



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

İNTRAOKÜLER TÜMÖRLERDE FOTODİNAMİK TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berkay Öner KARACA

Antalya, 2022



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

İNTRAOKÜLER TÜMÖRLERDE FOTODİNAMİK TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berkay Öner KARACA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif Betül Türkoğlu Şen

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca eğitimimde büyük emeği olan, tez çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım tez danışmanım, saygıdeğer hocam Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Elif Betül TÜRKÖĞLU ŞEN'e

Beraber çalıştığımız süre boyunca mesleki yeteneklerimi kazanmamda emekleri geçen çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. K. Cemil APAYDIN'a, Sayın Prof. Dr. Yusuf AKAR'a, Sayın Prof. Dr. Mustafa ÜNAL'a, Sayın Prof. Dr. A. Burak BİLGİN'e, Sayın Doç. Dr. Hatice Deniz İLHAN'a, Sayın Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Erkan DOĞAN'a ve Sayın Dr. Öğretim Üyesi Yusuf AYAZ'a ve Sayın Öğretim Üyesi Dr. Aslı ÇETİNKAYA YAPRAK'a

Birlikte çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire, tekniker, personel ve sekreterlerimize,

Bugünlere gelmemde maddi ve manevi her türlü desteği sağlayarak yanımda olan aileme ve sevgili eşim Servin KARACA'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Resimler Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Fotodinamik Tedavinin Tarihçesi	4
2.2. Fotodinamik Tedavide Kullanılan Işığa Duyarlı İlaçlar	5
2.2.1. Birinci Kuşak Işığa Duyarlı İlaçlar	5
2.2.2. İkinci Kuşak Işığa Duyarlı İlaçlar	5
2.3. Fotodinamik Tedavide Kullanılan Işık Kaynakları	8
2.4. Fotodinamik Tedavinin Uygulanması	8
2.5. Fotodinamik Tedavinin Oftalmolojideki Yeri	10
2.5.1. Fotodinamik Tedavi ile Oküler Neovaskülarizasyon Tedavisi	10
2.5.2. Fotodinamik Tedavi ile Oküler Tümör Tedavisi	15
2.6. İntraoküler Tümörler ve Fotodinamik Tedavinin Tümör Tedavindeki Yeri	15
2.6.1. Koroidal Hemanjiyom	15
2.6.2. Kapiller Hemanjiyom ve von Hippel-Lindau Hastalığı	16
2.6.3. Retinal Vazoproliferatif Tümörler	17
2.6.4. Koroidal Melanom	17
2.6.5. Koroidal Metastaz	18
2.6.6. Koroidal Osteom	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	37
7. ÖZET	38

8. ABSTRACT	40
9. KAYNAKLAR	42



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

FDT	Fotodinamik Tedavi
S0	Tekil
S1	Uyarılmış Tekil
T1	Uyarılmış Üçlü
HPV	Human Papilloma Virüs
TAP	Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy
KNV	Koroidal Neovaskülerizasyon
SSKR	Santral Seröz Koryoretinopati
HP	Hematoporfirin
HPD	Hematoporfirin Türevleri
DHE	Dihematoporfirin eterleri
SnET2	Tin Etil Etiopurpurin
nm	Nanometre
J	Joule
cm²	Santimetrekare
FDA	Food and Drug Administration
BPD-MA	Benzoporfirin derivativ monoasid
kDA	Kilodalton
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
FFA	Fundus Floresein Anjiyografi
RPE	Retina Pigment Epiteli
µm	mikrometre

mW	miliWatt
VİP	Verteporfin in Photodynamic Therapy
YBMD	Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu
EİDGK	En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
RAP	Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon
PED	Pigment Epitel Dekolmanı
PKV	Polipoidal Koroidal Vaskülopati
GK	Görme Keskinliği
SRS	Subretinal Sıvı
VHL	Von Hippel-Lindau
KMÖ	Kistoid Maküla Ödemi
mm	Milimetre
VPT	Vazoproliferatif Tümör
TTT	Transpupiller Termoterapi
OKT	Optik Kohorens Tomografi
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelial Growth Factor
GİB	Göz İçi Basıncı
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
D	Diyoptri
BSA	Body Surface Area
PPV	Pars Plana Vitrektomi
COMS	Colloborative Ocular Melanoma Study

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Olguların Demografik Özellikleri Ve Tedavi Öncesi Bulguları	26
2. Fotodinamik Tedavi Sonrası Bulgular	27



RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
1. Koroidal Melanom Olgusunda FDT Uygulaması	28
2. Koroidal Hemanjiyom Olgusunda FDT Uygulaması	29
2. Koroidal Osteom Olgusunda FDT Uygulaması	30



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fotodinamik tedavi (FDT), ışığa duyarlı bir kimyasal maddenin intravenöz yolla vücuda verildikten sonra, düşük enerjili bir ışık ile bu maddenin uyarılması ve çevre dokulara zarar vermeksizin hedef dokudaki vasküler komponentin oklüzyonunun sağlanması ile hedef dokunun tahrip edilmesi esasına dayanmaktadır.(1) Kullanılan molekülün özellikle hedef dokuda toplanması ve aktivasyon için gereken ışık enerjisinin lokalize edilebilmesi nedeniyle selektif bir tedavi özelliği taşımaktadır.

Fotodinamik tedavide ışığa duyarlı (fotosensitizer) maddenin vücuda verilmesi ve hedeflenen dokuda bu molekülün ışıkla uyarılmasını takiben bir dizi reaksiyon başlamaktadır. Işığa duyarlı ilaç ışık enerjisine 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 transfer ederek fotokimyasal reaksiyonu başlatır. Sonuçta ortaya çıkan süperoksit, hidroksil ve diğer serbest radikaller fotodinamik tedavideki doku tahribatını sağlar. (2-5) Fotodinamik tedavinin temelini oluşturan üç ana bileşen fotosensitizan bir madde, bu madeeyi aktifleştiren bir ışık ve ortamda bulunması gereken oksijen molekülüdür. Tek başlarına düşünüldüğünde herhangi bir doku hasarı yaratmayan bu bileşenler bir araya gelerek ortaya çıkardıkları serbest radikaller veya direk doku hasarı oluşturarak işlev göstermektedir. Birbirinden bağımsız bu üç bileşenin olması fotodinamik tedaviye hedef dokuya selektif olma özelliğini kazandırmaktadır. Bu özelliği sayesinde günümüzde tıp alanında birçok farklı branşta fotodinamik tedavi kendine yer bulmuştur.

Kardiyoloji alanında fotodinamik tedavi ile aterom plaklarının stabilizasyonunun sağlanması amacıyla (6,7) , üroloji alanında; prostat, mesane, idrar yolları kanserleri tedavisi, penisin in situ karsinomunun tedavisi amacıyla(8), diş hekimlerince periodontal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. (9) Diş ve kulak burun boğaz hekimlerince oral kanserler, oral

kavitedeki bakteriyel ve fungal enfeksiyonların tedavisinde, oral lezyonların malign transformasyona dönüşümünün incelenmesinde, oral liken planus ve oral lökoplaki tedavisinde kullanılmaktadır. (10)

Fotodinamik tedavinin en fazla kullanıldığı alanlardan biri de dermatolojidir. Dermatolojide aktinik keratoz, bazal hücreli kanser, Human Papilloma Virüs (HPV) ilişkili lezyonlar, morfea, liken sklerozis, akne vulgaris tedavisi ile birlikte kozmetik amaçlarla ciltte oluşturduğu rejenerasyon artışı ile kozmetoloji alanında da kullanılmaktadır. (11-13)

Mikrobiyoloji alanında antibiyotiğe dirençli bakteri ve mantarların tedavisinde (14-16), su sterilizasyonu amacıyla (17,18), yüzeylerin ve malzemelerin dezenfeksiyonu ve sterilizasyonunun yapılması amacıyla (19,20) kullanılmaktadır.

Fotodinamik tedavinin oftalmoloji açısından kullanımı ve tedavide kendine yer bulmaya başlaması Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) çalışması sonucunda klasik tipte koroidal neovaskülarizasyonu (KNV) olan olgulardan Verteporfin ile fotodinamik tedavi uygulanan grubun plaseboya göre anlamlı olarak görsel sonucun iyi saptanması ile olmuştur.(3-5) Bu çalışmadan sonra oftalmologlar fotodinamik tedavinin yaş tip maküla dejenerasyonu ile birlikte patolojik miyopi, anjioid çizgilenme, oküler histoplazmozise sekonder KNV tedavisi ve idiyopatik KNV tedavisinde kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. (21) Subretinal sıvı birikimi ve seröz retina dekolmanına neden olabilen akut ve kronik santral seröz koryoretinopatide (SSKR) koroid kaynaklı sızıntının önlenmesi ve SSKR sonrası gelişebilecek olan KNV tedavisinde fotodinamik tedavi kullanılmaktadır.(22) Oküler onkoloji alanında ise koroidal melanom, koroidal hemanjiyom, koroidal osteom, vazoproliferatif tümör, koroidal metastazların tedavisinde fotodinamik tedavinin kullanıldığı bildirilmiştir.(23) Fotodinamik tedavide hedef dokunun spesifik olarak belirlenmesi ve tedavinin sağlam hücrelere zarar vermemesi temel tedavi prensibini oluşturmaktadır. Oküler hastalıkların tedavisinde fotodinamik tedavinin hedefe yönelik doku tahribatı yapması nedeniyle oftalmolojik kullanımda bazı hatalıkların tedavisinde kendisine önemli yer edinmiştir.

Bu tez çalışmasının amacı farklı tipte intraoküler tümörlerde Verteporfin kullanılarak uygulanan Fotodinamik Tedavi'nin sonuçlarını ve yan etki profilini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Fotodinamik Tedavinin Tarihçesi

Işık, antik çağlardan beri birçok fiziksel ve zihinsel hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Eski uygarlıklar güneşe taparlardı ve onun birçok hastalığı iyileştirme gücüne sahip, sağlık getiren bir tanrı olduğuna inanırlardı. Güneş ışığının terapötik bir ajan olarak kullanılmasına, 3000 yıl önce Mısır ve Yunanistan gibi eski uygarlıklarda başlandı. Güneş ışığı ile yapılan tedaviye ise helioterapi adı verilirdi. Bu ismi ilk olarak milattan önce 2. Yüzyılda Hipokrat kullanmıştır. Hipokrat güneş ışığının faydalı ve iyileştirme gücü olduğunu ileri sürmüştür. (24) Yunan ve Mısır medeniyetlerinden sonra Çin, Hint ve Arap medeniyetleri de ışığı tedavide kullanmışlardır. (24) Fototerapi 1800'lü yılların sonlarında modern anlamda tıp literatürüne Arnold Rikli tarafından dahil edilmiştir. Rikli, 19. yüzyılda kronik hastalıklar ve fonksiyonel bozukluklar için güneş ışığını bir tedavi olarak tanıtan ilk kişidir. (24)

Fotodinamik tedavinin temelini oluşturan ışık ile aktive olan bir boya maddesini ilk olarak 1898'de Oscar Raab tanımlamıştır. Işık ve boyaların bitkiler üzerindeki etkilerini araştıran Raab akridin boyasının güneş enerjisi ile aktif bir kimyasal enerjiye dönüşerek bitkileri öldürdüğünü bulmuş ve Fotodinamik Tedavi(FDT) fikri ortaya çıkmıştır. (25) von Tappeiner ve Jodlbauer 1904'te oksijen varlığının fotosensitizasyon için bir zorunluluk olduğunu bildirmiştir. (26)

Hematoporfirinin (HP) keşfi ve geliştirilmesi, FDT'nin ilerlemesindeki en önemli olay olarak kabul edilir. HP ilk olarak 1841'de Scherer tarafından saf olmayan bir biçimde üretildi. (27) Friedrich Meyer Betz, 1912'de HP'nin fototoksik etkilerini inceleyen ilk kişiydi. (27) 1942'de, tümörlerde enjekte edilen porfirin birikimini ilk inceleyenler Auler ve Banzer'di; tümör taşıyan sıçanlara enjekte edilen HP'in primer ve metastatik tümörlerin yanı sıra lenf düğümlerinde biriktiğini göstermiştir. (27)

FDT'nin modern çağı, 1960 yılında Schwartz ve Lipson'un çalışmaları ile başlatılmıştır. Schwartz; HP'nin kendisinin zayıf tümör lokalizasyon özelliklerine sahip olduğunu ve "daha sonra Hemetoporfirin Türevleri (HPD) olarak

adlandırılan" diğer bileşenlere kıyasla zayıf bir fototoksik ajan olduğunu buldu. (27) 1966'da Lipson ve ark. HPD'nin büyük, ülseratif, tekrarlayan meme karsinomu olan bir hastada kanseri tedavi etmek için ilk kullanımını bildirdi. Hasta, tekrarlayan birkaç HPD enjeksiyonu ile ksenon ark lambasının ışığına maruz bırakılarak tedavi edildi. (28) Daha sonra birçok farklı merkezde daha etkili, daha az yan etki profiline sahip ve neovasküler dokuya daha fazla afinite gösteren moleküllerin geliştirilmesiyle tedavi farklı bir boyut kazanmıştır. Geliştirilen moleküller özelliklerine göre sınıflanmıştır.

2.2 Fotodinamik Tedavi Kullanılan Işığa Duyarlı İlaçlar

2.2.1 Birinci Kuşak Işığa Duyarlı İlaçlar

FDT ile yapılan ilk çalışmalarda birinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların ilk örneği olan **hematoporfirin türevi (HPD)** kullanılmıştır. Daha sonra HPD'nin kısmen saflaştırılmış bir komponenti olan **porfimer sodyum (dihematoporfirin eterleri-DHE)** FDT amaçlı kullanılmıştır. HPD' ye göre daha az deri reaksiyonu gösterir ve daha güçlü bir etkiye sahiptir. Porfimer sodyum 630 nm dalga boyunda ancak sınırlı bir doku penetrasyonu sağlar. Birinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların, 600 nm üzerindeki dalga boylarında ışık emiliminin zayıf olması, doku penetrasyonlarının düşük olması, plazmadan temizlenme sürelerinin uzun olması ve deride ışığa duyarlılık artışının uzaması nedeniyle oküler kullanımı sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletleri 'nde özofagus ve akciğer kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. (29,30)

2.2.2 İkinci Kuşak Işığa Duyarlı İlaçlar

Bu kuşaktaki ilaçlar birinci kuşaktaki ilaçlara göre daha düşük yarılanma 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 FDT sağlamak amacıyla üretilmeye başlanmıştır.

