

Herpes Virüsü İle İlişkili Üveit: Klinik, Tanı ve Tedavi

Herpes Virus Associated Uveitis: Clinical Features, Diagnosis and Treatment

Nilüfer ZORLUTUNA KAYMAK*/ORCID No: 0000-0002-9673-824X, Burak TANYILDIZ*/ORCID No: 0000-0001-8245-8389, Didar UÇAR**/ORCID No: 0000-0002-3469-7307.

*Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği,

**Doç. Dr. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Kliniği

Geliş Tarihi/Received: 17.06.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nilüfer ZORLUTUNA KAYMAK, Şemsi Denizler Cad. E-5 Karayolu Cevizli Mevkii 34890 Kartal/İstanbul
Tel./Phone: +90 505 386 89 89 E-posta/E-mail: n_zorlutuna@yahoo.com

ÖZ

Doğada yaygın olarak bulunan herpes virüsler neredeyse tüm hayvan türlerinden izole edilebilmektedir. Gözün farklı tabakalarını etkileyebilen bu virüsler ön ve arka üveite neden olabilir. Klinik bulgular herpetik üveitlerin tanısında önemli bir yer tutmakla birlikte kesin tanı göz içi sıvılarda viral genom ve antikör tayini ile konulmaktadır. Moleküler tanı testlerindeki gelişmeler ve bu testlerin klinik pratikte daha sık kullanılır hale gelmesi bu ajanların üveit etiolojisindeki rolünü arttırmaktadır. Bu derlemede herpetik üveitlerin klinik özellikleri, tanı ve tedavi protokollerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Viral üveit, herpetik ön üveit, nekrotizan retinit, akut retinal nekroz, iris atrofisi, artmış göz içi basıncı

ABSTRACT

Herpesviruses are widely disseminated in nature and can be found nearly in all animal species. They can affect all the structures in the eye causing anterior and posterior uveitis. Clinical features play an important role in the diagnosis but definite diagnosis is made by the demonstration of intraocular antibody production and the presence of viral DNA in ocular fluids. The advances in molecular diagnostic tests and the rising use of these tests in clinical practice increases the role of these viruses in uveitis etiology. In this article we aimed to review the clinical features, diagnosis and treatment protocols of herpetic uveitis.

Keywords: Viral uveitis, herpetic anterior uveitis, necrotizing retinitis, acute retinal necrosis, iris atrophy, elevated intraocular pressure

GİRİŞ

Herpes ismi, sürünmek anlamına gelen Yunanca 'herpein' kelimesinden köken almaktadır. Herpes virüsleri herpes virüs ailesine ait zarflı, çift sarmallı DNA virüsleridir. Bu aile içinde 100'e yakın herpes virüsü bulunmaktadır. İnsanlarda enfeksiyona neden olan 8 adet herpes virüsü tanımlanmıştır. Bunlar herpes simplex virüs 1 (HSV-1) -insan herpes virüsü tip 1 (HHV-1) olarak da bilinmektedir-, herpes simplex virüs 2 (HSV-2) (HHV-2), varisella zoster virüs (VZV) (HHV-3), Epstein-Barr virüs (EBV) (HHV-4), sitomegalovirüs (CMV) (HHV-5), rozeola infantum etkeni HHV-6, pitriazis rozeola etkeni HHV-7 ve kaposi sarkomu etkeni HHV-8'dir.^[1]

Herpes virüslerin en önemli klinik özelliği genellikle sessiz bir primer enfeksiyondan sonra konakta latent kalarak ömür boyu hastalığa neden olabilmeleridir. Latent kalan virüsler periyodik olarak aktive olup hastalığa neden olurlar. Virüsün latent kalmasını sağlayan ve tekrar aktivasyonuna neden olan faktörler hala tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte ateş, stres, ultraviyole ve hormonal değişiklikler sorumlu tutulan faktörlerdir.^[2]

Herpes virüs ailesinde 3 alt aile bulunmaktadır, bunlar alfa herpes virüs, beta herpes virüs ve gama herpes virüs alt aileleridir.

^[3-4] Tablo 1'de insanlarda enfeksiyona neden olan herpes virüslerin özellikleri gösterilmektedir.

