

Fotodinamik tedavi ışığa maruz kaldığında aktif hale geçerek fotokimyasal reaksiyonların başlamasına neden olan ışığa duyarlı bir ilacın vücuda verilmesini takiben bu ilacın hedef bölgede uygun dalga boyu ve şiddetteki ışık ile uyarılmasını içeren bir tedavi yöntemidir. Yeni bir tedavi yöntemi olmamasına rağmen klinik uygulamadaki hızlı ilerlemeler ancak daha etkin ışığa duyarlı ilaçların geliştirildiği 1990'lı yıllarda olmuştur. Fotodinamik tedavinin insan vücudunda iki önemli uygulama alanı vardır; bunlar tümöral oluşumların geriletilmesi ve istenilmeyen yeni damarların kapatılmasıdır. Aslında her iki uygulama alanında da fotodinamik tedavi ile elde edilen fotokimyasal reaksiyonlar sonucunda damar lümenlerinde tıkanma ve bu sayede klinik düzelmeler sağlanır. İlacın çoğunlukla hedef hücreler tarafından alınması ve ilacı aktif hale geçirecek ışığın sadece hedef bölgeye uygulanması fotodinamik tedavinin normal dokulara zarar vermeden etkin olmasını sağlayan unsurlardır. Bu yüksek seçicilik özelliği sayesinde fotodinamik tedavi ösafagus, mide, akciğer ve serviks gibi bir çok dokuda kullanılmış, ışık sistemleri ve ışığa duyarlı ilaçlardaki gelişmeye paralel olarak oküler patolojilerin tedavisinde de geniş uygulama alanları bulmuştur.^{1,2}

Fotodinamik tedavinin oküler amaçlı kullanımı oküler tümörlerin tedavisinde kullanımı ve oküler neovaskülarizasyonların geriletilmesinde kullanımı olarak iki farklı başlık altında incelenebilir (TABLO 1).

1. Oküler Tümörler

- İris melanomu
- Siliyer cisim melanomu
- Koroid melanomu
- Retinoblastom

2. Oküler Neovaskülarizasyonlar

- Kornea neovaskülarizasyonu
- İris neovaskülarizasyonu
- Koroid neovaskülarizasyonu

TABLO 1: Fotodinamik Tedavinin Oküler Kullanımı.

OKÜLER TÜMÖRLER

İris ve Siliyer Cisim Melanomları

İris ve siliyer cisim melanomlarında fotodinamik tedavinin kullanılması 1984'de Tse ve arkadaşlarının iki siliyer cisim melanomu ve bir iris melanomu olgusunun tedavisinde hematoporfirin türevini ve transkorneal kırmızı ışığı kullanması ile başlamıştır. Sery ve arkadaşları diffüz multinodüler iris melanomunu 2.5 mg/kg hematoporfirin türevi ve 632 nm dalga boyunda laser ışını kullanarak tedavi etmeyi denemiş fakat başarılı sonuç elde edememiştir. İris melanomu tedavisinde fotodinamik tedavi ve fotokoagülasyon uygulamasının kombine bir şekilde kullanımı da denenmiştir. Chamber ve arkadaşları iris melanomunda 2.5 mg/kg dihematoporfirin eter ile birlikte hem 627 nm, hem de 676 nm dalga boyunda ışığı kullanmışlardır. Tümöre daha sonra aynı laser parametreleri ile 544 nm dalga boyunda ışık uygulanmış ve 1-6 ay içinde tümör ebatlarında gerileme gözlenmiştir. Onüç aylık takiplerde nüks gelişmemiştir. İrisde yeni damarlanma, neovasküler glokom ve üveitik reaksiyonlar fotodinamik tedavi komplikasyonları olarak bildirilmişlerdir. Bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere iris ve siliyer cisim melanomlarının tedavisinde fotodinamik tedavinin ispatlanmış ve kabul görmüş yeri yoktur. Günümüzde halen bu konuda birçok deneysel çalışma devam etmektedir. Deneysel çalışmalarda iris ve siliyer cisim melanomu elde etmenin en kolay yolu "Greene hamster melanom modelidir". Bu modelde Greene hamster melanom hücreleri kültürde çoğaltılarak deneğin ön kamarasına injekte edilir. Çok kısa bir süre içinde çoğalan tümör hücreleri nodüler yapılar oluşturarak büyür ve eğer tedavi edilmezse ön kamarayı tamamen doldurarak perforasyona neden olurlar. Greene hamster melanomu tedavisinde ışığa duyarlı ilaç deneğin kulak damarından intravenöz yolla verilir ve deneğin ön kamarasına uygun dalga boyunda ışık kullanarak fotodinamik tedavi uygulanır. Uygun tedavi protokollerinde tedaviden kısa bir süre sonra tümör yüzeyinde kanamaların oluştuğu, damar tıkanıklığına bağlı olarak kitlenme küçülme olduğu gözlenebilmektedir. Hematoporfirin türevi ve dihematoporfirin eterin ışığa duyarlı ilaç olarak kullanıldığı deneylerde tümör kitlesinde