Tin Etil Etiopurpurin (SnET2, Purlitin): Lipofilik yapıya sahip olan SnET2, 664 nm dalga boyunda etkinliği olan, deneysel Koroidal Neovaskülarizasyon(KNV)'da kullanılmış fototoksik özeliği düşük ikinci kuşak ışığa duyarlı bir ilaçtır. Deneysel çalışmalarda güçlü damar tıkayıcı özelliğinin olduğu ve retina damarlarında tromboz yapabildiği gösterilmiştir. Tavşanlarda ilacın verilmesinden 15-45 dakika sonra, 5-20 J/cm² ışık dozunda FDT uygulanmasıyla koryokapillariste oklüzyon sağlandığı bildirilmiştir. Başarılı prelinik çalışmalar üzerine KNV vakalarındaki etkinliği araştırılmak üzere prospektif faz I/II klinik çalışmaları başlatılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kısmen düzelme sağlanmıştır, ancak ilacın uzun süreli deri retansiyonu nedeniyle tedavi sonrasında hastanın haftalarca ışık maruziyeti engellenmelidir. (29,31)

Lutetium Teksafirin (Lutex): Lutex, sentetik, suda çözünen, çok zincirli bir yapısı olan, merkezinde metalik bir iyon (lutetium) bulunduran ve 732 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon gösteren bir ilaçtır. Hidrofilik yapısından dolayı kolayca intravenöz yolla verilebilir, deriden hızlı atıldığı için deri reaksiyonlarına neden olmaz. Maymun deneylerinde 2 mg/kg ilaç dozu ve 50-100 J/cm² ışık ile 732 nm dalga boyunda KNV'de gerileme sağladığı gösterilmiştir. Ciltte kızarıklık, gözde rahatsızlık hissi, parestezi ve geçici retina hasarı rastlanan komplikasyonlardır. (29,32)

ATX-S 10 (Na): ATX-S 10, hidrofilik yapıda ikinci kuşak ışığa duyarlı bir ilaçtır. ATX-S 10, (Na) molekülünün cis izomeri olup 670 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon özelliğine sahiptir. Dokudan kolayca atıldığı için genellikle cilt reaksiyonlarına neden olmaz. Maymun deneylerinde KNV'de seçici tıkanma sağladıkları gösterilmiştir. (29,33)

Mono-L-Aspartil Klorin e6: Mono-L-Aspartil Klorin e6, klorin türevi ikinci kuşak ışığa duyarlı bir ilaçtır. 664 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon yeteneğine sahip deneysel şartlarda KNV'de gerileme sağlayan bir ilaçtır. Yapılan çalışmalar primer fotodinamik etkisini uyarılmış oksijen ile sağladığını ve hematoporfirin derivesine (verteporfin) göre 2,3 kat fazla uyarılmış oksijen ürettiğini göstermişlerdir. İlacın etkinlik dozunun belirlenmesi için yapılan çalışmalarda pigmentli tavşanlara ve maymunlara verildikten 5-15 dakika sonra

664 nm dalga boyunda ışın 1-10 saniye süresince uygulandığında minimal retinal hasar ile koroidal damarların oklüzyonu için etkili enerji dozu, 2 mg/kg dozunda ilaç verilen hayvanlarda 2,3-7,5 J/cm² ve 10 mg/kg ilaç verilen hayvanlarda ise 0,46-0,75 J/cm² aralığında bulunmuştur. (29,34)

Verteporfin (Visudyne® ; Novartis International AG, Basel, Switzerland), fotosensitizan maddeler içinde FDA (*Food and Drug Administration*) onayı almış olan tek ilaçtır. Verteporfin (benzoporfirin derivativ monoasid, BPD-MA, Visudyne®), porfirin türevi ikinci kuşak ışığa duyarlı bir ilaçtır. Verteporfin iki regioizomerin 1:1 oranlarında birleşiminden oluşan bir moleküldür. Moleküler formülü C₄₁H₄₂N₄O₈, molekül ağırlığı 718,81 Kda dır. Lipofilik özellik taşıdıkları için kandaki çözünürlüğünü artırmak amacıyla lipid tabanlı olarak formüle edilmiştir. (29,35)

Verteporfin, birkaç zirvesi olan uzun absorpsiyon dalga boyuna sahiptir. Melanin, kan ve fibrotik dokulara penetre olabilen 689 nm dalga boyunda (kırmızı ışık) ışığı etkili bir şekilde absorbe eder. Bu dalga boyu özellikle retinada doku hasarı yapmayan bir dalga boyudur. Verteporfinin en kuvvetli absorpsiyon zirvesi 400 nm dalga boyu (mavi ışık) civarındadır. Ancak bu dalga boyunda oksihemoglobin de absorpsiyon zirvesine sahip olduğu için bu dalga boyu klinik amaçlı kullanılamaz. Verteporfin kullanılarak yapılan FDT için en uygun ışık kaynağı 689±3 nm dalga boyu yayabilen nontermal diod lazerdir. (29,36)

Verteporfin, lipofilik yapıya sahip bir moleküldür. Kan dolaşımında verteporfin düşük dansiteli lipoproteinlere (LDL) bağlanarak bir kompleks oluşturur. LDL-verteporfin kompleksi hücre yüzeyindeki LDL reseptörleri aracılığıyla ya da endositoz yoluyla hücre içine alınır. Hızlı çoğalan endotel hücrelerinde LDL reseptör üretiminde artış olduğu bilinmektedir ve bu sebeple neovasküler dokuda selektif etki gösteren Verteporfin özellikle hızlı çoğalan endotel hücrelerinde birikir ve bu durum çevredeki sağlıklı dokuya zarar vermemesini sağlamaktadır. (29,36)

İlaç endotel hücre yüzey reseptörlerine bir kez bağlanınca hücre içine alınır. Hedef dokuya nontermal lazer uygulanması da verteporfinin uyarılmasına neden

olur. Uyarılan verteporfin direkt olarak reaktif serbest radikaller oluşturarak veya indirekt olarak enerjisini O_2 molekülüne vererek fotokimyasal reaksiyonları başlatır. Her iki fotokimyasal reaksiyon dizisi aynı anda gerçekleşir ve aynı anda sitotoksositeye yol açabilir. Serbest radikal ara ürünleri hücre zarındaki lipidler ile etkileşime girerek, oksijen ürünleri ise hücre yapılarını hasara uğratarak hücre harabiyetine sebep olur. (29,36)

Verteporfin'in KNV tedavisinde tercih edilmesinin nedeni ilacın yarılanma ömrünün 5-6 saat gibi kısa olması ve vücuttan tamamen atılmasının yaklaşık olarak 24 saat içinde sonlanmasıdır ve ilacın hemen tamamı karaciğerde yıkılmaktadır. Ayrıca verteporfin ile uygulanan FDT sonrası görülen yan etkiler de kabul edilir boyuttadır. İlacın fotosensitizan etkisi nedeniyle 24 saatlik ışıktan koruyucu önlemlerinin alınması, verteporfine bağlı fotosensitivite reaksiyonların gelişmesini büyük ölçüde engellemektedir. (29,36)

2.3 Fotodinamik Tedavi Kullanılan Işık Kaynakları

Her ışığa fotosensitif maddenin kendi absorpsiyon spektrumu vardır. Bir ışık kaynağının penetrasyon derinliği, görünür ve kızılötesi spektral bölgelerdeki dalga boyları ile artar. (37)

FDT'de spot büyüklüğü ne kadar büyük olursa olsun ışın dağılımı her yerde düzenli olmalıdır. Farklı lazerler kullanılabilmekle birlikte, küçük, taşınabilir, güvenli ve maliyetlerinin daha ucuz olması sebebiyle diod lazerler tercih edilmektedir.

2.4 Fotodinamik Tedavinin Uygulanması

FDT iki basamaklı bir işlemdir. Birinci basamak verteporfinin intravenöz infüzyon şeklinde verilmesidir. İkinci basamak non-termal lazer ışığını uygulanmasıdır. Non-termal lazer denilmesinin sebebi ise maksimum ısı artışının yaklaşık olarak $2^{\circ}C$ olmasıdır. (29)

Verteporfinin Hazırlanması: Verteporfin (Visudyne®), tek kullanımlık, steril, lipid bazlı, liyofilize yeşil toz halinde 15 mg'lık flakonlar şeklindedir. Oda sıcaklığında $20-25^{\circ}C$ arasında saklanmalıdır ve ışıktan korunmalıdır. Verteporfin flakonu içine 7 ml distile su eklenmeli ve verteporfin tozu çözülene kadar yavaşça

çalkalanmalıdır. Sulandırılmış ilaç ışıktan korunmalı ve 4 saat içinde kullanılmalıdır. Verteporfin serum fizyolojikte çöktüğünden sulandırmak için serum fizyolojik kullanılmamalıdır. Sulandırılmış Verteporfin, boy ve vücut ağırlığı nomogramlarına bakılarak belirlenen vücut yüzey alanına göre verteporfin dozu 6 mg/m² olacak şekilde % 5'lik dekstroz sulandırılır. Toplam hacim 30 ml yapılır. (29)

Verteporfin İnfüzyonu: Hazırlanan 30 ml'lik solusyon, infüzyon hızı 3 ml olacak şekilde toplam 10 dakikada intravenöz olarak verilir. İnfüzyona başlamadan önce intravenöz yolun açık olduğundan emin olunmalıdır. Antekübital ven gibi büyük venler tercih edilmelidir. El sırtındaki küçük venlerden kaçınılmalıdır. Verteporfinin damar dışına çıkması enjeksiyon alanında ağrı, şişlik, renk değişikliği ve enflamasyona sebep olabilir. Bu durumda infüzyon hemen durdurulmalıdır. Enjeksiyon alanına soğuk kompres veya buz uygulanmalı ve intravenöz yol değiştirilmelidir. İntravenöz yol değiştirildikten sonra infüzyona tekrar başlanır ve lazer ikinci infüzyon başlangıcından 15 dakika sonra uygulanır. İntravenöz yol bulunamıyorsa hasta 24 saat içinde olmamak şartıyla tekrar tedaviye çağrılır. (29)

Lazer Uygulaması: Lazer ışığının spot büyüklüğünü belirlemek için ilk önce fundus kamerayla elde edilen Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) üzerinde lezyonun en büyük doğrusal çapı belirlenir. Kan, Retina pigment epiteli (RPE)'nin seröz ayrılması tüm lezyona dahil edilir. Doğrusal çap kullanılan kamera sisteminin büyütmesi bilinmiyor ise optik disk çapı kullanılarak hesaplama yapılır. Lezyon etrafında 500 µm'lik fazladan bir tedavi sınırı bulunmasını sağlamak için en uzun doğrusal çap boyutuna 1000 µm eklenerek spot büyüklüğü belirlenir. Tedavi sırasında fundus, fundus kontakt lensi ile görüntülenir. Her kontakt lensin büyütme gücü farklı olduğu için spot büyüklüğü buna göre ayarlanır. 689 nm dalga boyundaki diod lazer 600 mW/cm² güçte 50 J/cm² dozda 83 sn uygulanır. Tedavi sırasında fundusta görünebilir değişiklik olmaz. Aynı infüzyon ile iki göz tedavi edilecekse bir göz bittikten sonra aynı parametrelerle diğer göze geçilir. İkinci göze lazer uygulaması infüzyon başlamasından sonra 20 dakika içinde olmalıdır. (29,38)

2.5 Fotodinamik Tedavinin Oftalmolojideki Yeri

Fotodinamik tedavi spesifik dalga boyuna sahip ışık maruziyeti ile 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. Işığa duyarlı maddenin aktivasyonu ile ortaya çıkan oksijen radikalleri doğrudan apoptozisi tetikleyerek veya dolaylı olarak o bölgedeki kapiller dolaşımın bozulmasına neden olarak hedef dokuda etkisini gösterir. Bu iki etki mekanizmasına dayanarak oftalmolojide kullanımı temel olarak iki ana gruba ayrılabilir.

Doğrudan doku hasarı etkisi ile oküler tümörlerin tedavisinde, istenmeyen yeni damar oluşumunu önleme özelliği ile de neovaskülarizasyonla karakterize hastalıkların tedavisinde kullanılabilir.

2.5.1 Fotodinamik Tedavi ile Oküler Neovaskülarizasyon Tedavisi

Korneal Neovaskülarizasyon Tedavisi

Patolojik kornea neovaskülarizasyonu önemli bir görme bozukluğu nedenidir. İlk olarak Pallikaris ve ark. fitalosiyan kullanarak deneysel kornea neovaskülarizasyonunu tedavi etmeye çalışmış, ancak uygulama sonrası ilk birkaç gün damarlarda gerileme izlenirken, daha sonraki takiplerde bazı büyük çaplı neovasküler damarlarda nüks izlemişlerdir. (39)

Bir başka çalışmada Tin Etil Etiopurpurin (SnET2, Purlitin)'in deneysel fare modeli üzerinde oluşturulan korneal neovaskülarizasyonlara 664 nm diode lazer uygulanması ile aktiveleştirilerek etkisi gözlenmiş ve Fotodinamik Tedavi'nin, minimum yan etkiler ve iyi klinik sonuçlar ile fare modelinde kornea neovaskülarizasyonunun uzun süreli (> 28 gün) tıkanmasını sağlamada güvenli ve etkili bir yöntem olabileceğini bildirmişlerdir. (40)

Kyung-Chul Yoon ve ark. tavşan modelinde geliştirdikleri korneal neovaskülarizasyonlu gözlerde bir hafta ara ile uyguladıkları bir veya iki doz Vertaporfin tedavisi ile kontrol grubuna kıyasla birinci ve ikinci hafta sonunda korneal neovaskülarizasyonun anlamlı olarak gerilediğini ve bu gözlerde belirgin bir yan etki gözlenmediğini bildirmiştir. (41)

Okuler yüzey problemleri olan yedi hastanın yedi gözünün dahil edildiği prospektif bir çalışmada hastalar randomize edilerek üç ana gruba ayrılmış ve bu gruplardan ilki sadece 10 mg (0.4 mL) tek doz subkonjonktival bevacizumab enjeksiyonu ile , ikinci gruptaki hastalar neovaskülarize alana verteporfin (6 mg/m²) ile fotodinamik tedavi uygulanarak, üçüncü gruba ise subkonjonktival bevacizumab enjeksiyonu ve 7 gün sonra fotodinamik tedavi uygulanarak takip edilmiş ve bu tedavilerin sonuçları karşılaştırılmış. Korneal neovaskülarizasyon yüzey alanı 1.grupta (subkonjonktival bevacizumab enjeksiyonu) %34.05±8.28, 2.grupta (verteporfin ile fotodinamik tedavi) %42.06±28.36 ve 3.grupta (kombine subkonjonktival bevacizumab enjeksiyonu ve fotodinamik tedavi) %51.67±18.93 azalmıştır. Her üç grupta da belirgin bir yan etki izlenmemiştir. (42)

Literatürdeki mevcut çalışmalar ışığında Fotodinamik Tedavi'nin korneal vaskülarizasyonlarda kullanımı deneysel çalışmalar ile devam etmektedir.

İris Neovaskülarizasyon Tedavisi

Fotodinamik Tedavi'nin korneal neovaskülarizasyonlardaki kullanımına benzer olarak iris neovaskülarizasyonlarındaki kullanımı da koroidal neovaskülarizasyonlardaki kullanımı kadar yaygın değildir. Literatürde deneysel çalışmalar ile yer almaktadır.

Husain ve ark. retinal ven dal okluzyonu sonrası iris neovaskülarizasyonu geliştirdikleri maymun modeli üzerinde yaptıkları çalışmada Vertaporfin enjeksiyonu sonrası uygulanan 689 nm diod lazer tedavisi ile 3 ile 9 gün arasında iris neovaskülarizasyonunda gerileme olduğunu bildirmiştir. (43)

Neovasküler glokomu olan 4 hastalık bir başka deneysel çalışmada Vertaporfin sonrası uygulanan Fotodinamik Tedavi ile bir hafta içerisinde açıda yeni damar oluşumunun belirgin olarak gerilediği ve göz içi basıncı değerlerinde gözle görülür bir düşüş saptandığı bildirilmiştir. (44)

Koroid Neovaskülarizasyon (KNV) Tedavisi

Fotodinamik tedavinin günümüzde oftalmolojide kullanıma girmesini sağlayan ve kullanım şeklini tanımlayan iki ana çalışma mevcuttur. Bunlar çift kör, randomizde kontrollü ,çok merkezli yapılan TAP (Treatment of Age-Related

Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) (3-5) ve VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy) (45,46) çalışmalarıdır.