HSV, VZV, CMV ve EBV göz içi inflamasyondan sorumlu başlıca ajanlar olup hem ön hem de arka üveite neden olurlar.^[5] Farklı yayınlarda farklı oranlar bildirilmekle birlikte herpetik ön ve arka üveitler ülkemizde referans merkezlerinde görülen üveitlerin %6 ve %0.4'ünü oluşturmaktadır.^[6] Herpes virüslerin yol açtığı ön üveit tablosu tek taraflı seyretmesi, iris atrofinin görülmesi ve artmış göz içi basıncının (GİB) eşlik etmesi gibi ortak klinik özelliklere sahiptir.^[7] Bu virüslerin gözün arka segmentinde yol açtığı klinik tablo ise nekrotizan retinopati olarak bilinir. Bu grupta akut retinal nekroz (ARN), progresif dış retinal nekroz (PORN) ve CMV retinitisi yer almaktadır.^[8]

Herpes Simplex Virüs ve Varisella Zoster Virüsü

HSV enfeksiyonlarına insanlarda sık olarak rastlanır. Virüs enfekte lezyondan temas ile veya enfekte kişilerin sekresyonları ile bulaşır. HSV primer enfeksiyonu mukozayı tutar, hücre içinde çoğalır ve temas ile diğer hücreleri enfekte eder. Sinir uçlarına penetre olan virüs akson boyunca retrograd olarak ilerleyerek duyu sinir ganglionlarında latent halde kalır.^[9] Ultraviyole ışınları, ateş, travma, stres ve hastalık hallerinde virüs reaktif olabilir. Gelişen

Tablo 1: İnsanlarda enfeksiyona yol açan herpes virüslerin özellikleri

Herpes virüs	Alt aile	Latent kaldığı hücre	Primer enfeksiyon	Reaktivasyon
HSV-1/HHV-1	α	Duyusal sinir ganglionu	Gingivostomatit Keratokonjonktivit Cilt lezyonları Ensefalit	Herpes labialis Keratokonjonktivit Cilt lezyonları Ensefalit
HSV-2/HHV-2	α	Duyusal sinir ganglionu	Genital hastalık Gingivostomatit Ensefalit Neonatal herpes	Genital hastalık Cilt lezyonları
VZV/HHV-3	α	Duyusal sinir ganglionu	Suçiçeği	Zona
EBV/HHV-4	γ	B lenfosit	Mononükleoz Hepatit	Transplant sonrası lenfoma
CMV/HHV-5	β	Monosit	Mononükleoz Hepatit Yenidoğan enfeksiyonları	Pnömoni Retinit Kolit
HHV-6	β	T lenfosit	Egzantem subitum Lenfadenopati	Transplant hastalıkları
HHV-7	β	T lenfosit	Netleşmemiş	
HHV-8	γ	Bilinmiyor	Kaposi sarkomu	

reaktivasyon sessiz olabileceği gibi semptomatik enfeksiyonlarla da neticelenebilir. HSV-1 vücudun üst yarısında (orofasyal ve oküler enfeksiyonlar), HSV-2 ise alt yarısında (genital enfeksiyonlar) enfeksiyonlara sebep olmakla birlikte her iki virüs de her iki bölgede enfeksiyona neden olabilir.^[10-11-12] HSV 5. kranial sinirin duysal ganglionunda ömür boyu latent kalır. Reenfeksiyonlar tutulum bölgesine göre dermatit, blefarit, konjonktivit, keratit veya üveit şeklinde karşımıza çıkabilir.^[1]

VZV çocukluk çağında primer olarak suçüçeği hastalığına sebep olur. Duysal ganglionda latent kalan virüsün reaktivasyonu ise zona (zoster) olarak karşımıza çıkar. Herpes zoster tutulan dermatom alanında veziküler döküntü ve nörotrofik ağrı ile karakterizedir.^[13] En sık trigeminal sinirin oftalmik dalı tutulur ve oluşan tabloya Herpes Zoster Oftalmicus (HZO) denir. Oftalmik sinir nazosiliyer, frontal ve lakrimal olmak üzere 3 dala ayrılır. nazosiliyer dal burun ucunun ve göz küresinin duysal innervasyonunu sağlamaktadır. Bu nedenle burun ucunda veziküllerle seyreden durumlarda (Hutchinson bulgusu) oftalmik tutulum görülür. Cilt lezyonu olmadan görülen oküler hastalığa ise Herpes Zoster Sine Herpete denir.^[14-15-16]

