

# Fotodinamik Tedavi Sırasında ve Sonrasında Görülen Komplikasyonlar

Fotodinamik tedavi iki basamaktan oluşan bir tedavi yöntemidir. Tedavi uygulamasının birinci basamağında ışığa duyarlı ilaç intravenöz olarak vücuda verilir. İkinci basamakta ise ilaç laser uygulamasıyla istenilen bölgede aktif hale getirilir. Fotodinamik tedavi sırasında ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar tedavi uygulamasının her iki basamağını da ilgilendirebilir. Bu komplikasyonlar ilacın intravenöz yolla vücuda verilmesi sırasında oluşabileceği gibi, tedaviden yaklaşık 48 saat sonra ciltteki ışığa duyarlı ilacın güneş ışınları ile aktivasyonu sonucunda da oluşabilir.

Fotodinamik tedavinin güvenilirliği ile ilgili en kapsamlı veriler çok merkezli, kontrol gruplu, randomize çalışmalardan gelmektedir. Bu çalışmalar TAP Faz III çalışması, VIP Faz IIIb çalışması ve Faz I/II VOH çalışmasıdır. Her üç çalışma ortak değerlendirildiğinde toplam 734 olguda 3882 fotodinamik tedavi uygulaması yapılmış ve kontrol grubu olarak da plasebo uygulanan 360 olgu değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar fotodinamik tedavinin güvenilir bir tedavi olduğunu göstermiştir. Faz III TAP çalışmasının 2 yıllık sonuçlarından sonra takip edilen olgularda ve VIP çalışma grubunun patolojik miyopi olgularını ilgilendiren ayağında da diğer çalışma sonuçlarında elde edilen güvenilirlik kriterlerinin sağlandığı tespit edilmiştir.<sup>1-4</sup>

Fotodinamik tedavi sırasında ve sonrasında görülen komplikasyonlar dört farklı başlık altında incelenebilir.

- Sistemik komplikasyonlar
- Oküler komplikasyonlar
- Sırt ağrısı
- Fotosensitivite reaksiyonları

## SİSTEMİK KOMPLİKASYONLAR

Günümüzde fotodinamik tedavide kullanılan tek ilaç olan verteporfin (Benzoporfirin derivativ monoasid, BPD-MA) lipofilik yapıya sahip bir moleküldür. Verteporfin çok büyük oranda karaciğerde metabolize edilir. Çok az bir miktarda ilacın plazmada esteraz enzimleri tarafından metabolize edildiği bilinmektedir. Verteporfinin plazma eliminasyon yarı ömrü 5-6 saattir ve ilacın büyük bir bölümü 24 saat içinde vücuttan atılır.<sup>1-4</sup>

Verteporfinin bu hızlı metabolizması ve eliminasyonu sayesinde fotodinamik tedavi ile ilgili ciddi sistemik komplikasyonlara rastlanılmaz. Fotodinamik tedavi sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek sistemik komplikasyonlar genellikle hafif komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların TAP, VIP ve VOH çalışma grubunda görülme sıklıkları değerlendirildiğinde hem fotodinamik tedavi, hem de plasebo uygulanan gruplarda benzer oranlarda olduğu, hatta bazı komplikasyonların plasebo grubu olgularında daha sık rastlandığı görülecektir. Bu nedenle sistemik komplikasyonların tedavinin yanında, tedavi uygulamasının hastada neden olduğu psikolojik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. %1-5 oranında görülen bu komplikasyonlar genellikle kendiliğinden gerilerler ve tedavi uygulamasını durdurmayı gerektirmezler. TABLO 1'de fotodinamik tedavi sırasında ve sonrasında görülen sistemik komplikasyonların TAP, VIP ve VOH çalışma gruplarındaki sıklıkları ve bunların tedavi ya da plasebo gruplarına göre dağılımları sıralanmıştır.<sup>1-4</sup>

	Tedavi Grubu (n=734)		Plasebo Grubu (n=360)	
	n	(%)	n	(%)
Baş ağrısı	40	(5.4)	22	(6.1)
Bulantı	18	(2.5)	7	(1.9)
Kusma	3	(0.4)	3	(0.8)
Karın ağrısı	5	(0.7)	2	(0.6)
Diare	5	(0.7)	5	(1.4)
Ağız kuruluğu	0	(0.0)	1	(0.3)
Nefes darlığı	3	(0.4)	0	(0.0)
Baş dönmesi	0	(0.0)	1	(0.3)
Hiperestezi - parestezi	8	(1.1)	2	(0.6)

TABLO 1: Fotodinamik tedavi sırasında görülen sistemik komplikasyonlar (TAP, VIP, ve VOH çalışma grubu sonuçları beraber değerlendirilmiştir.)

## OKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Fotodinamik tedavide görülen oküler komplikasyonları ciddi görme azalması, geçici görme azalması ve nadir görülen oküler komplikasyonlar şeklinde üç grup altında incelemek mümkündür. Ciddi görme azalması, tedavi uygulamasını takip eden 7 günlük süre içinde 4 sıra ve üzerinde görme azalması olarak tarif edilir. TAP ve VIP çalışma grubu sonuçları beraber değerlendirildiğinde bu komplikasyona %1.8 oranında rastlanmıştır. Ciddi görme azalması gelişen hastaların bir kısmında zaman içinde görme keskinliklerinde düzelmeler olmuştur. Tedavi uygulaması sonrası ciddi görme azalması olan olgulara ikinci bir fotodinamik tedavi uygulaması önerilmez.

Geçici görme azalması fotodinamik tedavi sonrası en sık görülen oküler komplikasyondur. Fotodinamik tedavi uygulamasını takip eden ilk birkaç günde ortaya çıkar ve birkaç günle, birkaç hafta içinde kendiliğinden geriler. Genellikle hastalarda görme azalması ile birlikte baş dönmesi ya da şimşek çakması görülebilir. TAP ve VIP çalışma grubu sonuçları beraber değerlendirildiğinde bu komplikasyona %17 oranında rastlanmıştır. İkinci fotodinamik tedavi seansından sonra bu komplikasyonun görülme sıklığında azalma olması dikkate değer bir noktadır. Fotodinamik tedaviyi takip eden ilk günler içinde ortaya çıkan lokal infiltrasyonun neden olduğu retina içi ve retina altı sıvı artışının bu komplikasyona neden olduğu düşünülmektedir.

Optik koherens tomografi ile de gösterilen bu sıvı değişiklikleri özellikle fotodinamik tedaviyi takip eden saatler içinde ortaya çıkmakta ve tedavi sonrası birkaç gün içinde gerilemektedir. Fotodinamik tedavi sonrası ilk 48 saatte hastaların takmak zorunda oldukları koruyucu gözlüklerin aslında daha sık görülen bu komplikasyonun hastalar tarafından farkedilmesini engelledikleri düşünülmektedir.

Fotodinamik tedavi parametrelerinin belirlenmesi amacıyla düzenlenen Faz I/II çalışmalarında farklı laser uygulama şekilleri ile arteriolar ya da venüler nonperfüzyon, bir disk alanından geniş kapiller nonperfüzyon, retina pigment epiteli ve koryokapillaris hasarı gibi ciddi komplikasyonlara rastlanmıştır. Ancak pratik uygulamada kullanılan şekliyle fotodinamik tedavi retina, retina pigment epiteli ve büyük koroid damarları için güvenli olduğu kabul edilen bir tedavi yöntemidir. Nadir görülen oküler komplikasyonlar olarak kabul edilen retina pigment epiteli rüptürü, retina altı

kanama ve vitreus içi kanama gibi komplikasyonlar aslında koroid yeni damarlanmasına neden olan hastalıkların doğal seyrinde ortaya çıkabilecek tablolardır. Ancak bazı olgularda bu komplikasyonların fotodinamik tedavi uygulamasından kısa bir süre sonra ortaya çıktığı bilinmektedir. Faz I/II çalışmalarında %8.6 olguda mevcut retina altı kanamasında artış ve %3.1 olguda yeni retina altı kanama gözlenmiştir. Özellikle kronik, içeriğinde yoğun retina altı fibrotik doku bulunan geniş lezyonların fotodinamik tedavi uygulaması sonrası retina altı kanama gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu vurgulanmalıdır.<sup>1-3,5,6</sup>

## SIRT AĞRISI

Sırt ağrısı bazı yazarlar tarafından sistemik komplikasyonlar içinde değerlendirilmektedir. Ancak diğer sistemik komplikasyonlardan farklı olarak çalışma gruplarının sonuçlarında sırt ağrısına sadece fotodinamik tedavi uygulanan olgularda rastlanmıştır. Bu nedenle sırt ağrısının sistemik komplikasyonlardan farklı bir başlık altında incelenmesi uygun olacaktır. Sırt ağrısı genellikle infüzyon sırasında hissedilen ve yaklaşık %2 oranında rastlanılan bir komplikasyondur. Çoğunlukla yaşa bağlı makula dejeneresansı olgularında ortaya çıkar ve genellikle hafif-orta şiddettedir. Hastanın infüzyon devam ederken ayağa kalkması ve hareket etmesinin sağlanmasıyla ağrı hafifler. Ayrıca hastaya infüzyonun sona ermesi ile birlikte ağrının geçeceği söylenmeli ve hasta rahatlatılmalıdır. Bazen ağrı kasıklarda, karın bölgesinde ve hatta myokart enfaktüsünü taklit eden tarzda göğüs çevresi ve kollarda da hissedilebilir. Tıpkı bazı kemoterapi seanslarında olduğu gibi sırt ağrısının lipofilik bir yapıya sahip olan verteporfinin intravenöz olarak vücuda verilmesini sağlayan yüksek molekül ağırlığına sahip liposomal komponentten kaynaklandığı düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar vücudun infüzyon sırasındaki hidrasyon seviyesinin sırt ağrısı gelişiminde önemli olduğunu düşünmektedirler. TAP, VIP ve VOH çalışmalarındaki sırt ağrısı görülme sıklığı TABLO 2'de gösterilmiştir.<sup>1-4</sup>