küçülme, tümörde kısmi nekroz, damarlarda tam ya da kısmi tıkanmalar elde edilmiştir.²⁻⁶

Miller ve arkadaşları aynı deneysel modelde kloroalüminyum sulfat fitolasiyanin kullanarak iris ve siliyer cisim melanomlarında gerileme elde etmişlerdir. Paragopoulos ve arkadaşları da 5 mg/kg kloroalüminyum sulfat fitolasiyanin ve 675 nm dalga boyunda ışığın kullanıldığı deneylerde tümöral kitlelerde önemli küçülmeler elde ettiklerini bildirmişlerdir. Schmidt ve arkadaşlarının benzoporfirin derivativ monoasidi LDL ile birleştirerek uygulanmasının ilacın çok daha yüksek oranda tümör hücreleri tarafından alındığını gösterdiği çalışmasında da elde edilen sonuçlar yüz güldürücüdür. Tüm bu çalışmalarda unutulmaması gereken önemli bir nokta, Greene hamster melanom modeli ile oluşan tümörlerin pigmentsiz tümörler olduğu ve belki de pigmentsiz tümörlerin fotodinamik tedaviye pigmentli tümörlerden farklı yanıt veriyor olmalarıdır.^{2,7}

Koroid Melanomları

Tse ve arkadaşları koroid melanomlu 3 hastada 3-5 mg/kg hematoporfirin türevi ve 630 nm dalga boyunda kırmızı ışık yayan xenon ark lamba kullanmışlardır. 64 ve 850 J/cm² ile tedavi edilen hastalarda histolojik olarak tümör nekrozu izlenmemiştir. 2160 J/cm² ile tedavi edilen hastada ise sadece 2-3 mm derinliğe kadar inebilen tümör nekrozu görülmüştür. Bruce koroid melanomlu 24 hastanın tedavisinde 2.5 mg/kg hematoporfirin türevi injeksiyonundan 72 saat sonra argon laser ile 630 nm kırmızı ışık kullanmıştır (200-6800J/cm²). Tüm vakalarda cilt reaksiyonları, iritis, kemozis ve görme keskinliğinde azalma olmuştur. Takiplerde sadece maküladan 4 mm uzaklıkta melanomu bulunan olgularda görme keskinliğinde artış olmuştur. Küçük ebatlı (<500 mm³) tümörü olan 11 olgunun 8'inde tümörde gerileme olmuş ancak daha büyük tümörlerde küçülme sağlanamamıştır. Murphree ve arkadaşlarının çalışmalarında ise sadece amelanotik koroid melanomlarının tedavide yanıt verdiği görülmüştür. Aynı sonuç Favilla ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir. Bu çalışmada 19 hastadan hematoporfirin türevi kullanılarak yapılan fotodinamik tedavi ile sadece az ve orta derecede pigmentli tümörü olan 8 hastada tedaviye iyi yanıt alınmıştır. Melanositlerin ve kan komponentlerinin ışığı emerek tedavi etkinliğini azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca tümör dokusundaki düşük oksijen konsantrasyonu ve ışığa duyarlı ilacın tümör dokusunda yetersiz dağılımı da tedavideki başarıyı etkileyen