HSV ve VZV Ön Üveiti

Enfeksiyöz ön üveitlerin büyük çoğunluğundan virüsler sorumludur. HSV ve VZV ön üveiti üçüncü basamak referans merkezlerine başvuran üveit olgularının %0.8-19'unu oluşturmaktadır.^[6,17-18] Bu virüslerle oluşan ön üveit genellikle virüs reaktivasyonu sonucu ortaya çıkar, nökslerle seyreder ve üveite dermatit, konjonktivit, keratit, sklerit, retinit eşlik edebilir. Herpe-

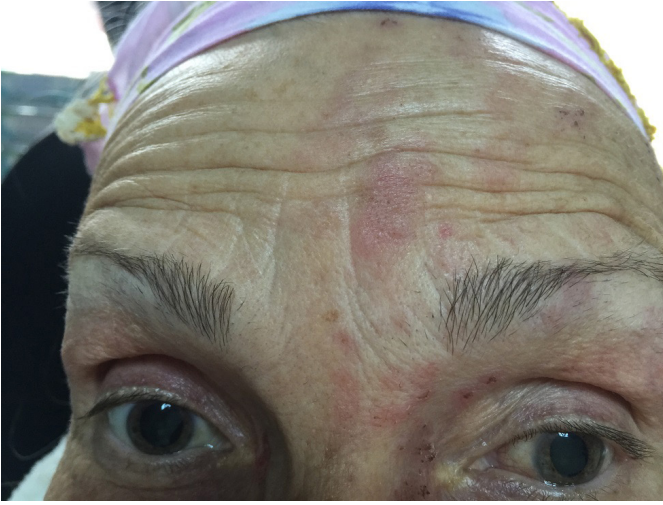
tik ön üveitlerin patogeneğinde virüsün direkt etkisinin yanında immünolojik mekanizmaların da rol oynadığı bildirilmektedir.^[19] Bu virüslerin oluşturduğu ön üveit ortak klinik özellikler göstermektedir. Tek taraflı akut GİB yüksekliği ile seyreden, iris atrofisi, pupilla distorsiyonu ve transillüminasyon defektinin görüldüğü ön üveitlerde akla HSV-VZV ön üveiti gelmelidir. HSV ön üveiti 4-5. dekalarda görülürken, VZV ön üveitinin 6-7.dekalarda görüldüğü bildirilmektedir. HSV-VZV ön üveiti kadınlarda daha sık görülmektedir.^[14,21]

Klinik Bulgular

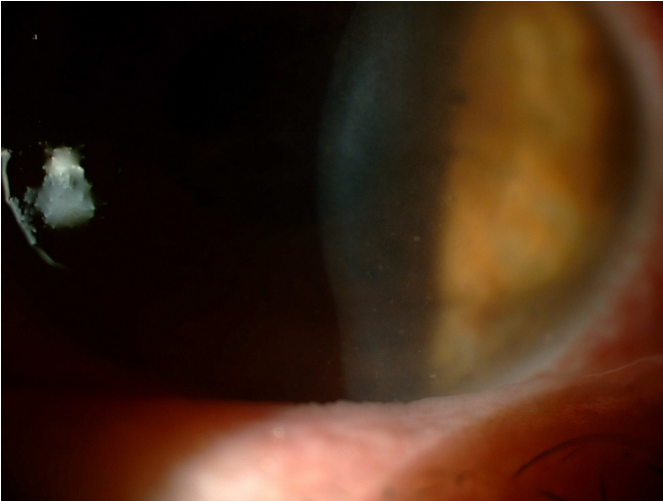
Her iki virüsün yol açtığı ön üveit benzer klinik bulgular içermektedir. Tek taraflı, nökslerle seyreden akut ön üveit ataklarına eşlik eden iris atrofisi, transillüminasyon defektleri ve atak sırasında görülen GİB yükselmesi her iki virüsün yol açtığı ön üveitin ortak klinik bulgularıdır. İris atrofisi yamalı veya sektöryel tarzda olabilir ve transillüminasyon kusurlarına neden olur. (Resim 1). Ülkemizden Tutkun ve ark.'nın^[7] çalışmasında %48 oranında iris atrofisi görülürken, Kardeş ve ark.'nın çalışmasında bu oran %41.7 olarak bildirilmiştir.^[22] Sfinkter disfonksiyonuna bağlı iris spiralleşmesi ve pupilla distorsiyonu bu hastalarda oldukça tipiktir. (Resim 2). İris atrofisi Fuchs üveiti, CMV ön üveiti, Vogt Kayanagi Harada hastalığı, pigment dispersiyon sendromu, akut aç kapanması glokomu, travma, Horner sendromu ve bilateral akut iris depigmentasyonu gibi farklı hastalıklarda da görülebilir.^[7,23] Herpetik ön üveitlerde arka sineşi görülürken, iris nodülü nadirdir ve periferik ön sineşi gelişmez. Hastalarda korneada yüzeyinde difüz dağılım gösteren, grimsi, yassı, orta-büyük boy granümatöz ke-



Resim 1'de iriste transillüminasyon defekti görülmektedir.