TAP çalışmasında Fundus Floresein Anjiyografi (FA)'de yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) nedeniyle klasik tipte KNV'si olan En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği(EİDGK) Snellen eşeline göre 20/40 ve 20/200 arasında olan ve lezyon boyutu 5,400 µm 'den küçük olan hastalar dahil edilmiştir. (3) Hastalar plasebo veya Verteporfin ile tedavi edilmiş üç aylık aralar ile iki yıl takip edilmiştir. Gözlemciler tekrarlayan sızıntı veya FA'da yeni KNV görülmesi halinde tekrar tedavi kararı almıştır. 22 merkezde 609 hastanın dahil edildiği çalışmanın 2 yıllık sonuçlarında görsel stabilizasyon (harf kaybı<15) olanların oranı Verteporfin ile tedavi edilen grupta (%53), plasebo alan gruptan(%38) anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır.(p <0.001) Hastalar ilk yıl ortalama 3,5 tedavi alırken 2 yılın sonunda toplam tedavi sayısı 5 olarak hesaplanmıştır. Görme keskinliği, FA bulguları ve kontrast sensivitesi 1. ve 2. yıl sonunda tüm alt gruplarda Verteporfin ile tedavi alan grupta plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha iyi olarak saptanmıştır. (3-5)

VIP çalışması; çok merkezli, randomize kontrollü, çift kör olarak 2 farklı kol olacak şekilde planlanmıştır. Birinci kolda patolojik miyopiye sekonder KNV, ikinci kolda YBMD'ye sekonder gizli KNV yer almaktadır. (45,46)

İki yıllık takip sonucunda patolojik miyopi kolunda , 8 ve üzeri harf kaybı oranının Verteporfin ile tedavi alan grupta %36, plasebo grubunda %51 oranında olduğu saptanmıştır.(p=0.11) Başlangıç görme keskinliği ile 2 yılın sonundaki görme keskinlikleri karşılaştırıldığında 5 ve üzeri harf kazanımı olanların oranı FDT alan grupta %40 olarak saptanırken; plasebo grubunda %13 olarak saptanmıştır. 15 ve üzeri harf kazanımları karşılaştırıldığında FDT alan grupta bu oran %12 iken plasebo grubunda %0 olarak bulunmuştur. (45,46)

Çalışmanın diğer kolunda YBMD'de görülen klasik KNV yerine gizli KNV hastaları incelenmiştir. Görme keskinlikleri karşılaştırıldığında ilk yılın sonunda iki grupta anlamlı fark saptanmasa da ikinci yılın sonunda ortalama görme keskinlikleri kıyaslandığında minimal ancak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Bu

süre sonunda görsel stabilizasyonun Verteporfin grubunda(%45), plasebo grubuna göre (%32) daha iyi olduğu saptanmıştır.(p=0.032) (45,46)

Bu iki ana çalışmanın ardından yapılan diğer çalışmalarda tedavi parametreleri yer yer farklılık gösterse de temelde bu çalışmalardaki standart parametreler kullanılmıştır.

Boscia ve ark. neovasküler YBMD ile takipli Retinal Anjiyomatöz Proliferasyon(RAP) ve Pigment Epitel Dekolmanı (PED) görülen 13 gözde FDT sonuçlarını yayınlamıştır. Çalışma sonucunda ortalama 13,5 ay takip ettikleri olgulardan 3 tanesinde PED'in gerilediği ve RAP'te okluzyon görüldüğünü bildirmiştir. (47)

Lee ve ark. Polipoidal Koroidal Vaskülopati(PKV) ile takipli 9 göze FDT uygulamış ve tedavi alan 9 gözden 7'sinde poliplerde obliterasyon izlendiğini bildirmiştir.8 gözde görme keskinliğinin arttığını ve stabil olduğunu, 4 gözde devam eden sızıntı nedeniyle ek FDT uygulandığını belirtmiştir. Hiçbir hastada PKV reaktivasyonu görülmemiştir. Görme keskinliği (GK) düşüşü izlenen 1 hastada ise FDT sonrası 1. haftada subretinal hemoraji gelişmiş daha sonra diskiform skar ile iyileşmiştir. (48)

Hussain ve ark. PKV tanısı alan ve FDT uygulanan 9 hastanın sonuçlarını retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında; 12-16 aylık takip sonucunda GK düzeylerinin 4 hastada (%44,4) 1 sıra artarken; 5 hastada ise (%55,6) GK stabil seyrettiğini bildirmiştir. (49)

Chan ve ark. PKV tanısı alan ve FDT uygulanan 22 gözü inceledikleri prospektif çalışmalarında; 1 yıllık takip sonucunda 21 gözde(%95) GK düzeyinin arttığını veya stabil seyrettiğini, ortalama EİDGK düzeylerinin ise başlangıca göre 1,3 sıra arttığını bildirmiştir.1 hastada ise ciddi subretinal hemoraji nedeniyle GK düzeylerinde düşüş saptanmıştır. (50)

Silva ve ark. ise PKV tanısı ile takipli ardışık 40 hastada FDT uygulamış ve 1 yıllık takip süresini tamamlayan 21 hastadan 12'sinde GK düzeylerinin arttığını,5 hastada GK düzeyinin değişmediğini, 4 hastada ise GK düzeyinin düştüğünü bildirmiştir. (51)

KNV birçok sebebe bağılı gelişebileceğı gibi bazen herhangi bir nedene bağılı olmaksızın, herhangi bir drusen ve pigment epitel değışikliğı görölmeden de izlenebilir. Bu duruma 'İdiopatik KNV' adı verilir. Spaide ve ark. 55 yaşı ve daha genç yaşıtan oluşıan 8 hastada görölün subfoveal idiopatik KNV'lere yönelik FDT uygulamışı ve sonuçlarını retrospektif olarak yayınlamışıdır. Çalışmada ortalama 13,5 ay takip sonucunda 5 hastada (%62,5) GK düzeyinin arttığını, 1 hastada (%12,5) değışmediğini, 2 hastada (%25) ise GK düzeyinin düştüğünü bildirmişlerdir. (52)

Anjioid çizgilenme; zayıflamışı Bruch Membranı'ndaki kırılmalardan kaynaklanan optik diskten başlayarak retina altında seyreden düzensiz çizgilenmelerdir. Asemptomatik olabileceğı gibi KNV oluşumu ile birlikte GK düşüşüne neden olabilir. Bazı araştırmacılar FDT'nin Anjioid çizgilenmeye sekonder gelişen KNV tedavisinde faydalı olabileceğini düşünmüştür. Jun Mok Lee ve ark. Anjioid çizgileri olan ve KNV gelişen 6 gözün FDT sonrası sonuçlarını retrospektif olarak değılendirdikleri çalışmalarında 1 hastada GK artışı saptarken tedavi öncesinde 20/100 olan ortalama GK düzeyinin ortalama 20 aylık takip sonucunda tedavi sonrasında 20/320 olduğunu bildirmiştir. (53)

Karaçorlu ve ark. 8 hastanın 8 gözünü dahil ettikleri Anjioid çizgilenmesi olan hastaların tedavi sonuçlarını izledikleri prospektif çalışma sonucunda standart FDT protokolü uyguladıkları hastalarında ortalama 8 ay takip sonucunda ortalama GK düzeylerinde 1.37 sıra harf kazanımı olduğunu, 2(%25) hastada GK artışı saptanmadığını, 3 hastada(%37,5) kontrol FA' da herhangi bir sızıntı gözlenmediğini, 3 hastada(%37,5) ise minimal sızıntı izlendiğini bildirmiştir. (54)

Yapılan bu çalışmalarda umut verici sonuçlar alınsa da daha sonra yapılan çalışmalarda Ladas ve ark. anjioid çizgilenmeye sekonder KNV tedavisinde FDT etkisini araştırdıkları 24 gözün dahil edildiğı çalışmalarında 12 - 42 ay takip sonucunda 21 gözde(%87,5) EİDGK değıerinin düştüğünü, 2 hastada(%8,3) stabil olduğunu, 1 hastada(%4,2) ise EİDGK değıerinin arttığını bildirmiştir. (55) Ladas ve ark. çalışmalarına benzer olarak literatürde Anjioid çizgilenmeye sekonder gelişen KNV tedavisinde FDT'nin istenilen sonuçları göstermediğı çalışmalar mevcuttur. (56,57)

Santral Seröz Koryoretinopati(SSKR) kesin nedeni tam olarak bilinmese de dış retinal katları besleyen koroid damarlarındaki basınç ve geçirgenlik artışına bağlı Retina Pigment Epiteli(RPE) düzeyinde hasar oluşur. RPE hasarına bağlı subretinal sıvı(SRS) birikimi görülmesi tipiktir. Akut SSKR’de genellikle eksüdatif makula dekolmanının spontan olarak gerilemesi ve iyi GK düzeyleri görülürken hastalığın kronik hale gelmesi ile kalıcı makula hasarı meydana gelir. Hem SSKR hem de SSKR’ye sekonder gelişen KNV tedavisi amacıyla FDT kullanımını bildiren çalışmalar mevcuttur.(58,59)

2.5.2 Fotodinamik Tedavi ile Oküler Tümör Tedavisi

Fotodinamik Tedavi’nin kullanımının yaygınlaşması ve Verteporifin’in FDA onayı almasından sonra artan bir hızla oftalmolojide kullanımı yaygınlaşmıştır. Özellikle TAP ve VIP çalışmaları ile YBMD tedavisi üzerindeki etkileri ve tedavi protokollerinin tanımlanmasından sonra FDT’nin intraokuler tümörlerde kullanılabileceği düşünülmüştür.

2.6 İntraokuler Tümörler Ve Fotodinamik Tedavinin Tümörlerin Tedavisindeki Yeri

2.6.1 Koroidal Hemanjiyom

Koroidal Hemanjiyom sıklıkla arka kutupta kubbe şeklinde kırmızı-turuncu renkli solid kitle görünümü ile karakterize benign vasküler hamartomlardır. Yirmi yaş altındaki hastalarda görme keskinliği daha düşük olduğu ve daha posterior yerleşimli oldukları bildirilmiştir. (60)

Aseptomatik olgularda izlem yeterli olur. Görme keskinliğini azaltan foveal ve jukstafoveal yerleşimli tümörler, kistoid makula ödemi veya subretinal sıvı oluşumuna neden tümörler ise tedavi gerektirmektedir. Tedavide kullanılabilecek olan radyoterapi, fotokoagülasyon ve termoterapi retinal skar oluşumu riski nedeniyle araştırmacıları yeni tedavi arayışına yöneltmiştir. İlk olarak Barbazetto ve Schmidt-Erfurth 2 olguda FDT ‘nin faydalı olabileceğini bildirmiştir. (61) Shields ve ark. 458 olguluk koroidal hemanjiyom serilerinde FDT alan grubun ortalama görme keskinliğinin 20/63, diğer tedavi modaliteleri ile tedavi alan grubun ortalama görme keskinliği düzeyinin ise 20/400 olduğunu bildirmiştir. (62) İzole

koroidal hemanjiyom genellikle sistemik hastalıklara eşlik etmez ancak diffüz koroidal hemanjiyom Sturge-Weber Sendromu ile ilişkili olabilmektedir. Huiskamp ve ark. diffüz koroidal hemanjiyom ve buna bağlı gelişen eksüdatif retina dekolmanı olan 12 yaşındaki hastaya genel anestezi altında FDT uygulamış ve 5 aylık takip sonucunda görme keskinliğinin 20/400'den 20/50 'ye yükseldiğini, subretinal sıvının tamamen gerilediğini bildirmiştir. (63)

2.6.2 Kapiller Hemanjiyom ve von Hippel-Lindau Hastalığı

Von Hippel-Lindau (VHL) birden fazla sistemi ilgilendiren , malign ve benign tümörler ve kistlerin olduğu ailevi kanser hastalığıdır. Beyin, spinal kord ve retinada hemanjiyoblastomlar , renal kistler, berrak hücreli renal kanser, feokromasitoma görülebilmektedir. %70 kadarına, ortalama 25 yaş civarında saptanan retinal hemanjiyoblastomlarla tanı konulabilmektedir. (64)

Retinal kapiller hemanjiomlar, önemli derecede görme kaybına neden olan intraretinal, subretinal sızıntı ve makuler eksüdasyon ile birlikte ilerleyici seröz retina dekolmanı ile karakterize olur. Retinal kapiller hemanjiyom tanısında en iyi yöntem Fundus Floresein Anjiyografidir. Tedavi başarı şansı lezyonun büyüklüğü, yerleşimi, retina dekolmanı varlığı, eksüdasyon miktarı gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Atebara ve ark. seröz retina dekolmanı, kistoid makula ödemi ile birliktelik gösteren kapiller hemanjiyom olgusunda 3 doz FDT protokolü ile başlangıç Görme keskinliğinin 20/200 düzeyinden 20/80 düzeyine yükseldiğini bildirmiştir. (65)

Costa ve ark. retinal kapiller hemanjiyom olgularında indosiyanin yeşili anjiyografi aracılığı ile fototromboz uygulamış ve sonuçta görme keskinliğinin artması yanı sıra anjiyografik görüntülerde tümör perfüzyonunun azaldığını göstermiştir. (66)

Literatürde retinal kapiller hemanjiyoblastom tedavisinde FDT'nin faydalı olabileceğini gösteren yayınlar mevcut olmakla birlikte uygun doz ve tedavi protokolü ile ilgili kesin kanıtlar bulunmamaktadır. (67-69) Tedavi planlanırken küçük (<2mm) tümörlerde lazer fotokoagülasyon veya FDT, 2-4,5 mm büyüklüğünde ise FDT veya krioterapi eğer 4,5 mm'den daha büyükse krioterapi, brakiterapi ya da endorezeksiyonun tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir. (70)

2.6.3 Retinal Vazoproliferatif Tümör

Retinal Vazoproliferatif Tümör(VPT) ;glial hücrelerin proliferasyonu sonucunda nörosensörial retinada vasküler nodül şeklinde ortaya çıkan ,telenjiektazi,lipid eksüdasyon ve subretinal sıvının eşlik ettiği sekonder bir vasküler proliferasyondur.Arka kutupta nadiren rastlanır, tümör özellikle inferotemporalde ve periferde yerleşim gösterir. (71) Görmeyi tehdit etmeyen, izole küçük tümörlerde izlem yeterli tedavi olabilir. Görmeyi etkileyen tümörlerde eğer tümör boyutu küçükse lazer fotokoagülasyon, FDT veya kriyoterapi tedavi seçeneği olabilir.Daha büyük tümörlerde ise plak radyoterapi tercih edilen tedavi şeklidir. (72,73)

Blasi ve ark. VPT ile takipli 3 hastalarında uyguladıkları FDT ile bir yıllık takip sonucunda nüks veya progresyon görmeden tedavinin başarılı olduğunu (74), Hussain ve ark.ise 25 VPT hastasına uyguladıkları FDT ile %76 oranında tümör regresyonu , %92 oranında ise görsel stabilizasyon sağlandığını bildirmiştir. (75)

2.6.4 Koroidal Melanom

Koroidal melanom erişkin çağın en sık görülen primer intraokuler malignitesidir. Sıklıkla beyaz ırkta görülür ve cinsiyet farkı izlenmez. (76) Shields ve ark. yaptığı 8033 üveal melanom hastasının dahil edildiği olgu serisinde olguların %1'i 20 yaş altında, %53'ü 20-60 yaş arasında,%45 i ise 60 yaş ve üzerinde saptanmıştır. Aynı raporda koroidal melanomun 20 yıllık süreçteki mortalitesinin %20 düzeyinde olduğu ve en sık mortalite sebebinin de karaciğer metastazı olduğu bildirilmiştir. (77) Melanom tedavisi tümör boyutu, yerleşim yeri ve sistemik metastaz olup olmasına göre değişmektedir. Büyük tümörlerde enükleasyon yapılması önerilirken; küçük ve orta boyutlu tümörlerde Radyoterapi (plak, proton Beam,gamma knife veya stereotaktik), Transpupiller termoterapi (TTT) veya FDT seçenek olarak kullanılabilir.Günümüzde en yaygın kullanılan yöntem çevre orbital dokulara minimal zarar veren ve %97'ye varan tümör stabilizasyonu sağlayabilen plak radyoterapidir. (78,79) TTT'nin rekürrens riskinin kısmen yüksek görülmesi nedeniyle günümüzde küçük tümörlerde FDT önem kazanmıştır. Türkoğlu ve ark. 12 amelanotik veya düşük pigmentasyon gösteren

melanoma olgusuna FDT uygulanan olguların %25'i tek seansta, %25'i ikinci seans sonunda, %17'si ise üçüncü seans sonunda regresyon göstermiş ve görme keskinliklerinde artış veya stabil seyir izlenmiştir. (78) Campbell ve ark. 9 koroidal melanoma olgusunda FDT sonrası amelanotik 8 olguda tam regresyon görülürken, kısmi pigmentasyon gösteren 1 olguda amelanotik kısımda regresyon görüldüğünü pigmente kısımda ise tedavinin başarısız olduğunu bildirmişlerdir. (80) Koroidal melanoma tedavisinde FDT'nin etkili olabilmesi için pigmentasyon göstermemesi veya minimal pigmentasyon göstermesi gerektiği düşünülmektedir. Fabian ve ark. 15 pigmente koroidal melanoma olgusuna 3 seans FDT uygulanan ve sonuçta başarısız olan 3 (%20) olgunun tamamen pigmente olduğunu, nevüs transformasyonu sonucu oluşmadıklarını, de novo melanoma olduklarını ve tümörlerin kalınlık artışından ziyade radyal büyüme paterni gösterdiğini bildirmiştir. (81)