faktörler olarak düşünülmektedir. Koroid melanomlarında fotodinamik tedavi uygulaması sonucu gelişen ciddi komplikasyonlar katarakt, vitrit, koroid dekolmanı ve eksüdatif retina dekolmanı olarak sıralanır. Günümüzde koroid melanomlarının mevcut tedavileri yanında, fotodinamik tedavinin etkin bir tedavi olduğundan bahsetmek yanlış olacaktır. Bu nedenle fotodinamik tedavinin koroid melanomlarındaki etkinliğini arttırmayı amaçlayan bir çok deneysel araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmaların büyük bir çoğunluğunda da Greene hamster melanom modeli kullanılmaktadır. Siliyer cisim ve iris melanomlarından farklı olarak koroid melanomu oluşturmak için kültürde üretilen tümör hücreleri deneğin suprakoroidal boşluğuna verilir ve tümör gelişimi indirekt oftalmoskop, fundus fotoğrafı, ekografi ve renkli doppler ultrasonografisi gibi yöntemlerle izlenir. Işık uygulamalarında ise biyomikroskoba bağlanan ışık iletim sistemleri kullanılır. Schmidt-Erfurth ve arkadaşlarının 692 nm dalga boyunda kırmızı ışık ve benzoporfirin türevi monoasit kullanarak gerçekleştirdiği deneylerde koroid melanomlarında önemli gerilemeler elde edilmiştir. Hu ve arkadaşları ise Greene hamster modelinde ortaya çıkan pigmentsiz melanom modelinin zaafını kapatabilmek için tavşan gözünde pigmente melanomlar oluşturmuş ve bunların tedavisinde kloroalüminyum sulfat fitolasiyanin ve 675 nm dalga boyunda kırmızı ışık kullanmıştır.^{2,8-12}

Retinoblastomlar

Fotodinamik tedavinin retinoblastom olgularındaki etkinliğini araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır. Murphree ve arkadaşları rekürren retinoblastomlu 6 hastayı hematoporfirin türevi ve kırmızı ışığın subtermal sınırı ile (630nm) tedavi etmeyi denemiş ancak başlangıçtaki regresyona rağmen tüm olgularda tümör gelişimine engel olunamamıştır. Ohnishi ve arkadaşları 2.5 ve 5mg/kg hematoporfirin türevi kullanarak 5 retinoblastom olgusundaki fotodinamik tedavi etkinliğini araştırmıştır. Bu çalışmada 488 ile 514.5 nm dalga boyunda argon laser kullanılmıştır. Olguların birinde traksiyonel retina dekolmanı, diğerinde koroid kanaması gelişirken, 5mg/kg hematoporfirin türevi kullanılan olguda (300 mW/cm²) ise anjionekroz, trombus oluşumu ve tümörde bir miktar gerileme izlenmiştir. Murphree başka bir çalışmada Ohnishi'nin uygulamalarından yola çıkarak 2 rekürren retinoblastom olgusunda hematoporfirin türevi kullanarak fotodinamik tedavi uygulamıştır. Bu az sayıdaki çalışmanın

ışığında fotodinamik tedavinin retinoblastom vakalarındaki kullanımı konusunda yargıya varmak yanlış olacaktır. Halen günümüzde fotodinamik tedavinin retinoblastomlu olgulardaki etkinliğini arttırmayı amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır.^{2,13,14}

OKÜLER NEOVASKÜLARİZASYONLAR

Kornea Neovaskülarizasyonları

Fotodinamik tedavinin intrastromal interlökin-2 uygulaması ile oluşturulan deneysel kornea neovaskülarizasyonlarındaki ilk kullanımı Epstein tarafından gerçekleştirilmiştir. İntravenöz dihematoporfirin eter verilmesinden 72 saat sonra 514 nm dalga boyundaki ışığın uygulanması ile kornea neovaskülarizasyonlarında belirgin bir gerileme sağlanmıştır. Pallikaris ve arkadaşları fitalosiyen kullanarak deneysel kornea neovaskülarizasyonunu tedavi etmeye çalışmış, ancak uygulama sonrası ilk birkaç gün damarlarda gerileme izlenirken, daha sonraki takiplerde bazı büyük çaplı neovasküler damarlarda rekanalizasyon gelişmiştir. Günümüzde fotodinamik tedavinin kornea neovaskülarizasyonlarındaki kullanımına dair deneysel çalışmalar devam etmektedir.^{2,15}