Resim 2'de zonali bir hastada etkilenen gözde pupilla distorsiyonu, sağlam gözde normal pupilla görülmekte.



Resim 3'de tedavi ile gerileyen KP'ler ve korneada skar oluşumu görülmekte.

ratik presipitatlar (KP) en sık bulgudur ve tedavi ile geriler. (Resim 3). Bununla birlikte non granülomatöz, satellat uzanımlı ve ince KP'ler ile arlt üçgenine sınırlı KP'ler de görülebilir. Ön kamara- da hafif ya da hipopyon geliştirecek kadar ağır reaksiyon olabilir. GİB yüksekliği trabeküler ağdaki inflamasyona bağlıdır ve topikal steroidlerle GİB'in düşmesi de bunun göstergesidir. Bununla bir-

likte inflamatuvar hücrelerin trabeküler ağı tıkanması sonucu da GİB yükselebilir. Trabeküler ağda gelişen hasara bağlı olarak sekonder glokom gelişebilir.^[24] Hastalığın en önemli özelliği nükslerle seyretmesidir. Her ne kadar hastalık genellikle tek taraflı görülse de çeşitli yayınlarda bilateral tutulum bildirilmiştir.^[7,21,25]

Herpetik ön üveitli bazı hastalarda üveite veziküler cilt lezyonları ve/veya kornea tutulumu eşlik edebilir. Eşlik eden bu lezyonlar tanının koyulmasını kolaylaştırır da korneal tutulumun görsel prognoza olumsuz etkisi vardır. HSV ön üveitinde veziküller gruplar halinde görülürken, VZV ön üveitinde bu veziküller bir dermatom boyunca dağılır.^[26-27] Hastalarda korneal tutulumu keratit, endotelit, stromal infiltrasyon veya skar eşlik edebilir. HSV keratitinde dendritlerde çok sayıda dallanmalar, belirgin terminal dilatasyonlar görülür ve lezyon tabanı floresein ile, sınırları rose bengal ile boyanır. VZV psödodendritleri hafif elevasyon, düzensiz dallanma ve az sayıda terminal dilatasyon gösterir. Lezyonların tabanı rose bengal ile kenarları da floresein ile boyanır.^[26-27] Her iki virüs ile gelişen ön üveitte korneal duyarlılıkta azalma görülür. VZV üveitinde vitreusta inflamasyon görülebilir.^[28] HSV ön üveiti daha çok gençlerde görülürken, VZV ön üveiti yaşlı ve immün sistemi zayıf bireylerde görülür.

Tanı

Tanı genellikle klinik bulgulara dayanır. Herpetik veziküllerin varlığı/hikayesi, skar veya aktif keratit varlığı tanıyı büyük oranda destekler. Bu bulguların izlenmediği olgularda tek taraflı akut GİB artışı, etkilenmiş gözde korneada duyarlılık azalması, iris atrofisi ve pupilla distorsiyonu ile seyreden ön üveit olgularında ön planda herpes virüsler akla gelmelidir.

Kesin tanı ön kamara sıvısında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile virüs DNA'sının gösterilmesi ve/veya Goldmann Witmer katsayısı (GWk) ile ön kamarada oluşan lokal antikor varlığının gösterilmesi ile koyulur. GWk ilgili antikorun intraoküler sıvıdaki konsantrasyonunun intraoküler sıvıdaki total immünglobuline oranının, ilgili antikorun serumdaki konsantrasyonunun serumdaki total immünglobuline oranının kıyaslanması ile hesaplanır ve 3'ün üzeri değerler pozitif kabul edilir. GWk kronik olarak pozitif kalır. Immunsuprese hastalarda antikor üretimi baskılandığından PZR daha güvenilir bir yöntemdir. Bu nedenle PZR ve GWk yöntemleri birbirlerini tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır.^[29] PZR ile viral genom tayininde en sık tercih edilen yöntemler gerçek zamanlı (real time) ve çoklu (mutipleks) PZR'dir. Gerçek zamanlı PZR, etiyolojik ajanın viral yükünü ölçer, çoklu PZR ise farklı virus genomlarının varlığını nitel olarak saptar.^[30] Bununla beraber aktif infeksiyondan 2 ay kadar sonra viral DNA intraoküler sıvılarda tayin edilemeyebilir