2.6.5 Koroidal Metastaz

Koroidal metastazlar erişkinlerde en sık görülen intraoküler malignitedir. Solid, sarı renkli, subretinal sıvının eşlik edebildiği kitle görünümü ile tanınabilir. Metastatik tümörün primeri en sık meme ve akciğer olmakla birlikte gastrointestinal sistem, prostat, böbrek, kutanöz melanoma koroide metastaz yapan diğer tümörlerdir. Metastatik tümörlerin tedavisinde tümörün yeri, boyutu, hastanın sistemik durumu ve tümörün tipine göre karar verilir. İzlem, sistemik kemoterapi, radyoterapi, TTT ve FDT gibi farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. FDT'nin koroidal metastaz tedavisindeki yeri literatürde olgu sunumları ve vaka serileri ile sınırlıdır. Kaliki ve ark. 8 gözdeki 9 metastatik tümöre FDT uygulanan 7 olguda (%78) tümör regresyonu, 8 (%88) olguda vizyonda artış saptamışlardır. (82) Ghodasra ve ark ise 21 olgunun 18'inde (%86) subretinal sıvının tamamen gerilediğini bildirmiştir. (83)

2.6.6 Koroidal Osteom

Koroidal osteom benign karakterde, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen koroidal bölgede osifikasyon ile karakterize kitlelerdir. İlk defa 1978'de Gass ve ark tarafından tanımlanmıştır. (84) Genellikle tek taraflı, jukstapapiller ve maküla

yerleşimlidir. Özellikle genç kadınları etkilese de erkekleri ve orta yaşlı hastaları da etkileyebilmektedir. (85,86) İyi huylu bir tümör olmasına karşın retina pigment epiteli (RPE) atrofisi, seröz retina dekolmanı ve en yaygın olarak da koroidal neovaskülarizasyona (KNV) bağlı ciddi görme kaybına neden olabilir. (85-87)

Koroidal osteom tanısı klinik olarak koyulmaktadır. Fundus muayenesinde hafif kabarık görünümlü, sarı-beyaz veya turuncu renkli, iyi sınırlı, pigment epiteli değişiklikleri içeren, vaskülarize lezyonlar olarak izlenir. Tanıda fundus otofloresans, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme, optik koherens tomografi (OKT) ve fundus floresin anjiyografi yardımcıdır. Tedavide izlem yanı sıra tümöre sekonder gelişen problemlerin tedavisi yer alır. Osteoma sekonder gelişen KNV tedavisi için lazer fotokoagülasyon, TTT, ve FDT ile birlikte intravitreal anti vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) literatürde yer almaktadır. Mazloumi ve ark koroidal osteomu olan 9 göze uyguladıkları FDT ile 8 hastanın(%89) birinci seans, 1 hastanın(%11) ise ikinci seans tedaviden sonra regresyon izlendiğini bildirmiştir. (88)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji Birimi'nde Ocak 2014 ile Ocak 2021 tarihleri arasında takip edilen ve Fotodinamik Tedavi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Sadece intraoküler tümör tanısı ile tedavi alan ve en az 1 yıllık takip süresi olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun ilkelerine ve merkezi etik kurallara uyularak yapıldı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.12.2021 tarihli, 803 sayılı bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına dair, etik kurul onayı alındı .

Çalışmaya dahil olan hastaların FDT öncesi görme keskinliği Snellen ve ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) eşelleri ile ölçüldü. Görme keskinliği değerleri logMAR eşdeğerlerine çevrildi. Hastaların biyomikroskop ile ön segment muayenesi, 78 D'lik lens ile fundus muayenesi yapıldı. Lezyon tipleri, büyüklükleri ve kalınlıkları Topcon DRI OCT Triton (Topcon Co, Japan) ve ultrasonografi (Quantel Medical,France) ile görüntülendi.

Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan kontrollerinde EİDGK değerlerine bakıldı, göz içi basınç (GİB) ölçümleri Goldman Aplanasyon Tonometrisi ile ölçüldü. Tümör büyüklüğü en büyük çapı esas alınarak, kalınlığı ise en kalın noktası baz alınarak ultrasonografi görüntülerinden ölçüldü. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında subretinal sıvı olup olmadığı kaydedildi.

FDT yapılmadan önce tedavinin yararları ve yan etkileri hakkında hastalar bilgilendirildi ve yazılı izin belgesi alındı. Verteporfin flakonu içine 7 ml distile su eklendi (verteporfin dozu 2 mg/ml) ve Verteporfin tozu çözülene kadar yavaşça çalkalandı. FDT uygulaması için, hastaların boyuna ve ağırlığına göre hazırlanmış BSA (Body Surface Area) kartları ile hasta için gerekli ilaç dozu hesaplanarak (6 mg/m²) bu miktarda Verteporfin içeren çözelti toplam 30 cc olacak şekilde % 5'lik dekstroza katıldı. İlaç infüzyon hızı dakikada 3 ml olacak şekilde toplam 10 dakikada intravenöz olarak verildi. Lazer uygulanma aşamasında uygulanacak lazerin hedef büyüklüğünün lezyonun en büyük lineer boyutunun kenarlarından

500'er μm kalacak şekilde toplam 1000 μm daha büyük olması sağlandı. Hedef ışının sınırlarının, optik diskin temporal sınırından 200 μm uzakta sonlanmasına özen gösterildi. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diot lazer ışını, 600 mW/cm² enerji ve 50 J/ cm² doz ile 83 saniye süresince uygulandı. Hastalara 48 saat doğrudan güneş ışığına ya da parlak oda ışığına maruz kalmamaları ve koruyucu gözlüklerini kullanmaları önerildi.

FDT sonrası 1.hafta , 1.ay, 3. ay ve sonrasında stabil seyir mevcut ise 3 aylık aralıklar ile izlenen hastaların tedavi öncesi ve son kontrollerindeki EİDGK düzeyleri, GİB değerleri ön segment ve fundus muayeneleri kaydedildi. Swept Source Optik Kohorens Tomografi (OKT) ile subretinal sıvı varlığı ve tümör boyutları incelendi. Hastaların takiplerinde yan etki ve tedaviye bağlı komplikasyonları not edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 15 hastanın 15 gözü dahil edildi. Hastaların 9'u (%60) kadın, 6'sı (%40) erkekti.

25-76 yaş aralığındaki hastaların yaş ortalaması $47,85 \pm 17,02$ idi. 14-74 ay aralığında ortalama $33,87 \pm 18,84$ aylık takip sonuçları değerlendirildi.

Hastalardan 8'i (%53,3) FDT tedavi öncesinde farklı tedavi modaliteleri ile tedavi görmüştü. Bu hastalardan 2'si Koroidal Melanom tanısı ile takipliydi ve 1 hastaya brakiterapi, 1 hastaya ise cyberknife ve intravitreal Aflibercept tedavisi uygulanmıştı. 4 Hasta Koroidal Hemanjiyom tanısı ile takip edilirken FDT öncesinde ; 1'ine Transpupiller Termoterapi(TTT), 1'ine intravitreal Bevacizumab (3 doz), 1'ine intravitreal Ranibizumab, 1'ine ise intravitreal Aflibercept tedavisi uygulanmıştı. Koroidal Osteom tanılı 2 hastaya ise FDT öncesinde intravitreal Bevacizumab(3 doz - 4 doz) uygulanmıştı.

7 (%46,7) hastada FDT öncesinde herhangi bir tedavi almadan mevcut tümör tedavisinde ilk seçenek olarak FDT uygulanmıştır.

1 (%6,7) hastada FDT' den 10 yıl önce regmatojen retina dekolmanı nedeniyle geçirilmiş pars plana vitrektomi(PPV) öyküsü mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen gözlerin FDT uygulamadan hemen önceki muayenelerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen ve ETDRS eşelleri ile alınmış olup, ortalama görme keskinliği $1,29 \pm 0,98$ logMAR olarak belirlendi. İzlem süreci sonucunda en son kontrollerindeki ortalama görme keskinliği ise $1,41 \pm 1,07$ logMAR olarak hesaplandı.

3(%20) hastada GK artışı, 5(%33,3) hastada GK düşüşü saptanırken; 7(%46,7) hastada GK değerinin tedavi sonrasında değişiklik göstermediği saptanmıştır.

FDT öncesi ortalama lezyon çapı 6573 ± 2115 μm (aralık; 1500- 10000 μm) idi.

FDT öncesinde ortalama tümör kalınlığı ise 3624 ± 1404 μm (aralık; 600-6000 μm) olarak ölçüldü.

Tedavi sonrası ortalama lezyon çapı 6026 ± 2521 μm (aralık; 0- 9000 μm) , tedavi sonrası ortalama tümör kalınlığı ise 2280 ± 1740 μm (aralık; 0- 6000 μm) olarak ölçüldü.

Yapılan son kontrollerde 8(%53,3) hastada tümör boyutunda küçülme,3(%20) hastada tümör boyutunda artış görülürken 4 (%26,7) hastada ise tümör çapında değişiklik izlenmemiştir.Tedavi sonrası tümör boyutu artan 3 hasta incelendiğinde 3 hastanın da Koroidal Hemanjiyom ile takip edildiği, tamamında tümör kalınlığının azaldığı, 2 hastada subretinal sıvının gerilediği ancak 1 hastada subretinal sıvının devam ettiği izlenmiş ve bu hastaya 2.seans FDT'ye ilave olarak 2 doz intravitreal Bevacizumab tedavisi uygulanmıştır.

FDT sonrası takiplerinde tümörde progresyon ve subretinal sıvı varlığı mevcut olan Koroidal Hemanjiyom tanılı 3(%20) hastada ortalama 4,3 ay sonra ikinci seans FDT uygulanmıştır. Bu hastalardan 2'sinde ek tedaviye gerek duyulmadan tümör progresyonu ve subretinal sıvı gelişimi önlenmiş ancak 1 hastada 2. Seans FDT'ye ek olarak 1 aylık aralar ile subretinal sıvının devam etmesi nedeniyle 2 doz intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. 2.seans FDT uygulanan 3 hastada da tümör kalınlığı azalmış, tümör boyutu 1 hastada azalmış, 1 hastada değişmemiş, 1 hastada da artmıştır.

Koroidal Hemanjiyom ile takipli yaş ortalaması $55,6 \pm 13,8$ olan 5 erkek 5 kadın hastanın sonuçları ele alındığında 6 hastada tedavide ilk seçenek olarak FDT uygulandığı, 1 hastanın FDT öncesinde TTT, 1 hastanın intravitreal Bevacizumab (3 doz), 1 hastanın intravitreal Ranibizumab (3 doz) , 1 hastanın ise FDT öncesinde intravitreal Aflibercept (3 doz) tedavisi aldığı daha sonra FDT uygulandığı görülmüştür. Hastalar ortalama 30,8 ay (14-64 ay) takip edilmiştir.

Koroidal Hemanjiyom tanılı hastaların başlangıç görme keskinliği ortalama $1,52 \pm 1,04$ logMAR, tedavi sonrası görme keskinliği ortalama $1,44 \pm 1,12$ olduğu görülmüştür. 2 (%20) hastada GK düzeyinde artış ,3 (%30) hasta GK düzeyinde düşüş izlenmiş, 5 (%50) hastada GK düzeyinde değişiklik izlenmemiştir.

Koroidal Hemanjiyom tanılı hastaların FDT öncesinde ortalama tümör boyutu $6760 \pm 1475 \mu\text{m}$ (aralık; $4500 \mu\text{m} - 8900 \mu\text{m}$), FDT sonrasında ortalama tümör boyutu $6640 \pm 1509 \mu\text{m}$ (aralık; $4500 \mu\text{m} - 9000 \mu\text{m}$) olarak ölçülmüştür. 5 (%50) hastada tümör boyutunda azalma, 2 (%20) hastada tümör boyutunda artış izlenirken; 3 (%30) hastada tümör boyutunda değişiklik izlenmemiştir.

Koroidal Hemanjiyom tanılı hastaların FDT öncesinde ortalama tümör kalınlığı $3881 \pm 908 \mu\text{m}$ (aralık; $2400 \mu\text{m} - 5000 \mu\text{m}$), FDT sonrasında ortalama tümör kalınlığı $2918 \pm 1714 \mu\text{m}$ (aralık; $800 \mu\text{m} - 6000 \mu\text{m}$) olarak ölçülmüştür. 9 (%90) hastada tümör kalınlığında azalma, 1 (%10) hastada tümör boyutunda artış görülmüştür.

Koroidal Hemanjiyom tanısı alan hastaların 9'unda (%90) FDT öncesinde subretinal sıvı (SRS) mevcutken tek seans FDT sonrasında 6 (%60) hastada subretinal sıvı izlenmiştir. Subretinal sıvısı devam eden 2 hastaya ikinci seans FDT ,1 hastaya da ikinci seans FDT ve intravitreal Bevacizumab(2 doz) kombine tedavisi uygulanmıştır. İkinci seans FDT uygulanan hastaların tümünde subretinal sıvı kontrol muayenelerinde izlenmemiştir. Son muayeneleri göz önüne alındığında sadece 3(%30) hastada subretinal sıvının devam ettiği görülmüştür.

İlk seans FDT sonrası subretinal sıvısı devam eden 6 hastadan 3'üne ikinci seans FDT uygulanmış kalan 3 hastadan 1'ine intravitreal Bevacizumab enjeksiyonu yapılmış diğer iki hastada ise ek FDT veya başka bir tedavi uygulanmamıştır.

Koroidal Osteom tanılı yaş ortalaması 26,5 olan 2 kadın hastaya FDT uygulanmıştır. Her iki hasta da 37 ay takip edilmiştir. Başlangıç EİDGK ortalaması 0,85 logMAR, tedavi öncesi tümör boyutu ortalama $5750 \mu\text{m}$ ($1500 \mu\text{m} - 10000 \mu\text{m}$) ,tedavi öncesi tümör kalınlığı ise ortalama $1800 \mu\text{m}$ ($600 \mu\text{m} - 3000 \mu\text{m}$) olarak ölçülmüştür. Her iki hastada da tedavi öncesinde subretinal sıvı izlenmiştir. 1 seans FDT uygulandıktan sonra hastalardan birinde subretinal sıvının devam ettiği izlenmiş olup tedaviye ek olarak 3 doz intravitreal Aflibercept enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastanın 1 seans FDT ve 3 doz intravitreal Aflibercept sonrasında subretinal sıvısının devam ettiği görülmüştür.

Tedavi sonrasında EİDGK değerleri 1 hastada değişmezken 1 hastada GK düzeyi azalmıştır. EİDGK ortalaması 2 logMAR olarak ölçülmüştür. Tedavi sonrasında tümör boyutu ortalama 5250 μm (1500 μm -9000 μm), tedavi sonrası tümör kalınlığı ise ortalama 1200 μm (400 μm -2000 μm) olarak ölçülmüştür. Her iki hastada hem tümör boyutu hem de tümör kalınlığı tedavi ile azalmıştır.