İris Neovaskülarizasyonları

Tıpkı kornea neovaskülarizasyonlarında olduğu gibi iris neovaskülarizasyonlarında da fotodinamik tedavi ile elde edilen sonuçlar koroid neovaskülarizasyonlarında elde edilen sonuçların çok gerisinde kalmıştır. Bu nedenle günümüzde fotodinamik tedavinin iris neovaskülarizasyonunu geriletme amacıyla kullanılması deneysel çalışmalarla sınırlıdır. Packer ve arkadaşları 3 mg/kg hematoporfirin türevi ve 675nm dalga boyunda ışık kullanarak uyguladığı fotodinamik tedavi sonucunda iris anjiyografilerinde neovasküler damarların 24 saat içinde belirgin bir şekilde gerilediğini göstermiştir. Miller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kloroalüminyum sulfat fitalosiyenin ile fotodinamik tedaviden 1 saat gibi kısa bir süre sonra iris neovaskülarizasyonlarında trombotik oklüzyonlar olduğu bildirilmiştir. Tedaviden 7 gün sonra çekilen iris anjiyografilerinde bazı damarlarda sızıntı olduğu gözlenmiş, ancak tromboze olmuş damarlarda rekanalizasyon gelişmemiştir. Her iki çalışmada da komplikasyon olarak ön kamarada reaksiyon bildirilmiştir. Literatürde verteporfin kullanılarak tedavi edilmeye çalışılan iris neovaskülarizasyonu vakalarına rastlamak mümkündür.^{2,16,17}

Koroid Neovaskülarizasyonları

Koroid neovaskülarizasyonunda fotodinamik tedavinin kullanılması ilk olarak maymun gözlerinde gerçekleşmiştir. Makülaya uygulanan yüksek güçteki laser fotokoagulasyonundan 2-4 hafta sonra koroid neovaskülarizasyonu gelişir. Bu yöntem sayesinde hayvan gözlerinde deneysel amaçlı koroid neovaskülarizasyonu oluşturulabilir. Thomas ve Langhofer deneysel modellerde 8 mg/kg dihematoporfirin eter kullanarak argon yeşil laser ile neovaskülarizasyonlarda oklüzyon elde etmiştir. Aynı lezyonun dihematoporfirin eter kullanılmadan sadece laser uygulanması ile neovaskülarizasyonda oklüzyon sağlanamamıştır. Bir başka çalışmada Miller ve arkadaşları 40 mg/kg rose bengal kullanarak ilacın verilmesinden 40-70 dakika sonra laserin uygulanmasıyla koroid neovaskülarizasyonlarında gerileme elde etmiştir. Kliman ve arkadaşları da 0.5 mg/kg kloro-alüminyum sulfat fitalosiyenin intravenöz uygulanmasından 24 saat sonra 675 nm dalga boyunda ışık kullanarak aynı sonuçları elde etmiştir. Daha sonraki yıllarda normal koroid dolaşımında yeni ışığa duyarlı ilaçların kullanımı ile başarılı bir şekilde oklüzyonlar sağlanmıştır. Mori ve arkadaşları 2-10 mg/kg mono-L-aspartil klorin e6 kullanarak maymun gözünde koroid dolaşımında oklüzyonlar elde etmiştir. Obana ve arkadaşları yeni bir klorin türevi olan ATX-S10'u kullanarak 672 nm dalga boyunda ışık ile fare ve tavşan koroid akımında ve koryokapillarisinde oklüzyon oluşturmuştur.^{18,19}