Tedavi

HSV ve HZO ön üveiti tedavisinde standart bir tedavi protokolü yoktur. Tedavideki genel yaklaşım oral antiviraller ile topikal kortikosteroidlerin beraber kullanılması şeklindedir. Topikal kortikosteroidler ön segmentteki inflamasyonu baskılayanın yanında trabeküler ağdaki inflamasyonu da baskılayarak GİB'i düşürür. Kortikosteroidlerin dozu çok yavaş azaltılarak kesilmelidir ancak herpetik üveitli bazı hastalarda uzun süre düşük doz kortikosteroid idame tedavisine ihtiyaç duyulabilir. Topikal kortikosteroid tedavisinin doz ve süresi inflamatuvar aktiviteye göre kişisel farklılıklar göstermektedir. Arka sineşi oluşumunu engellemek için sikloplejik, midriyatik ajanlar kullanılabilir. Bu hastalarda viral reaktivasyona yol açabileceğinden epinefrinden kaçınılmalıdır.^[31]

Tablo 2: Amerikan Üveit Derneğinin yayınladığı ARN tanı kriterleri

Zorunlu kriterler
Periferik retinada yerleşmiş keskin sınırlı bir ya da daha çok nekrotik retinal lezyon
Antiviral tedavi yokluğunda bu lezyonlarda hızlı ilerleme
Lezyonlarda çevresel yayılım
Arteriolar tutulum, okluzif vaskülopati
Ön kamara ve vitreusta inflamasyon
Zorunlu olmayan fakat destekleyici kriterler
Ağrı
Sklerit
Optik nöropati/atrofi

Herpetik ön üveit tedavisinde topikal antiviral tedavinin trabekülit veya iridosiklite genellikle etkisi olmamakla birlikte herpetik keratoüveitli hastalarda kullanılabileceği bildirilmiştir.^[31]

Sistemik antiviral tedavi hastalığın süresini kısaltır, rekürrensleri ve oküler komplikasyonların şiddetini azaltır.^[32] Asiklovir, asiklovirin ön ilaç formu olan valasiklovir ve pensiklovirin ön ilaç formu olan famsiklovir herpetik ön üveit tedavisinde kullanılan ilaçlardır.^[33-34] HSV ön üveitinde 3-5x800 mg/gün dozunda oral asiklovir 10 gün boyunca önerilmektedir. Alternatif olarak biyoyararlanımı daha yüksek olan valasiklovir 3x1000 mg/gün dozunda kullanılabilir. İdame tedavisinde 1x800 mg/gün dozunda oral asiklovir veya 1x1000 mg/gün dozunda valasiklovir kullanılır. Herpetik göz hastalığı çalışma grubuna göre 12 ay boyunca 800 mg/gün dozunda oral asiklovir tedavisi, oküler ve orofasiyal HSV hastalık rekürrensini azaltmaktadır.^[32] Herpetik ön üveitte etken olarak HSV'yi, VZV'den ayırmak oral antiviral tedavi dozunu ayarlama açısından önemlidir. VZV ön üveitinde HSV ön üveitine kıyasla oral antiviralleri daha yüksek dozda kullanmak gerekmektedir. HZO ön üveitinde şikayetlerin başlangıcını takip eden 72 saat içinde asiklovir 5x800 mg/gün, valasiklovir 3x1000mg/gün veya famsiklovirin 3x500 mg/gün 10 gün boyunca verilmesi hastalığın şiddetini ve sıklığını azaltmaktadır. İdame tedavisinde 3x400mg/gün dozunda oral asiklovir, 2x1000 mg/gün dozunda valasiklovir veya 3x500 mg/gün dozunda famsiklovir kullanılır.^[35-37]

GİB artışı trabeküler ağın inflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar, oral antiviral ve topikal kortikosteroidlerle trabeküler ağdaki inflamasyon kontrol altına alındığında genellikle düzelir. Ancak bazı hastalarda GİB'i düşürmek için antiglokomatöz ilaçlar kullanmak gerekebilir. Virüs reaktivasyonuna yol açabileceğinden prostaglandin analoglarından kaçınmak gerekmektedir. Antiglokomatöz ilaçlarla kontrol altına alınamayan progresif glokomatöz hasar gelişen hastalarda cerrahi müdahale gerekmektedir. Bu hastalara uygulanacak cerrahisi öncesinde inflamasyonun baskılanmış olması gerekmektedir. Cerrahi öncesinde profilaktik oral antiviral tedavi uygulanmalıdır.