Koroidal Melanom ile takipli yaş ortalaması 36,3 olan 1 erkek, 2 kadın hastaya FDT uygulanmıştır. Başlangıç EİDGK ortalaması 0,8 logMAR, tedavi öncesi tümör boyutu ortalama 6500 μm (4500 μm -8000 μm), tedavi öncesi tümör kalınlığı ise ortalama 3983 μm (1450 μm -6000 μm) olarak ölçülmüştür. Her üç hastada da tedavi öncesinde subretinal sıvı izlenmiştir.

Tedavi sonrası 1 hastanın GK artmış, 1 hastanın ise GK düzeyi azalmış, 1 hastanın ise GK düzeyi değişmemiştir. Tedavi sonrası EİDGK ortalaması 0,93 logMAR olarak ölçülmüştür. Tedavi sonrasında tümör boyutu ortalama 4500 μm (0 μm -8000 μm), tedavi sonrası tümör kalınlığı ise ortalama 876 μm (0 μm -2130 μm) olarak ölçülmüştür. Her üç hastada da hem tümör boyutu hem de tümör kalınlığı tedavi ile azalmıştır. Amelanotik tipte olan ve hiç pigmentasyon izlenmeyen hastanın tümörü tamamen gerilemiştir. Minamal pigmentasyonu olan 2 hastada ise hem tümör boyutu hem de kalınlığı azalmıştır.

Tüm hastaların ortalama GİB değerleri tedavi öncesinde $14,06 \pm 3,17$ mmHg; tedavi sonrasında ise ortalama $13,46 \pm 1,70$ mmHg olarak ölçülmüş olup tedavi ile ilişkili GİB yüksekliği ve glokom hiçbir hastada izlenmemiştir. Tedavi sonucunda Koroidal Hemajiyom ile takipli 1 (%6,7) hastada coğrafik atrofi, 1 (%6,7) hastada kistoid maküla ödemi, Koroidal Osteom ile takipli 1 (%6,7) hastada ise Retina Pigment Epiteli(RPE) ve koroidal atrofi gelişmiştir.

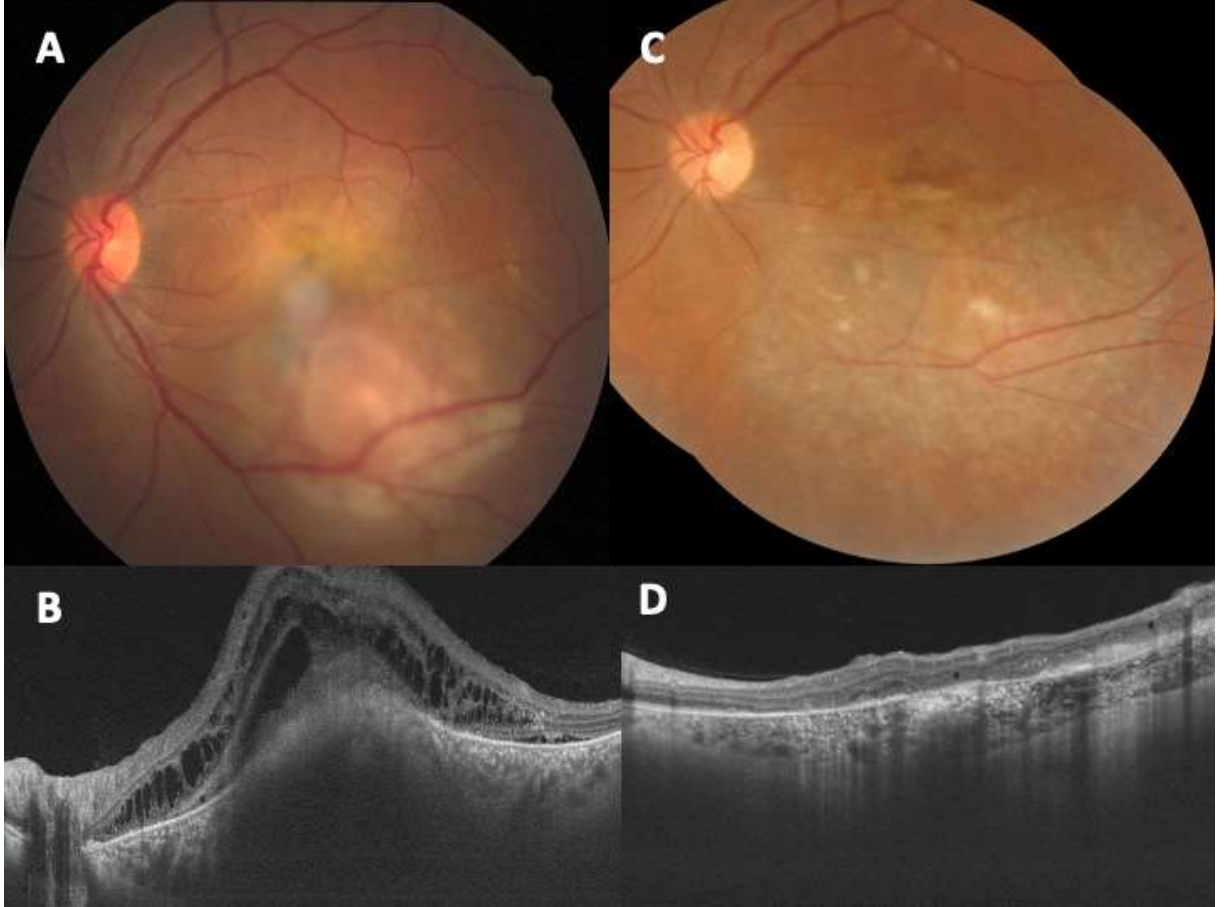
Olgu	Hasta Yaşı / Cinsiyeti	Tanı	Görme Keskinliği (logMAR)	Tümör Boyutu (µm)	Tümör Kalınlığı (µm)	Tedavi Öncesi GİB (mmHg)	FDT Öncesi Tedavi	Tedavi Öncesi Subretinal Sıvı	FDT Seansı	2 Seans arası geçen süre (Ay)	Takip süresi (Ay)
1	47/K	Koroïdal Hemanjiyom	1	4500	3380	13	Intravitreal Bevacizumab (3 doz)	Var	2	5	64
2	54/E	Koroïdal Hemanjiyom	3	6000	5000	10	TTT (4 seans)	Var	1	-	40
3	42/E	Koroïdal Hemanjiyom	0,1	8000	4580	17	Yok	Var	1	-	14
4	61/K	Koroïdal Hemanjiyom	3	7500	3000	11	Yok	Var	1	-	74
5	66/E	Koroïdal Hemanjiyom	1	8500	3500	12	Yok	Var	2	4	28
6	76/K	Koroïdal Hemanjiyom	3	5000	2400	11	Yok	Var	1	-	14
7	26/E	Koroïdal Hemanjiyom	1	5000	5000	16	Intravitreal Afibercept (3 doz)	Var	2	4	26
8	70/E	Koroïdal Hemanjiyom	1,3	6400	4750	10	Yok	Yok	1	-	14
9	57/K	Koroïdal Hemanjiyom	0,3	7800	2900	20	Intravitreal Ranibizumab (3 doz)	Var	1	-	16
10	57/K	Koroïdal Hemanjiyom	1,5	8900	4300	20	PPV (RD)	Var	1	-	18
11	28/K	Koroïdal Osteom	0,7	10000	3000	15	Intravitreal Bevacizumab (4 doz)	Var	1	-	37
12	25/K	Koroïdal Osteom	1	1500	600	13	Intravitreal Bevacizumab (3 doz)	Var	1	-	37
13	37/K	Koroïdal Melanom (Kısmi Pigmentasyon)	0,7	8000	6000	12	Brakiterapi	Var	1	-	44
14	25/E	Koroïdal Melanom (Kısmi Amelanotik)	0,2	4500	4500	16	Yok	Var	1	-	54
15	47/K	Koroïdal Melanom (Kısmi Pigmentasyon)	1,5	7000	1450	15	Cyberknife+ Intravitreal Afibercept (2 doz)	Var	1	-	28

Tablo 1. Olguların Demografik Özellikleri Ve Tedavi Öncesi Bulguları

K-Kadın; E-Erkek ; µm-mikrometre ; GİB- Göz İçi Basıncı ; FDT-Fotodinamik Tedavi

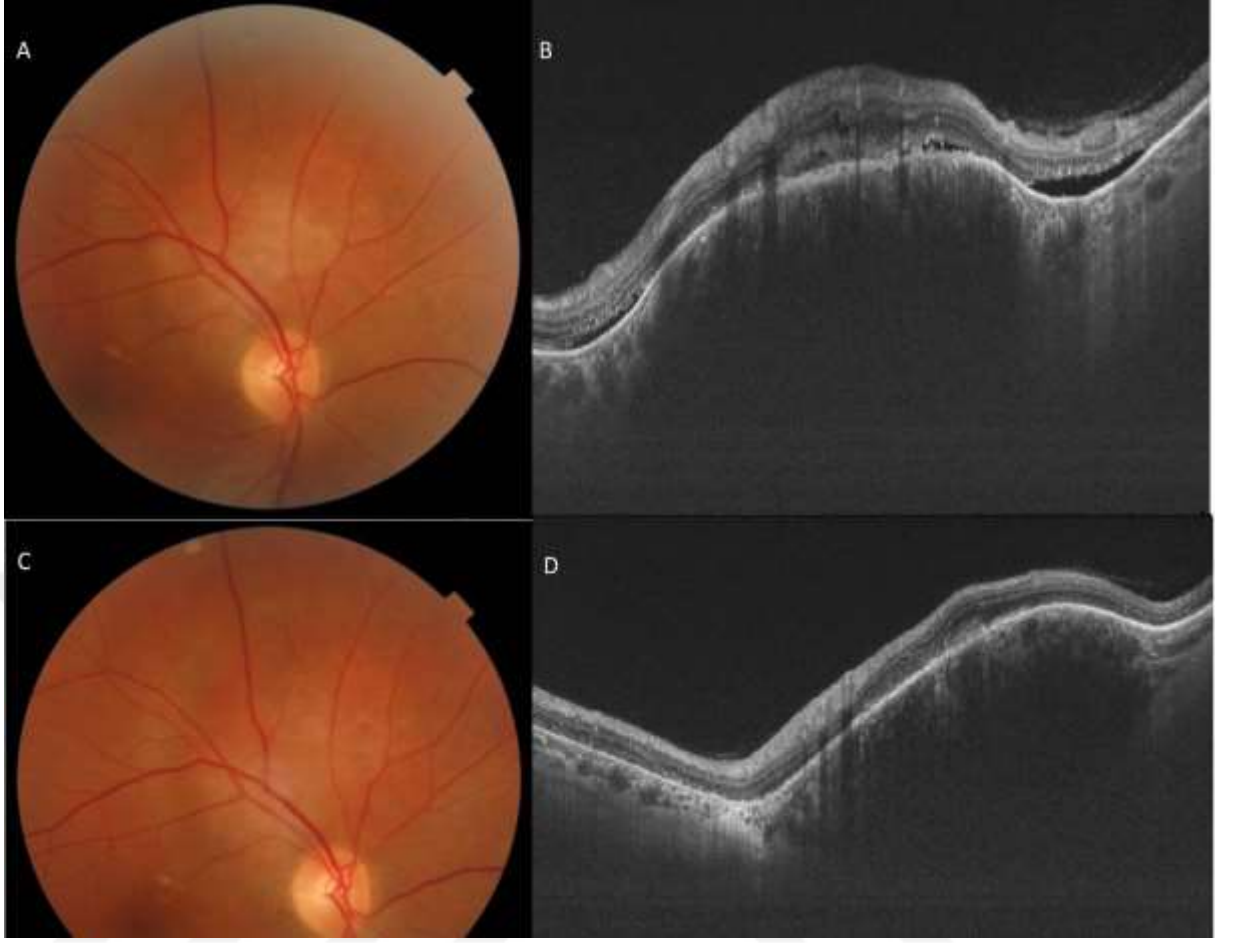
Olgu	Tanı	FDT Seansı	Başlangıç EİDGK (logMAR)	Son Kontroldeki EİDGK (logMAR)	Tedavi Sonrası Görme Keskinliği	Tedavi Öncesi / Sonrası Tümler Boyutu (µm)	FDT Sonrası Tümler Boyutunda Değişim	Tedavi Öncesi / Sonrası Tümler Kalınlığı (µm)	FDT Sonrası Tümler Kalınlığındaki Değişim	FDT Sonrası Subretinal Sıvı	İ. Seans FDT Sonrası Yapılan İlave Tedaviler	FDT ile İlişkili Komplikasyon
1	Koroidal Hemanjiyom	2	1	1	Stabil	4500/4500	Değişim Yok	3380/1500	Azalmış	Yok	FDT	Yok
2	Koroidal Hemanjiyom	1	3	3	Stabil	6000/9000	Artmış	5000/4730	Azalmış	Var	Yok	Yok
3	Koroidal Hemanjiyom	1	0,1	0,5	Azalmış	8000/8000	Değişim Yok	4580/6000	Artmış	Var	Intravitreal Bevacizumab(1 doz)	Yok
4	Koroidal Hemanjiyom	1	3	0,2	Artmış	7500/5000	Azalmış	3000/1500	Azalmış	Yok	Yok	Yok
5	Koroidal Hemanjiyom	2	1	1	Stabil	8500/7500	Azalmış	3500/800	Azalmış	Yok	FDT	Yok
6	Koroidal Hemanjiyom	1	3	3	Stabil	5000/6000	Artmış	2400/2150	Azalmış	Yok	yok	Coğrafik Atrofi
7	Koroidal Hemanjiyom	2	1	1,3	Azalmış	5000/5700	Artmış	5000/3100	Azalmış	Yok	Intravitreal Bevacizumab (2 doz)	Yok
8	Koroidal Hemanjiyom	1	1,3	1,3	Stabil	6400/6000	Azalmış	4750/4700	Azalmış	Yok	Yok	Yok
9	Koroidal Hemanjiyom	1	0,3	0	Artmış	7800/6000	Azalmış	2900/1000	Azalmış	Yok	Yok	Yok
10	Koroidal Hemanjiyom	1	1,5	3,1	Azalmış	8900/8700	Azalmış	4300/3700	Azalmış	Var	Yok	KMÖ
11	Koroidal Osteom	1	0,7	3	Azalmış	10000/9000	Azalmış	3000/2000	Azalmış	Var	Intravitreal Afibercept (3 doz)	RPE+Koroidal Atrofi
12	Koroidal Osteom	1	1	1	Stabil	1500/1500	Yok	600/400	Azalmış	Yok	Yok	Yok
13	Koroidal Melanom (KP)	1	0,7	1,3	Azalmış	8000/8000	Değişim Yok	6000/2130	Azalmış	Yok	Yok	Yok
14	Amelanotik Koroidal Melanom	1	0,2	0	Artmış	4500/0	Azalmış	4500/0	Azalmış	Yok	Yok	Yok
15	Koroidal Melanom (KP)	1	1,5	1,5	Stabil	7000/5500	Azalmış	1450/500	Azalmış	Yok	Yok	Yok

Tablo 2. Fotodinamik Tedavi Sonrası Bulgular
EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği; µm-mikrometre; FDT- Fotodinamik Tedavi ; KP- Kısmi pigmentasyon, KMÖ- Kistoid Makula Ödemi ; RPE- Retine Pigment Epiteli