Yapılan bu öncü çalışmalar sonucunda mevcut ışığa duyarlı ilaçlar ile fotodinamik tedavinin yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularında kullanılabilmesi için gereken nitelikler elde edilememiştir. 1980'lerin sonlarında ikinci kuşak bir ışığa duyarlı ilaç olan benzoporfirin türevi (verteporfin) geliştirilmiştir. Verteporfin lipofilik yapıya sahip olduğu için ya dimetil sulfoksid (DMSO) gibi bir organik çözücüde çözünmeli ya da liposomal formülle intravenöz olarak uygulanmalıdır. Allison, Levy ve Richter'in çalışmalarıyla verteporfinin in- vitro ve in-vivo etkili bir ışığa duyarlı ilaç olduğu gösterilmiştir. Verteporfin kullanılarak yapılan ilk fotodinamik tedavi uygulamaları koroid melanomlu tavşan modellerinde olmuştur. Schmidt-Erfurth ve arkadaşları DMSO'da çözünmüş 2 mg/kg benzoporfirin türevi kullanarak tümör dokusunda gerileme elde etmişlerdir. Bu çalışmada ilacın injeksiyonundan 3 saat sonra 629nm dalga boyu ışık 150mW/cm² ve 100J/cm² şiddetinde uygulanmıştır.^{2,19}

Miller ve arkadaşları verteporfin kullanarak fotodinamik tedavinin koroid neovaskülarizasyonunu geriletmedeki etkinliğini, ayrıca bu tedavinin retina damarlarına, büyük koroid damarlarına ve nörosensoryal retinaya etkisinin olup olmadığını araştırmıştır. Hem DMSO'da çözülmüş benzoporfirin türevi ile hem de verteporfin uygulaması ile tedaviden 24 saat sonra çekilen anjiyografilerde koroid neovaskülarizasyonundaki sızıntının durduğu ve neovasküler dokularda oklüzyon geliştiği gösterilmiştir. Koroid neovaskülarizasyonunu histolojik incelemesinde tromboze olmuş damarlar, koryokapillarilerde kapanmalar ve retina pigment epitelinde nekrotik değişimler tespit edilmiştir.^{2,19}

Laser uygulanarak oluşturulan koroid neovaskülarizasyonunda termal laser etkisi ile normal retina da zarar gördüğü için fotodinamik tedavinin seçicilik özelliğinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Bu amaçla normal gözlerle fotodinamik tedavi uygulanmıştır. Tedavi sonucunda oluşan tahribatın derecesi optik sinir liflerindeki, retina damarlarındaki, büyük koroid damarlarındaki ve nörosensoryal retinadaki değişiklikler bir histolojik derecelendirme sistemine göre değerlendirilmiştir. 0.375 mg/kg verteporfin verilmesinden 20 dakika ya da daha sonra laser uygulanması ile koryokapillariste kapanma ve retina pigment epitelinde nekroz geliştiği gözlenirken; retina ve büyük koroid damarlarında değişiklik gözlenmemiştir. Verteporfin verilmesinden 10 dakika sonra başlayan laser uygulaması ile retina damarlarında tahribat oluşmuştur ve bunun kabul edilebilir bir uygulama olmadığı anlaşılmıştır. Yapılan başka çalışmalarda verteporfin kullanılarak uygulanan fotodinamik tedavinin normal koroid ve normal retinadaki ve koroid neovaskülarizasyonundaki uzun süreli etkisi araştırılmıştır. Fotodinamik tedavi uygulanmış normal gözlerde 4 hafta sonra koryokapillariste reperfüzyon başlamıştır. Histopatolojik incelemede koroid neovaskülarizasyonunda 4 haftadan daha uzun bir süre oklüzyon devam etmiştir. Koryokapillaris ve retina pigment epitelinin maruz kaldığı akut hasar 4-7 hafta içinde gerilemiştir.^{2,19}