Komplikasyonlar

İris atrofisi, arka sineşi, glokom, katarakt, hipotoni ve fitizis görülebilir. Bunlar arasında en sık glokom görülmektedir.

Herpetik Arka Üveitler

Akut Retinal Nekroz

ARN nadir görülen fakat körlük potansiyeli yüksek nekrotizan bir retinittir. Hastalığın arterit, difüz retinit ve panüveiti içeren kli-

nik bulguları ilk kez 1971 yılında tanımlanmış, 1978 yılında bu klinik bulguların neden olduğu hastalık ARN olarak isimlendirilmiştir. 1982 yılında ilk kez Culbertson ve ark. hastalık etiolojisi-nde herpes virüslerin rol oynadığını bildirmişlerdir.^[38-41] ARN etiolojisinde en sık VZV, ikinci sıklıkta HSV-1, nadiren CMV, EBV ve HSV-2 rol oynar.^[42-44] Hastalık her iki cinste eşit olarak görülür ve biri 20'li diğeri de 50'li yaşlar olmak üzere hayat boyu iki pik yapar. Çoğunlukla tek taraflıdır; fakat %30 oranında diğer göz de tutulabilir. Diğer gözün tutulumu hastalık başladıktan sonraki ilk haftalarda veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. ARN genellikle sağlıklı kişilerde görülse de immunsuprese kişilerde de görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur.^[45] Hastalık primer enfeksiyondan hemen veya yıllar sonra gelişebilir. Tanı klinik olarak konulur. 1994 yılında Amerikan Üveit Cemiyeti ARN tanı kriterlerini yayınlamışlardır (Tablo 2).^[46] Klinik bulgular tanı için çoğu kez yeterli olup erken tanı koyulması, tedavinin erken başlanarak daha iyi bir görsel ve anatomik sonuç elde edilmesini sağlar.