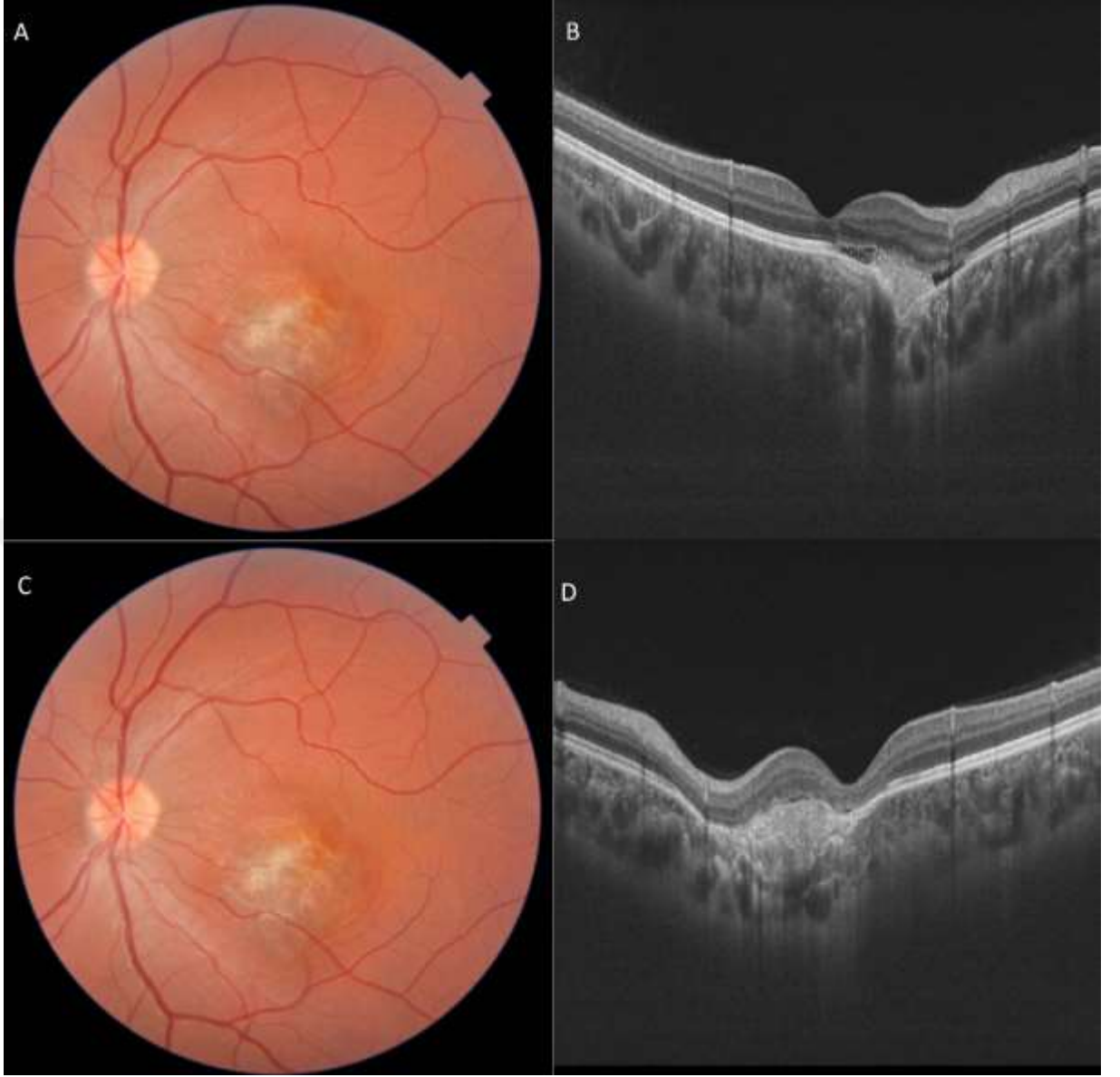
Resim 1. Koroidal Melanom Olgusunda FDT Uygulaması

A:FDT öncesi fundus görüntüsü, B:FDT öncesi OKT görüntüsü, C:FDT sonrası fundus görüntüsü , D:FDT sonrası OKT görüntüsü



Resim 2. Koroidal Hemanjiyom Olgusunda FDT Uygulaması

A:FDT öncesi fundus görüntüsü, B:FDT öncesi OKT görüntüsü, C:FDT sonrası fundus görüntüsü , D:FDT sonrası OKT görüntüsü



Resim 3. Koroidal Osteom Olgusunda FDT Uygulaması

A:FDT öncesi fundus görüntüsü, B:FDT öncesi OKT görüntüsü, C:FDT sonrası fundus görüntüsü , D:FDT sonrası OKT görüntüsü

5.TARTIŞMA

Koroidal Hemanjiyom; malignite göstermeyen vasküler tümörlerdir. Bazı hastalarda asemptomatik seyir gösterebileceği için kesin olarak sıklığı bilinmemektedir. Hastalar ilerleyici görme bulanıklığı, metamorfopsi, görme alanı kayıpları veya uçuşan cisimler görme şikayetleri ile başvurur. Ancak bazen semptom olmadan muayene esnasında tanı konulabilir. Muayenede tipik olarak arka kutupta kubbe şeklinde kabarıklığı olan kırmızı-turuncu renkli kitle görünümü mevcuttur. Tümör kalınlığı genellikle 5 mm'den azdır ve nadiren 6 mm'yi geçer. (89) Tedavide asemptomatik ve görmeyi tehdit etmiyorsa izlem yeterli iken görme tehdit altındaysa tedavi gereksinimi ortaya çıkar. Tedavide ilk dönemlerde Xenon ark veya lazer fotokoagülasyon kullanılmıştır. 1982'de Sanborn ve ark. 40 Koroidal Hemanjiyom olgusunda Xenon ark ile lazer fotokoagülasyon uygulamışlar ve gözlerden yalnızca %22'sinde 20/40 ve üzeri görme keskinliğine ulaşılırken subretinal sıvıda da geçici bir gerileme olduğunu bildirmişlerdir. (90) Lazer fotokoagülasyon lezyonun tamamına uygulanır retinal ve koroidal skar gelişimi riski mevcuttur. Subretinal sıvının tekrarlaması sık görülür ve tekrarlayan tedavi gereksinimi nedeniyle skar oluşum riski daha da yükselir. Anand ve ark. yaptıkları çalışmada lazer fotokoagülasyon sonrası subretinal sıvı nüksü oranının %40 olduğunu bildirmişlerdir. (91) Skar gelişimi riski nedeniyle subfoveal yerleşimli lezyonlarda tercih edilmemektedir.

Tedavideki diğer seçenek olan TTT 810 nm dalga boyuna sahip diod lazer derin dokulara penetre olarak hipertermi oluşumuna neden olur. Hipertermi etkisi ile tümör içerisinde vasküler yapıda okluzyon meydana gelir. Spot boyutu 2 ve 3 mm başlangıç enerji düzeyi 200–300 mW'tır. Enerji düzeyi tümör üzerinde açık gri renk değişikliğinin izlenene kadar kademeli olarak artırılabilir. (92) TTT tedavide kullanılacaksa tümörün çapının 10 mm'den küçük, tümör kalınlığının 4 mm' yi aşmamış olması ve subretinal sıvının miktarının tercihen az olması önerilmektedir. (92)

Verteporfin'in FDA onayı alması ile oftalmolojide kendine yer bulan FDT 'de ise intravenöz olarak enjekte edilen Verteporfin tümör endotel hücrelerindeki

LDL receptörlerine selektif olarak bağlanır ve ardından uygulanan lazer tedavisinin tümör ile sınırlı kalmasını sağlar.Bu sayede daha az retinal hasara neden olacağı düşünülmektedir. FDT uygulanmış olgularda kontrol floresein anjiyografilerde non perfüze alanlar, tümörden kaynaklı sızıntının azaldığı ve koroidal atrofi geliştiği izlenmiştir.(93)

Çalışmamızda Koroidal Hemanjiyom tanılı hastaların başlangıç görme keskinliği ortalama $1,52 \pm 1,04$ logMAR , tedavi sonrası görme keskinliği ortalama $1,44 \pm 1,12$ olduğu görülmüştür. 2(%20) hastada GK düzeyinde artış ,3(%30) hasta GK düzeyinde düşüş izlenmiş, 5(%50) hastada GK düzeyinde değişiklik izlenmemiştir. FDT sonrasında 1(%10) hastada coğrafik atrofi ,1(%10) hastada da kistoid maküla ödemi gelişmiştir.

Koroidal Hemanjiyom tanılı hastaların FDT öncesinde ortalama tümör boyutu 6760 ± 1475 μ m (aralık; 4500 μ m - 8900 μ m), FDT sonrasında ortalama tümör boyutu 6640 ± 1509 μ m (aralık; 4500 μ m - 9000 μ m) olarak ölçülmüştür. 5(%50) hastada tümör boyutunda azalma, 2(%20) hastada tümör boyutunda artış izlenirken; 3(%30) hastada tümör boyutunda değişiklik izlenmemiştir.

Koroidal Hemanjiyom tanılı hastaların FDT öncesinde ortalama tümör kalınlığı 3881 ± 908 μ m (aralık; 2400 μ m - 5000 μ m), FDT sonrasında ortalama tümör boyutu 2918 ± 1714 μ m (aralık; 800 μ m - 6000 μ m) olarak ölçülmüştür. 9(%90) hastada tümör kalınlığında azalma, 1(%10) hastada tümör kalınlığında artış görülmüştür. Literatüre bakıldığında Porrini ve ark. FDT sonrası olgularının tümünde görme keskinliğinde artış, %60 olguda tümör kalınlığında azalma bildirmiştir. Yine aynı çalışmada subretinal sıvının ve eksüdatif retina dekolmanının tüm olgularda gerilediğini bildirmiştir.(94) Schmidt-Erfurth ve ark. ise 15 olguluk serilerinde 1 ile 4 seans FDT sonrası olgulardaki en belirgin değişikliğin tümör kalınlığında olduğunu ve ortalama görme keskinliği düzeyinin 20/125 ‘ten 20/80 e yükseldiğini bildirmiştir.(93) Çalışmamızın sonuçlarında da literatüre benzer olarak en belirgin değişim tümör kalınlığında izlenmiştir. 9 (%90) hastada tümör kalınlığında azalma, 1(%10) hastada tümör kalınlığında artış görülmüştür. Tedavi sonrasında hastaların görme keskinliği ortalaması artmıştır. Hastaların %70’inde görme keskinliğinde artış veya stabil seyir izlenmiştir.

Günümüzde kullanım sıklığı belirgin olarak artan anti VEGF tedavisi de koroidal hemanjiyom tedavisinde yer almaya başlamıştır. Kim ve ark. 11 hastanın 12 gözünde yaptıkları çalışmada 7 olguya sadece FDT, 1 olguya sadece intravitreal Bevacizumab, 4 olguda ise FDT ve intravitreal Bevacizumab tedavisini kombine olarak uygulamış; sonuçta sadece FDT uygulanan 7 gözden 4'ünde GK düzeyinde artış, 1'inde GK düzeyinde düşüş izlenirken 2 olgunun GK düzeyinin değişiklik göstermediğini ve ortalama 7,8 harf kazanımı olduğunu, sadece Bevacizumab uygulanan 1 gözde 2,6 harf kazanımı, kombine tedavi uygulanan grupta ise ortalama 6,2 harf kazanımı ile birlikte 3 gözde GK düzeyinde artış, 1 gözde GK düzeyinde stabil seyir izlemişlerdir.(95) Çalışmamıza dahil edilen 10 Koroidal Hemanjiyom olgusundan 3'ü (%30) FDT öncesinde anti VEGF tedavi(1 hasta Bevacizumab, 1 hasta Aflibercept, 1 hasta Ranibizumab) almıştır. FDT sonrası bu gözlerden 2 'sinde subretinal sıvı tamamen gerilemiş, tümör boyutları küçülmüştür. FDT öncesinde intravitreal Aflibercept tedavisi almış olan 1 hastada ise subretinal sıvı devam ettiği için 2. Seans FDT ve intravitreal Bevacizumab kombine tedavisi uygulanmış bu hastada da subretinal sıvının tamamen gerilediği ve tümörün küçüldüğü izlenmiştir. FDT tedavi öncesi tedavi almamış olan 1 hastada ise 1. Seans FDT sonrası subretinal sıvının devam etmesi nedeniyle intravitreal Bevacizumab tedavisi uygulanmış ancak subretinal sıvıda gerileme izlenmemiştir.

Koroidal Melanom erişkin çağın en sık görülen primer intraoküler malignitedir. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) çalışması sonuçlarında orta büyüklükteki koroidal melanomların enükleasyon ve plak brakiterapi ile tedavisinde 12 yıl sonunda benzer mortalite oranları bildirmiştir.⁷⁶ Bu sonuçlar oküler onkologları göz koruyucu tedavi modalitelerine yönlendirmiştir. Küçük ve orta boyutlu tümörlerde Radyoterapi(plak, proton Beam, gamma knife veya stereotaktik), Transpupiller termoterapi(TTT) veya FDT seçenek olarak kullanılabilir. Günümüzde en yaygın kullanılan yöntem çevre orbital dokulara minimal zarar veren ve %97'ye varan tümör stabilizasyonu sağlayabilen plak radyoterapidir. (78,79) Ancak radyoterapi sıklıkla görmeyi azaltan radyasyon ilişkili makulopati ve papillopatiye neden olmaktadır.(97) TTT tedavide başarılı olabilsede uzun dönemde nüks riski nedeniyle sadece seçilmiş olgularda küçük tümörlerin tedavisinde kullanılır.(98) FDT'nin amelanotik koroidal melanom

tedavisinde ilk kullanımı 1984 yılında Tse ve ark. tarafından öne sürülmüştür.(99) Tse ve ark. çalışmalarında hematoporfirin türevi bir fotosensitif ajan kullanmış ve 7 olguluk serilerinde olgularda tümör boyutunda küçülme ve nekroz bildirmiştir.(99) FDT'nin tümör hücrelerine etkilerini araştıran Wachtlin ve ark.4 hastada enükleasyon yapmadan birkaç gün önce FDT uygulamış ve sonuç olarak amelanotik tümörlerin nekroz gösterirken pigmentasyon gösteren tümörlerde tedavinin etkisinin daha sınırlı olduğunu bildirmiştir.(100) FDT'nin pigmente tümörlerde daha az etki göstermesinin nedeni olarak ise melanin pigmentinin lazer ışığının geçişini engellemesi ve melaninin ortamda antioksidan etki göstermesi olabileceği düşünülmüştür.(101) Çalışmamızda FDT uygulanan 3 hastadan 1 'ine daha önceden brakiterapi uygulanmıştı ve tümör boyutu nispeten daha fazlaydı.(8 mm) 1 hasta ise FDT öncesinde Cyberknife ile tedavi görmüştü. Her iki hastada tümör amelanotik olsa da kısmi pigmentasyon göstermekteydi. Tek seans FDT ile her iki hastada mevcut olan subretinal sıvı gerilemiş, tümör boyutu ve kalınlığı azalmıştır. 1 hastada görme keskinliğinde bir miktar düşüş izlenirken, daha önce Cyberknife ile tedavi gören hastada GK düzeyi stabil seyretmiştir. Daha önce herhangi bir tedavi almayan 1 hastaya ise amelanotik melanaom nedeniyle tek seans FDT uygulandıktan sonra tümörün ve subretinal sıvının tamamen gerilediği görme keskinliğinin ise 20/20 düzeyine çıktığı görülmüştür. Her üç olguda tek seans FDT sonrası ortalama 42 ay (28-54 ay) takip sonrasında nüks ve metastaz izlenmemiştir.