Reinke ve arkadaşları maymun deneylerinde fotodinamik tedavinin ikişer hafta arayla üç defa tekrarlanmasının koryokapillarilerde, retina pigment epitelinde ve fotoreseptörlerde önemli bir tahribata neden olmadığını göstermiştir. Liposomal benzoporfirin türevinin 6,12 ve 18 mg/m² dozlarında birbirini izleyen üç tedavi protokolü ile retinanın aynı bölgesine uygulanan fotodinamik tedavi

sonucunda, 6 mg/m² 'lik doz grubunda önemli bir tahribat izlenmezken; ilacın daha yüksek dozlarında kullanılması ile normal retinada, koroidde ve optik sinirde belirgin bir kümülatif etki izlenmiştir. Bu da verteporfin kullanılarak yapılan fotodinamik tedavinin mutlak bir seçicilik özelliğinin olmadığını gösterir.²⁰

Fotodinamik tedavinin yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularında gelişen subfoveal koroid neovaskülarizasyonundaki kullanımı ile amaçlanan koroid neovaskülarizasyonun geriletmeyle birlikte normal retina ve koroid yapılarının ve koryokapillarisin tedaviden zarar görmemesini sağlamaktır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularındaki subfoveal koroid neovaskülarizasyonunun tedavisi amacıyla verteporfin kullanarak yapılan fotodinamik tedavinin kısa dönemdeki güvenilirliğini, maksimum tolere edilebilen ilaç dozunu ve optimal uygulama parametrelerini tespit edebilmek için çok merkezli Faz I/II çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre en düşük etkiye sahip ışık dozu 25 J/cm², maksimum tolere edilebilen ışık dozu 150 J/cm² dir. Bu çalışmada ideal tedavi sonuçları 6 mg/m² verteporfinin 10 dakika intravenöz yolla vücuda verilmesini takiben 50 J/cm² ışık dozunun 83 saniye boyunca uygulanması ile elde edilmiştir. Laser verteporfin infüzyonunun başlamasından 15 dakika sonra uygulanmıştır. Bu çalışma grubunda fotodinamik tedaviden 1 hafta sonra yapılan kontrollerde olguların çoğunda flöresein anjiyografide sızıntının durduğu görülmüştür. Ancak 4 haftalık takiplerde bazı olgularda koroid neovaskülarizasyonlarından sızıntı yeniden başlamış, 12 hafta içinde ise olguların %70-80'inde neovaskülarizasyonlarda tekrar sızdırma olmuştur. Tedaviyi takip eden erken dönemde neovaskülarizasyonda kapanma izlenmekle birlikte görme keskinliklerinde azalma olmamış, retina pigment epitelinde tespit edilebilir bir hasar gelişmemiştir. Oniki aylık takipler sonucunda olguların %20'sinde görme keskinliği iki ya da daha çok sıra, %56'sında ise bir sıra artmıştır. Olguların %24'ünde ise tedavi sonrası görme keskinliği iki veya daha çok sıra azalmıştır. Oniki aylık takiplerde hiç bir olguda ciddi görme kaybı gelişmemiştir. Santral görme alanının fonksiyonel olarak değerlendirilmesini sağlayan mikroperimetri ile olguların %80'inde mevcut görme alanı defektleri gerilemiş, %20'sinde ise sabit kalmıştır. Sekizer hafta aralarla yapılan tekrar tedaviler iyi tolere edilmiş ve 20 haftalık takiplerde olguların %30'unda görme keskinliğinde iki ya da daha fazla sıra artış sağlanmıştır.¹⁹

Tedaviyi takiben erken dönemde gelişen karakteristik koroid hipoflöresansının histopatolojik verilere dayanarak açıklamak mümkün değildir. Fotodinamik tedaviyi takiben kısa dönemde oluşan endotel hasarı vasküler bariyerin yıkılmasına neden olur. Bu dönemde henüz koroid neovaskülarizasyonunda kapanma başlamamıştır. Yıkılan vasküler bariyerin etkisi nedeniyle doku ödeminde artış olacaktır. Bu tedaviden birkaç gün sonra hastaların tanımladığı görme bulanıklığı ya da metamorfopsiyi açıklayacaktır. Ayrıca bazı olgularda erken dönemde oftalmoskopik muayene ile ödem artışı tespit edilebilir.

