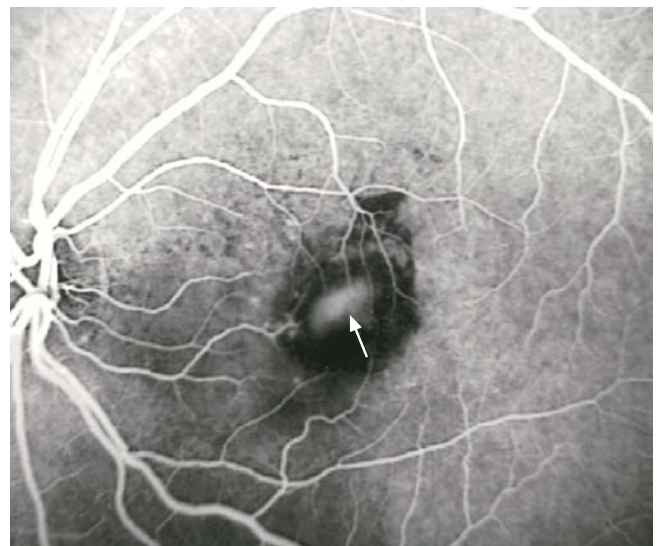


RESİM 6B: 3 ayda tedavi öncesinden küçük , ancak yarısından büyük KNV(ok).

## MİNİMAL SIZINTI



RESİM 7A: FDT öncesi klasik KNV (ok).



RESİM 7B: Tedavi sonrası lezyonun yarısından az sızıntı (ok).

## SIZINTININ OLMAMASI



RESİM 8A: FDT öncesi küçük bir klasik KNV (ok).



RESİM 8B: 3.ayda erken faz FA'da hiperfloresans görülmemekte.

## KAYNAKLAR

1. 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. Arch Ophthalmol 117:1329-1345, 1999.
2. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-VIP Report 2, Am J Ophthalmol 131:541-560, 2001.
3. Azab M, Bayer DS, Bressler NM, Bressler SB, Cihelkova I, Hao Y, Immonen I, Lim YI, Menchini U, Naor J, Potter MJ, Reaves A, Rosenfeld PJ, Slakter JS, Soucek P, Strong HA, Wenstern A, Su XY, Yang YC; Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group: Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 123:448-457, 2005.
4. Saperstein DA, Rosenfeld DA, Bressler NM, Rosa RH Jr, Sickenberg M, Sternberg P Jr, Aaberg TM Sr, Aaberg TM, Jr, Reaves TA; Verteporfin in Ocular Histoplasmosis (VOH) Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in the ocular histoplasmosis syndrome: One-year results of an uncontrolled, prospective case series. Ophthalmology 109:1499-1505, 2002.
5. Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H: Photodynamic therapy with delayed light application for the treatment of bilateral subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol 47:5955-598, 2003.
6. Verteporfin Roundtable Participants: Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: Update. Retina 25:119-134, 2005