Koroid osteomu, koroidden kaynaklanan, nadir görülen osifikasyon ile karakterize tümördür. Malignite göstermeyen bir tümör olmasına rağmen; görsel prognoz açısından klinik seyri genellikle kötüdür. Hastaların 10 yıllık sürede %58'i , 20 yıllık sürede ise %62'si 20/200 veya daha kötü görme keskinliğine sahip olur.(102) Görme kaybı çoğunlukla seröz retina dekolmanı , subretinal sıvı, maküler atrofi veya koroidal neovaskülarizasyon gelişimi nedeniyle meydana gelir.FDT'nin osteom tedavisinde kullanımını bildiren Scupola ve ark. tek seans FDT ile 20/40 olan başlangıç GK düzeyinin 20/20 düzeyine yükseldiğini lezyonun küçüldüğünü, subretinal sıvının gerilediği ancak 1 yıl sonra subretinal sıvı nüksü nedeniyle 2. Seans FDT uygulandıktan sonra hastada subretinal fibrozis geliştiğini bildirmiştir.(103) Koroidal Osteom olgularında uygulanan FDT de amaç tümör dekalsifikasyonun başlaması ve tümörün foveayı etkilemeden büyümesinin

durdurulmasıdır. Mazloumi ve ark. çalışmalarında 9 olguya uyguladıkları FDT ile %73 tümörde gerileme saptamıştır ve bu oranın literatürde bildirilen spontan regresyon oranından daha yüksek olduğunu FDT'nin tedavide etkili olabileceğini bildirmiştir.(88) Literatüre bakıldığında KNV ve subretinal sıvının mevcut olduğu koroidal osteom olgularında intravitreal anti VEGF tedavisinin anatomik ve görsel olarak iyi sonuçlarından bahsedilmiştir.(104,105)

Li-Yuan Rong ve ark. her iki gözünde koroidal osteomu ve KNV izlenen hastanın sağ gözüne FDT, sol gözüne ise intravitreal Ranibizumab uygulayarak iki gözün görsel ve anatomik sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında başlangıç GK düzeyi 20/60 olan sağ göze FDT tedavi uygulandıktan sonra tümörün stabil kaldığını, subretinal sıvının gerilediğini ancak görsel kazanç sağlanamadığını ve son görme keskinliği düzeyinin koroid ve retinal atrofi nedeniyle 20/400 düzeyine düştüğünü bildirmiştir. Sol gözde ise başlangıç GK düzeyinin 20/20 olduğunu ancak KNV gelişimi sonrasında GK düzeyinin 20/400 ' e düştüğünü intravitreal Ranibizumab tedavisi uyguladıklarını, enjeksiyonlardan sonra subretinal sıvının belirli dönemlerde gerilediğini ancak tekrarladığını ve sonuç GK düzeyinin 20/100 olduğunu bildirmiştir.(106)

Çalışmamıza dahil edilen 2 koroidal osteom olgusu da FDT öncesinde intravitreal Bevacizumab tedavisi almıştı. Subretinal sıvı ve tümörde büyüme saptanması nedeniyle 2 olguya da tek seans FDT uygulanmıştır. 1 olguda FDT sonrasında da subretinal sıvı devam etmiş aynı hastaya intravitreal Aflibercept tedavisi uygulanmıştır. Ancak yine de subretinal sıvısı olduğu izlenmiştir. Subretinal sıvısı devam eden bu hastanın başlangıç GK düzeyi 0,2 'den El Hareketi seviyesine düşmüş, lezyon bölgesinde koroidal atrofi izlenmiştir. Diğer hastada ise tek seans FDT sonrasında tümör büyümesi durmuş hastanın GK düzeyi stabil seyretmiş ve subretinal sıvı kontrollerde izlenmemiştir.

Çalışmamızdaki tüm olgularda tedavi protokolü olarak TAP çalışmasında tanımlanan standart tedavi protokolü olan 6 mg/m² ilaç dozu BSA göz önüne alınarak hesaplandı. İlaç infüzyon hızı dakikada 3 ml olacak şekilde toplam 10 dakikada intravenöz olarak verildi. Lazer uygulanma aşamasında uygulanacak

lazerin hedef büyüklüğünün lezyonun en büyük lineer boyutunun kenarlarından 500'er μm kalacak şekilde toplam 1000 μm daha büyük olması sağlandı. Hedef ışının sınırlarının, optik diskin temporal sınırından 200 μm uzakta sonlanmasına özen gösterildi. İlaç infüzyonunun başlangıcından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diot lazer ışını, 600 mW/cm^2 enerji ve 50 J/cm^2 doz ile 83 saniye süresince uygulandı.

Literatürde Koroidal Hemanjiyomlarda FDT farklı tedavi protokolleri ile uygulanmıştır. Jurklies ve ark. 6 mg/m^2 dozundaki ilacı 2 dakika sürede bolus enjeksiyon şeklinde uyguladıktan 5 dakika sonra 689 nm diot lazeri 600 mW/cm^2 enerji ve 100 J/cm^2 doz ile 166 saniye süresince uygulamış ve sonuç olarak 19 olgunun %73,3 'ünde GK düzeyinde artış olduğunu,%21,1'inde ise GK düzeyinin stabil seyrettiğini olguların %94,8'inde subretinal sıvının gerilediğini bildirmiştir.(107) TAP protokolü ile bolus uygulamanın yapıldığı prosedürü karşılaştıran tek çalışmada iki grup arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.(108)

Çalışmamızın kısıtlı yönleri ise retroseptif olması, tümör gruplarının karşılaştırma yapılabilecek kadar homejen olmaması ve az sayıda hasta içermesidir. Ancak ortalama 34 aylık takip süresi(14-74 ay) ve farklı tümör gruplarının sonuçlarını içermesi nedeniyle önem arz etmektedir.

6.SONUÇ

Tarihsel süreçte Fotodinamik Tedavi tıp alanında farklı branşlarda farklı fotosensitif ilaçların geliştirilmesi ile kendine yer bulmuştur. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hastalarında FDA onayı alan Verteporfin'in kullanıma girmesi ile oftalmolojide kullanımı oldukça yaygınlaşsa da anti VEGF 'lerin yaygınlaşması KNV tedavisinde Verteporfin'in geri planda kalmasına neden olmuştur. Ancak özellikle dokuya spesifik tedavi şansı tanınması, sağlam dokulara minimal zarar vermesi nedeniyle oküler onkologların kullanım alanına girmiştir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar ile FDT 'nin oküler onkologlar tarafından oküler yüzey neoplazilerden intraoküler tümörlere kadar farklı kullanım alanları tanımlanmıştır. Ancak umut verici sonuçlar alınsa da hali hazırda bu konu ile ilgili yapılacak randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekte geliştirilecek yeni molekül ve ışık kaynakları ile daha fazla tümör ve hedef dokuya spesifik tedavi uygularken ve minimal doku hasarı oluşturmak amaçlanmaktadır.

7.ÖZET

Fotodinamik tedavi (FDT), ışığa duyarlı bir kimyasal maddenin intravenöz yolla vücuda verildikten sonra, düşük enerjili bir ışık ile bu maddenin uyarılması ve çevre dokulara zarar vermeksizin hedef dokudaki vasküler komponentin oklüzyonunun sağlanması ile hedef dokunun tahrip edilmesi esasına dayanmaktadır. Gösterdiği selektif yanıt nedeniyle FDT tıp alanında oftalmoloji, kardiyoloji, dermatoloji, üroloji ve mikrobiyoloji gibi birçok farklı alanda kullanılmaktadır. Oftalmolojide FDT ilk olarak yaşa bağlı makula dejenerasyonu tedavisinde kullanılmıştır. Ancak daha sonra farklı hastalıklarda kullanımı bildirilmiştir. Oküler onkologlar ise FDT'nin kullanımı ile selektif doku hasarı yaparak tümör dokusunda tahribat sağlarken sağlam dokuların korunmasını amaçlamışlardır. Koroidal hemanjiyom, koroidal melanom, koroidal osteom, vazoproliferatif tümör, koroidal metastaz gibi farklı tümörlerde FDT uygulamaları ve bu uygulamaların sonuçları bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı farklı tipte tümörlerde Verteporfin kullanılarak uygulanan Fotodinamik Tedavi'nin sonuçlarını ve yan etki profilini değerlendirmektir. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji Birimi'nde Ocak 2014 ile Ocak 2021 tarihleri arasında takip edilen ve Fotodinamik Tedavi uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 15 hastanın 15 gözü dahil edildi. Hastaların 9'u(%60) kadın, 6'sı(%40) erkekti. 25-76 yaş aralığındaki hastaların yaş ortalaması $47,85 \pm 17,02$ idi. 14-74 ay aralığında ortalama $33,87 \pm 18,84$ aylık takip sonuçları değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen gözlerin FDT uygulamadan hemen önceki muayenelerinde ortalama görme keskinliği $1,29 \pm 0,98$ logMAR olarak belirlendi. FDT ve sonrasındaki izlem süreci sonucunda en son kontrollerindeki ortalama görme keskinliği ise $1,41 \pm 1,07$ logMAR olarak hesaplandı. 3(%20) hastada GK artışı, 5(%33,3) hastada GK düşüşü saptanırken; 7(%46,7) hastada GK değerinin tedavi sonrasında değişiklik göstermediği saptanmıştır.

FDT öncesi ortalama lezyon çapı 6573 ± 2115 μm (aralık; 1500- 10000 μm) idi. FDT öncesinde ortalama tümör kalınlığı ise 3624 ± 1404 μm (aralık; 600-

6000µm) olarak ölçüldü. Tedavi sonrası ortalama lezyon çapı 6026 ± 2521 µm (aralık; 0- 9000µm) , tedavi sonrası ortalama tümör kalınlığı ise 2280 ± 1740 µm (aralık; 0- 6000 µm) olarak ölçüldü. Yapılan son kontrollerde 8 (%53,3) hastada tümör boyutunda küçülme, 3 (%20) hastada tümör boyutunda artış görülürken 4 (%26,7) hastada ise tümör çapında değişiklik izlenmemiştir. Tedavi sonucunda görsel stabilizasyon ve tümör boyutundaki değişimlerin literatür ile benzer özellik gösterdiği görüldü.

Tüm hastaların ortalama GİB değerleri tedavi öncesinde $14,06 \pm 3,17$ mmHg; tedavi sonrasında ise ortalama $13,46 \pm 1,70$ mmHg olarak ölçülmüş olup tedavi ile ilişkili GİB yüksekliği ve glokom hiçbir hastada izlenmemiştir. Tedavi sonucunda Koroidal Hemajiyom ile takipli 1(%6,7) hastada coğrafik atrofi, 1 (%6,7) hastada kistoid maküla ödemi, Koroidal Osteom ile takipli 1(%6,7) hastada ise Retina Pigment Epiteli(RPE) ve koroidal atrofi gelişmiştir.

Sonuç olarak FDT seçilmiş vakalarda selektif tedavi şansı yaratması ve gösterdiği başarılı yanıtlar ile intraoküler tümörlerin tedavisinde iyi bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler:Fotodinamik Tedavi, İntraoküler Tümör ,Koroidal Hemanjiyom, Koroidal Osteom, Koroidal Melanom

7.ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) is based on the destruction of the target tissue, after a light-sensitive chemical substance is administered intravenously to the body, stimulating this substance with a low-energy light and providing occlusion of the vascular component in the target tissue without damaging the surrounding tissues. Due to its selective response, PDT is used in many different fields of medicine such as ophthalmology, cardiology, dermatology, urology and microbiology. In ophthalmology, PDT was first used in the treatment of age-related macular degeneration. However, its use in different diseases has been reported later. Ocular oncologists, on the other hand, aimed to protect healthy tissues while causing destruction in tumor tissue by causing selective tissue damage with the use of PDT. PDT applications in different tumors such as choroidal hemangioma, choroidal melanoma, choroidal osteoma, vasoproliferative tumor, choroidal metastasis and the results of these applications have been reported. The aim of this study is to evaluate the results and side-effect profile of Photodynamic Therapy using Verteporfin in different types of intra ocular tumors. For the study, the files of the patients who were followed up in Akdeniz University Ophthalmology Department, Ocular Oncology Unit between January 2014 and January 2021 and who underwent Photodynamic Therapy were retrospectively analyzed. 15 eyes of 15 patients were included in the study. 9 (60%) of the patients were female and 6 (40%) were male. The mean age of the patients was $47,85 \pm 17,02$. Mean follow-up time was $33,87 \pm 18,84$. The mean visual acuity was determined as 1.29 ± 0.98 logMAR in the examinations just before the PDT application. At the end of the follow-up period, the mean visual acuity was calculated as 1.41 ± 1.07 logMAR. While VA increased in 3 (20%) patients and decreased in 5 (33.3%) patients; It was determined that VA value did not change after treatment in 7 (46.7%) patients. The mean lesion diameter before PDT was 6573 ± 2115 μm (range; 1500-10000 μm). The mean tumor thickness before PDT was 3624 ± 1404 μm (range; 600-6000 μm). The mean lesion diameter after treatment was 6026 ± 2521 μm (range; 0-9000 μm), and the mean tumor thickness after treatment was 2280 ± 1740 μm (range; 0-6000 μm).

After the FDT , tumor size decreased in 8 (53.3%) patients, increased in 3 (20%) patients, and no change in tumor size was observed in 4 (26.7%) patients. It

was observed that visual stabilization and changes in tumor size as a result of the treatment were similar to the literature. Mean IOP values of all patients were 14.06 ± 3.17 mmHg before treatment; after treatment, it was measured as 13.46 ± 1.70 mmHg. After the treatment, geographic atrophy developed in 1 (6.7%) patient, cystoid macular edema developed in 1 (6.7%) patient, Retinal Pigment Epithelium (RPE) and choroidal atrophy developed in 1 (6.7%) patient.

As a result, PDT may be a good option in the treatment of intraocular tumors with the chance of selective treatment and successful responses in selected cases.

Key Words: Photodynamic Treatment, Intraocular Tumors, Choroidal Hemangioma, Choroidal Osteoma, Choroidal Melanoma

9. KAYNAKLAR

1. Parodi MB, la Spina C, Berchicci L, Petruzzi G, Bandello F. Photosensitizers and Photodynamic Therapy: Verteporfin. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:330-336. doi:10.1159/000434704
2. Landy J, Brown GC. Update on photodynamic therapy. *Current opinion in Ophthalmol* 2003; 14:163-168.
3. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal chroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329-45.
4. 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 clinical trials-TAP Report 2. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:198-207.
5. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients age-related macular degeneration: Additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes-TAP Report 3. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1443-54.
6. Waksman R, McEwan PE, Moore TI, et al: PhotoPoint photodynamic therapy promotes stabilization of atherosclerotic plaques and inhibits plaque progression. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1024–1032.
7. Woodburn KW, Fan Q, Kessel D, Wright M, Mody TD, Hemmi G, et al: Phototherapy of cancer and atheromatous plaque with texaphyrins. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14:343–348.