Yine optik koherens tomografi ile yapılan erken dönem değerlendirmelerinde tedaviden kısa bir süre sonra dahi tedavi uygulanan bölgede retina içi ve retina altı sıvıda artış olduğu gösterilmiştir. Fotodinamik tedaviden birkaç hafta sonra eksüsyondaki gerilemeyle birlikte hipoflöresan imaj kaybolur, koryokapillaris perfüzyonu artar ve vasküler bariyer fonksiyonları tekrar sağlanır. Fotodinamik tedavi sonrası çekilen anjiyografilerde neovasküler kanallar asla tamamiyle kaybolmaz, ancak bu kanallar involüsyona uğrar ve sızıntı kaybolur.¹⁹

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Miller JW, Gragoudas ES. History of photodynamic therapy for ocular disorders. In Photodynamic therapy of ocular diseases. Editors: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2004.
3. Tse D, Dutton J, Weingeist T, et al. Hematoporphyrin photoradiation therapy for intraocular and orbital malignant melanoma. Arch Ophthalmol 1984;102:833-838.
4. Sery T, Shields J, Augsburger J, et al. Photodynamic therapy of ocular cancer. Ophthalm Surg 1987;18:413-418.
5. Chamber R, Arnson D, Davidorf F, et al. Treatment of iris melanoma with dihematoporphyrin ether and an ophthalmic laser delivery system. Contemp Ophthalmol 1986;4:70-84.
6. Franken K, Van Delft J, Dubelman T, et al. Hematoporphyrin derivative photoradiation treatment of experimental malignant melanoma in the anterior chamber of the rabbit. Curr Eye Res 1985;4:641-654.
7. Schmidt-Erfurth U, Flotte T, Gragoudas ES, et al. Benzoporphyrin lipoprotein-mediated photodestruction of intraocular tumors. Exp Eye Res 1996;62:1-10.
8. Bruce RJ. Evaluation of hematoporphyrin photoradiation therapy to treat choroidal melanoma. Lasers Surg Med 1984;4:59-64.
9. Murphree A, Cote M, Gomer C. The evolution of photodynamic therapy techniques in the treatment of intraocular tumors. Photochem Photobiol 1987;46:919-923.
10. Favilla I, Barry W, Gosbell A, et al. Phototherapy of posterior uveal melanomas. Br J Ophthalmol 1991;75:718-721.
11. Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein derived benzoporphyrin. Ophthalmology 1994;101:89-99.
12. Hu L, Huh K, Gragoudas E, et al. Establishment of pigmented choroidal melanoma in a rabbit model. Retina 1994;14:264-269.
13. Ohnishi Y, Yamana Y, Minei M. Photoradiation therapy using argon laser and a hematoporphyrin derivative for retinoblastoma: a preliminary report. Jpn J Ophthalmol 1986;30:409-419.
14. Murphree A. Retinoblastoma. In: Ryan S, Ogden T, eds. Retina, vol 1. St Louis: CV Mosby, 1989:544.
15. Pallikaris I, Miltiades M, Iliaki O, et al. Effectiveness of corneal neovascularization photothrombosis using phthalocyanine and a diode laser (675 nm). Lasers Surg Med 1993;13:197-203.
16. Packer AJ, Tse DT, Gu X-Q, et al. Hematoporphyrin photoradiation therapy for iris neovascularization. A preliminary report. Arch Ophthalmol 1984;102:1193-1197.
17. Muller V, Ruokonen P, Schellenbeck M, et al. Treatment of rubeosis iridis with photodynamic therapy with verteporfin: a new therapeutic and prophylactic option for patients with the risk of neovascular glaucoma. Ophthalm Res 2003;35:60-64.
18. Thomas EL, Langhofer M. Closure of experimental subretinal neovascular vessels with dihematoporphyrin ether augmented argon green laser photocoagulation. Photochem Photobiol 1987;46:881-886.
19. 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.
20. Reinke MH, Canakis C, Husain D, et al. Verteporfin photodynamic therapy retreatment of normal retina and choroid in the cynomolgus monkey. Ophthalmology 1999;106:1915-1923.