## FOTOSENSİTİVİTE REAKSİYONLARI

Bazı yazarlar tarafından sistemik komplikasyonlar içinde değerlendirilen fotosensitivite reaksiyonları fotodinamik tedaviyi takip eden ilk günlerde güneş ışınlarına ya da parlak iç mekan aydınlatmalarına doğrudan maruz kalınması sonucu vücut yüzeyinde biriken verteporfinin aktivasyonu ile ortaya çıkan cilde ait değişikliklerdir. Genellikle hafif ve

orta şiddette olan cilt reaksiyonları bir hafta içinde kendiliğinden gerilerler. TAP ve VIP çalışma grubu sonuçları beraber değerlendirildiğinde bu komplikasyona %2.2 oranında rastlanmıştır. İlk 48 saatte koruyucu gözlük kullanımı ve yine ilk 48 saatte doğrudan güneş ışınları veya parlak iç mekan aydınlatmalarından kaçınılması ile fotosensitivite reaksiyonlarını önlemek mümkündür. Ayrıca fotodinamik tedaviyi takip eden ilk günlerde gerekebilecek acil bir cerrahi müdahale esnasında kullanılacak aydınlatma işlemi için hastanın ve hekiminin bilgilendirilmesi de unutulmamalıdır.<sup>1-3</sup>

İnfüzyon yerine ait komplikasyonlar da fotosensitivite reaksiyonları başlığı altında incelenebilir. Bu komplikasyonlar infüzyon sırasında damar dışına çıkan ilacın aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. İnfüzyon yerine ait komplikasyonların sıklığı farklı çalışma gruplarının sonuçlarında farklılıklar göstermekle birlikte %4-10 arasında değiştiği bildirilmiştir. TAP çalışma grubunun birinci yılında %14.4 olguda infüzyon yerine ait komplikasyona rastlanırken, çalışmanın ikinci yılında bu oran %4.8'e gerilemiştir. Bu da

	Tedavi		Plasebo	
	n	(%)	n	(%)
TAP	10	(2.5)	0	(0.0)
VIP (YBMD)	5	(2.2)	0	(0.0)
VIP (Miyopi)	1	(1.2)	0	(0.0)
VOH	0	(0.0)	—	—

TABLO 2: TAP, VIP ve VOH çalışmalarındaki sırt ağrısı görülme sıklığı.

tecrübe ve dikkatin bu komplikasyon sıklığını azalttığını göstermektedir. İnfüzyon sırasında dikkat edilmesi gereken önemli noktalar şöylece sıralanabilir:

- İnfüzyon yeri için antekübital ven tercih edilmelidir.
- İnfüzyon yeri deneyimli bir kişi tarafından açılmalıdır.
- İnfüzyon için kelebek iğne yerine anjiokot kullanılmalıdır.
- İnfüzyon esnasında damar yolu ve ilacın akışı takip edilmelidir.

Alınan tüm önlemlere rağmen ilacın damar dışına çıktığı farkedilirse infüzyon hemen sonlandırılmalıdır. Damar yolu çıkarılarak bölgeye soğuk uygulaması yapılır. İnfüzyon yerinin 5 gün süre ile güneş ışınlarından korunmasına dikkat etmek gerekecektir. Eğer verilmesi gereken ilaç miktarının yarısından çoğu infüze edilmişse, fotodinamik tedavi uygulamasına devam edilir. Eğer verilen miktar henüz asıl dozun yarısına ulaşmamışsa, başka bir yerden açılan damar yoluyla infüzyon tamamlanır ve laser uygulamasına geçilir. TABLO 3'de fotosensitivite reaksiyonlarının klinik örnekleri sıralanmıştır.<sup>1-3</sup>

#### Fotosensitivite reaksiyonları

- İnfüzyon yerinde güneş yanığı
- İnfüzyon yerinde fibrozis
- İnfüzyon yerinde ödem
- Yüzde, kafa derisinde, önkolda güneş yanığı
- Kulakta, boyunda ve ensede kızarıklık ve kaşıntı
- Yüzde şişme ve kaşıntı
- Elde ve ön kolda renk değişikliği

TABLO 3: Fotosensitivite reaksiyonlarının klinik örnekleri.

## 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. Two-year results of 2 randomized trials-TAP report 2. Arch Ophthalmol 2001;119:198-207.
2. Verteporfin in Photodynamic Therapy 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 no classic choroidal neovascularization - Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. Am J Ophthalmol 2001;131:541-560.
3. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: Two-year results of a randomized clinical trial-VIP report No.3. Ophthalmology 2003;110:667-673.
4. Saperstein DA, Rosenfeld PJ, Bressler NM, et al. Verteporfin in Ocular Histoplasmosis (VOH) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin in the ocular histoplasmosis syndrome: One-year results of an uncontrolled prospective case series. Ophthalmology 2002;109:1499-1505.
5. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Three-year results of an open-label extension of 2 randomized trials-TAP Report No.5. Arch Ophthalmol 2002;120:1307-1314.
6. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of single treatment in a phase I and phase 2 study. Arch Ophthalmol 1999;117:1161-1173.