8. Bozzini G, Colin P, Betrouni N, Nevoux P, Ouzzane A, Puech P, et al: Photodynamic therapy in urology: what can we do now and where are we heading? *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2012;9:261–273.
9. Meisel P, Kocher T: Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art. *J Photochem Photobiol B* 2005;79:159–170.
10. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry [published correction appears in *J Dent Res*. 2007 Nov;86(11):1126]. *J Dent Res*. 2007;86(8):694-707. doi:10.1177/154405910708600803
11. Babilas P, Schreml S, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:118–132.
12. Lee Y, Baron ED: Photodynamic therapy: current evidence and applications in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30:199–209.
13. Szeimies RM, Lischner S, Philipp-Dormston W, Walker T, Hiepe-Wegener D, Feise K, et al: Photodynamic therapy for skin rejuvenation: treatment options – results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:632–636.
14. Arenas Y, Monro S, Shi G, Mandel A, McFarland S, Lilge L. Photodynamic inactivation of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* with Ru(II)- based type I/type II photosensitizers. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2013;10:615–625.
15. Sperandio FF, Huang YY, Hamblin MR: Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2013;8:108–120.
16. Paz-Cristobal MP, Royo D, Rezusta A, Andrés-Ciriano E, Alejandre MC, Meis JF, et al: Photodynamic fungicidal efficacy of hypericin and dimethyl methylene blue against azole-resistant *Candida albicans* strains. *Mycoses* 2014;57:35–42.
17. Bonnett R, Krysteva MA, Lalov IG, Artarsky SV. Water disinfection using photosensitizers immobilized on chitosan. *Water Res* 2006;40:1269– 1275.
18. Magaraggia M, Faccenda F, Gandolfi A, Jori G. Treatment of microbiologically polluted aquaculture waters by a novel photochemical

- technique of potentially low environmental impact. *J Environ Monit* 2006;8:923–931.
19. Brovko L: Photodynamic treatment. A new efficient alternative for surface sanitation. *Adv Food Nutr Res* 2010;61:119–147.
 20. Maisch T, Spannberger F, Regensburger J, Felgenträger A, Bäumler W. Fast and effective: intense pulse light photodynamic inactivation of bacteria. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2012;39:1013–1021.
 21. Sickenberg M, Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Pournaras CJ, Zografos L, Piguet B, et al. A preliminary study of photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in pathologic myopia, ocular histoplasmosis syndrome, angioid streaks, and idiopathic causes. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:327–336.
 22. Siaudvytyte L, Diliene V, Miniauskiene G, Balciuniene VJ. Photodynamic therapy and central serous chorioretinopathy. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2012;1(4):67-71.
 23. Blasi MA, Pagliara MM, Lanza A, et al. Photodynamic Therapy in Ocular Oncology. *Biomedicines*. 2018;6(1):17. Published 2018 Feb 7. doi:10.3390/biomedicines6010017
 24. Daniell MD, Hill JS. A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg*. 1991;61(5):340-348. doi:10.1111/j.1445-2197.1991.tb00230.x
 25. McDonagh AF. Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. *J Perinatol*. 2001;21 Suppl 1:S7-S12. doi:10.1038/sj.jp.7210625
 26. H. Jesionek and H. Tappeiner , *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1905, 82 , 223
 27. J. Diels and L. Arissian , *Laser: The Power and Precision of Light* , John Wiley & Sons, Inc., New Jersy, USA, 2011, vol. vol. 1, p. 93
 28. R. L. Lipson , E. J. Baldes and A. M. Olsen , *J. Natl. Cancer Inst.*, 1961, 26 , 1940
 29. Cansever, Z. *Fotodinamik Tedavi Sonuçlarımız. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi , Adana, 2008.*
 30. Van Den Berg HE, Ballini JP. Principle of photodynamic therapy. In *Photodynamic therapy of ocular diseases*. Editörs: Gragoudas ES, Miller JW, Zografos L. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2004.

31. Peyman GA, Moshfeghi DM, Moshfeghi A, Khosbehi B, Doiman DR. Photodynamic therapy for choriocapillaris using tin ethyl etiopurpurin (SnET2). *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28:409-17.
32. Arbour JD, Connolly EJ, Graham K. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization in a monkey model using intravenous infusion of lutetium tetrakis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:401.
33. Obana A, Gohto Y, Kanai M, Nakajima J, Kanada K, Miki T. Selective photodynamic effects of the new photosensitizer ATX-S100 (Na) on choroidal neovascularization in monkeys. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:650-8.
34. Sheyhedin I, Aizawa K, Araake M. The effects of serum on cellular uptake and phototoxicity of mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) in vitro. *Photochem Photobiol* 1998; 68:110-4.
35. Koch 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.
36. Product Monograph. Visudyne. Third edition. Novartis AG, Basel 2003.
37. Hode L. The importance of the coherency. *Photomed Laser Surg*. 2005;23(4):431-4.
38. Karaçorlu M, Karaçorlu S, Özdemir H. Photodynamic therapy with delayed light application for the treatment of bilateral subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47:5955-598.
39. Pallikaris IG, Tsilimbaris MK, Iliaki OE, Naoumide II, Georgiades A, Panagopoulos IA. Effectiveness of corneal neovascularization photothrombosis using phthalocyanine and a diode laser (675 nm). *Lasers Surg Med*. 1993;13(2):197-203. doi:10.1002/lsm.1900130207
40. Primbs GB, Casey R, Wamser K, Snyder WJ, Crean DH. Photodynamic therapy for corneal neovascularization. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998;29(10):832-838.
41. Yoon KC, Ahn KY, Lee SE, Kim KK, Im SK, Oh HJ, et al. Experimental inhibition of corneal neovascularization by photodynamic therapy with

- verteporfin. *Curr Eye Res.* 2006;31(3):215-224. doi:10.1080/02713680600559564
42. Hamdan J, Boulze M, Aziz A, Alessi G, Hoffart L. Traitements comparés de la néovascularisation cornéenne : injections sous-conjonctivales de bévacizumab et/ou photothérapie dynamique [Corneal neovascularisation treatments compared: Subconjunctival bevacizumab injections and/or photodynamic therapy]. *J Fr Ophtalmol.* 2015;38(10):924-933. doi:10.1016/j.jfo.2015.06.006
 43. Husain D, Miller JW, Kenney AG, Michaud N, Flotte TJ, Gragoudas ES. Photodynamic therapy and digital angiography of experimental iris neovascularization using liposomal benzoporphyrin derivative. *Ophthalmology.* 1997;104(8):1242-1250. doi:10.1016/s0161-6420(97)30151-1
 44. Parodi MB, Iacono P. Photodynamic therapy with verteporfin for anterior segment neovascularizations in neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(1):157-158. doi:10.1016/j.ajo.2004.02.015
 45. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group: Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year result of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 541–560.
 46. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donato G, Lewis H, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial – VIP report No 3. *Ophthalmology* 2003; 110: 667–673.
 47. Boscia F, Furino C, Sborgia L, Reibaldi M, Sborgia C: Photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferations and pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 1077–1079.
 48. Lee SC, Seong YS, Kim SS, Koh HJ, Kwon OW: Photodynamic therapy with verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy of the macula. *Ophthalmologica* 2004; 218: 193–201.

49. Hussain N, Hussain A, Natarajan S: Role of photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Indian J Ophthalmol* 2005; 53: 101–104.
50. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Liu DT, Li KK, Yao Y, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy: one-year results of a prospective case series. *Ophthalmology* 2004; 111: 1576–1584.
51. Silva RM, Figueira J, Cachulo ML, Duarte L, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG: Polypoidal choroidal vasculopathy and photodynamic therapy with verteporfin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 973– 979.
52. Spaide RF, Martin ML, Slakter J, Yannuzzi LA, Sorenson J, Guyer DR, et al. Treatment of idiopathic subfoveal choroidal neovascular lesions using photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 62–68.
53. Lee JM, Nam WH, Kim HK. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Korean J Ophthalmol*. 2007;21(3):142-145. doi:10.3341/kjo.2007.21.3.142
54. Karacorlu M, Karacorlu S, Ozdemir H, Mat C. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angioid streaks. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(3):360-366. doi:10.1016/s0002-9394(02)01626-4
55. Ladas ID, Georgalas I, Rouvas AA, Gotsis S, Karagiannis DA, Moschos M: Photodynamic therapy with verteporfin of choroidal neovascularization in angioid streaks: conventional versus early retreatment. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 69–73.
56. Heimann H, Gelissen F, Wachtlin J, Wehner A, Volker M, Foerster MH, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularisation associated with angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1115–1123.
57. Arias L, Pujol O, Rubio M, Caminal J: Longterm results of photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 753–757.

58. van Dijk EHC, Fauser S, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Groenewoud JMM, Keunen JEE, et al. Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology*.2018;125(10):1547-1555.
59. Ma J, Meng N, Xu X, Zhou F, Qu Y. System review and meta-analysis on photodynamic therapy in central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):e594-e601. doi:10.1111/aos.12482
60. Dalvin LA, Lim LS, Chang M, Udyaver S, Mazloumi M, Vichitvejpaisal P, et al. Circumscribed choroidal hemangioma: clinical features and outcomes by age category in 458 cases. *Saudi J Ophthalmol* 2019;33:219– 228.
61. Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U: Photodynamic therapy of choroidal hemangioma: two case reports. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 214–221.
62. Shields CL, Dalvin LA, Lim LS, Chang M, Udyaver S, Mazloumi M, et al. Circumscribed choroidal hemangioma: visual outcome in the pre-photodynamic therapy era versus photodynamic therapy era in 458 cases. *Ophthalmol Retina* 2020;4:100–110.
63. Huiskamp EA, Muskens RP, Ballast A, Hooymans JM: Diffuse choroidal haemangioma in Sturge-Weber syndrome treated with photodynamic therapy under general anaesthesia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 727–730.
64. Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:371-378.
65. Atebara NH: Retinal capillary hemangioma treated with verteporfin photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 788–790.
66. Costa RA, Meirelles RL, Cardillo JA, Abrantes ML, Farah ME: Retinal capillary hemangioma treatment by indocyanine green-mediated photothrombosis. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 395–398.

67. Obana A, Goto Y, Ikoma M: A case of von Hippel-Lindau disease with papillary capillary hemangioma treated by photodynamic therapy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004; 108: 226–232.
68. Aaberg TM Jr, Aaberg TM Sr, Martin DF, Gilman JP, Myles R: Three cases of large retinal capillary hemangiomas treated with verteporfin and photodynamic therapy. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 328–332.
69. Golshevsky JR, O'Day J: Photodynamic therapy in the management of juxtapapillary capillary haemangiomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 509–512.
70. Shields CL, Douglass A, Higgins T, Samara WA, Shields JA. Retinal hemangiomas: understanding clinical features, imaging, and therapies. *Retina Today* [Internet]. 2015:61– 67.
71. Honavar SG. Retinal vasoproliferative tumor - a proposal for classification. *Indian J Ophthalmol* 2018;66:185–186.
72. Krivosic V, Massin P, Desjardins L, Le Hoang P, Tadayoni R, Gaudric A. Management of idiopathic retinal vasoproliferative tumors by slit-lamp laser or endolaser photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 2014;158:154–161.e1.
73. Nickerson SJ, Al-Dahmash SA, Shields CL, Shields JA. Retinal vasoproliferative tumor with total retinal detachment managed with plaque radiotherapy. *Oman J Ophthalmol* 2012;5:53–54.
74. Blasi MA, Scupola A, Tiberti AC, Sasso P, Balestrazzi E. Photodynamic therapy for vasoproliferative retinal tumors. *Retina* 2006;26:404–409.
75. Hussain RN, Jmor F, Damato B, Heimann H. Verteporfin photodynamic therapy for the treatment of retinal vasoproliferative tumors. *Ophthalmology* 2015;122:2361– 2363.
76. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:24.
77. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina* 2012;32:1363–1372.

78. Turkoglu EB, Pointdujour-Lim R, Mashayekhi A, Shields CL. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma. *Retina* 2019;39:1319–1325.
79. Lumbroso-Le Rouic L, Chefchaoui MC, Levy C, Plancher C, Dendale R, Asselain B, et al. 125 I plaque brachytherapy for anterior uveal melanomas. *Eye* 2004;18:911–916.
80. Campbell WG, Pejnovic TM. Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy. *Retina* 2012;32:1356–1362.
81. Fabian ID, Stacey AW, Papastefanou V, Al Harby L, Arora AK, Sagoo MS, et al. Primary photodynamic therapy with verteporfin for small pigmented posterior pole choroidal melanoma. *Eye* 2017;31:519–528
82. Kaliki S, Shields CL, Al-Dahmash SA, Mashayekhi A, Shields JA. Photodynamic therapy for choroidal metastasis in 8 cases. *Ophthalmology* 2012;119:1218– 1222.
83. Ghodasra DH, Demirci H. Photodynamic therapy for choroidal metastasis. *Am J Ophthalmol* 2016;161:104– 9.e2.
84. Gass JD, Guerry RK, Jack RL, Harris G. Choroidal Osteoma. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:428-435.
85. Shields CL, Sun H, Demirci H, Shields JA. Factors predictive of tumor growth, tumor decalcification, choroidal neovascularization, and visual outcome in 74 eyes with choroidal osteoma. *Arch Ophtalmol*. 2005;123:1658-1666.
86. Alyward GW, Chang TS, Pautler SE, Gass JD. A long term follow up of choroidal osteoma. *Arch Ophtalmol*. 1998;116:1337-1341.
87. Song M, Roh Y. Intravitreal Ranibizumab in a patient with choroidal neovascularization secondary to choroidal osteoma. *Eye (Lond)*. 2009;23:1745- 1746.
88. Mazloumi M, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, Mashayekhi A, Shields CL. Photodynamic Therapy For Extrafoveal Choroidal Osteoma. *Retina*. 2020;40(5):966-971. doi:10.1097/IAE.0000000000002534

89. Krohn J, Rishi P, Frøystein T, Singh AD. Circumscribed choroidal haemangioma: Clinical and topographical features. *BrJ Ophthalmol* 2019;103:1448-1452.
90. Sanborn GE, Augsburger JJ, Shields JA. Treatment of circumscribed choroidal hemangiomas *Ophthalmology*. 1982;89:1374-80.
91. Anand R, Augsburger JJ, Shields JA. Circumscribed choroidal hemangiomas. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1338-42.
92. Gunduz K. Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma. *Surv Ophthalmol* 2004;49:316-26.
93. Schmidt-Erfurth UM, Michels S, Kusserow C, Jurklies B, Augustin AJ. Photodynamic therapy for symptomatic choroidal hemangioma: Visual and anatomic results. *Ophthalmology* 2002;109:2284e94.
94. Porrini G, Giovannini A, Amato G, Ioni A, Pantanetti M. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma. *Ophthalmology*. 2003;110(4):674-680. doi:10.1016/S0161-6420(02)01968-1
95. Kim H, Wang A, Mititelu M. Case Series of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Photodynamic Therapy in the Treatment of Circumscribed Choroidal Hemangiomas. *Journal of VitreoRetinal Diseases*. 2017;1(2):133-137. doi:10.1177/2474126416687424
96. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 1684–1693.
97. Sagoo MS, Shields CL, Emrich J, Mashayekhi A, Komarnicky L, Shields JA. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:697–702.
98. Mashayekhi A, Shields CL, Rishi P, Atalay HT, Pellegrini M, McLaughlin JP, et al. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology* 2015;122:600–609.

99. Tse DT, Dutton JJ, Weingeist TA, Hermesen VM, Kersten RC. Hematoporphyrin photoradiation therapy for intraocular and orbital malignant melanoma. *Arch Ophthalmol* 1984;102:833–838.
100. Wachtlin J, Bechrakis NE, Foerster MH. Photodynamic therapy with verteporfin for uveal melanoma. *Ophthalmologe* 2005;102:241–246.
101. Cerman E, Çekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors. *Surv Ophthalmol* 2015;60:557–574.
102. Aylward GW, Chang TS, Pautler SE, Gass JD. A long-term follow-up of choroidal osteoma. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116(10): 1337–1341.
103. Scupola, A., Ruggeri, M. L., Sammarco, M. G., Pagliara, M. M., & Blasi, M. A. (2021). Photodynamic therapy for macular choroidal osteoma. *European Journal of Ophthalmology*, 112067212110006. doi:10.1177/11206721211000639
104. Narang S, Sindhu M, Sheoran K, Kaur R. Choroidal osteoma: the varied response of subretinal fluid to anti-VEGF agents. *BMJ Case Rep* 2020;13(5):e234357
105. Furino C, di Antonio L, Grassi MO, Rispoli M, Reibaldi M, Niro A, et al. Choroidal neovascularization due to choroidal osteoma treated with anti-vascular endothelial growth factor therapy: an optical coherence tomography angiography study. *Eur J Ophthalmol* 2019;29(3):323-329.
106. Rong LY, Ran L, Li SY, Meng XH, Long YL, Xu HW. Intravitreally injected ranibizumab versus photodynamic therapy for CNV secondary to choroidal osteoma: a 7-year follow-up case report. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(6):940-944. Published 2021 Jun 18. doi:10.18240/ijo.2021.06.22
107. Jurklies B, Anastassiou G, Ortmans S, Schüler A, Schilling H, Schmidt-Erfurth U, et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(1):84-89. doi:10.1136/bjo.87.1.84
108. Pilotto E, Urban F, Parrozzani R, and Midena E. Standard versus bolus photodynamic therapy in circumscribed choroidal hemangioma: functional outcomes. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21(4):452-8