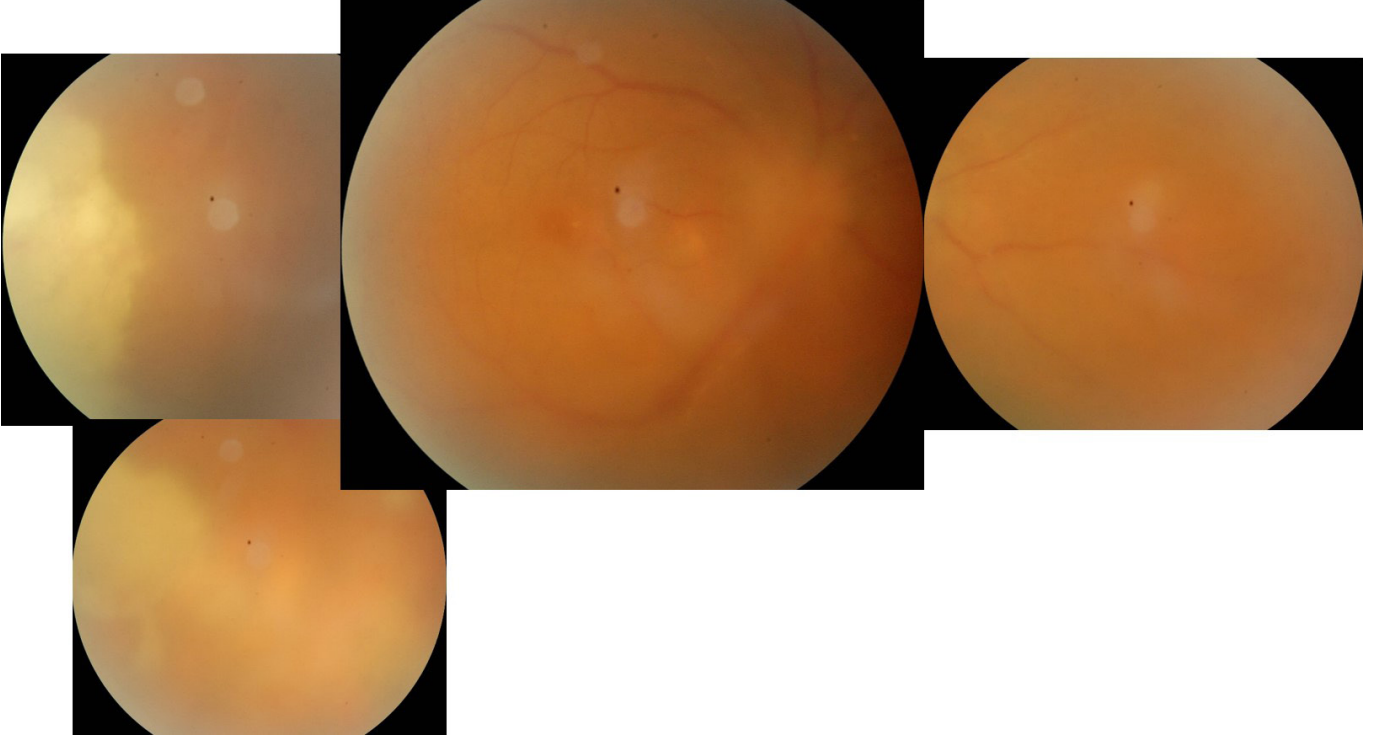
Klinik Bulgular

Hastalar sıklıkla tek taraflı ani görme kaybı, fotofobi, uçuşan cisimcikler ve ağrı ile başvurur. Hastalık genellikle orta boy keratik presipitatların görüldüğü artmış GİB'in eşlik ettiği ön üveit şeklinde başlar. Bunu okluzif arteriolit, vitrit ve multifokal sarı beyaz nekrotik retinit alanları ile karakterize ARN lezyonları takip eder. Nekrotik retina alanları komşu sağlam retina alanları ile keskin sınırla ayrılmıştır. Hastalık ilerledikçe retinit alanları birleşir, arka kutba doğru dairesel bir şekilde ilerler. Vasküler arkadlar boyunca retinanın bazı kadrantlarını veya tüm retinayı tutar. Makula genellikle korunmuştur. (Resim 4). Tüm retina katlarında nekroz görülür. Arteriolit, flebit, iskekiye bağlı neovaskülarizasyon ve vitreus hemorajisi eşlik edebilir. Erken tanı ve tedavi ile hastalık retina periferinden başlayarak iyileşme gösterir. (Resim 5). Hastalık gerileme gösterirken ortaya çıkan görünümüne İsveç peyniri görünüşü adı verilir.^[47] Etkilenmiş ve sağlıklı retina bölgeleri arasında demarkasyon hattı gelişir ve retinada tuz biber manzarası ortaya çıkar. Vitreus inflamasyon'u nadiren PVR gelişimi görülebilir.^[47] İlerleyen retina nekrozu, retinal yırtıklar ve PVR sonucunda hastaların %75'inde retina dekolmanı gelişebilir.

Hastalığın erken bulgusu olarak optik disk ödemi görülebilir. Optik nöropati, afferent pupiller defekt de ARN'de görülebilir.^[31]

Tanı

Tanı klinik bulgulara dayanır. Kesin tanı göz içi sıvılardan PZR ile viral DNA'nın gösterilmesi veya GWk ile lokal antikor üretiminin gösterilmesi ile konulur. Ön kamara sıvısı ve vitreus örnekleri ile benzer oranda pozitif sonuç alındığı bildirilmektedir.^[48-50]



Resim 4'de ARN'li bir hasta görülmekte.

Tedavi

ARN'de standart bir tedavi protokolü yoktur. Asiklovir ARN'nin temel ilacı olarak kullanılmaktadır. 14-21 gün boyunca 10-15 mg/kg/gün 3x1 dozunda İV asikloviri takiben en az 3 ay 800 mg/günx5 oral asiklovir idame tedavisi uygulanmaktadır. İdeal tedavi süresi tartışmalıdır.^[51-52] Palay ve ark İV tedavi ardından oral asiklovir tedavisi ile hastalığın ortaya çıktığı ilk yıl diğer gözün %80 oranında korunduğunu bildirmişlerdir.^[53] İdame tedavisinde alternatif olarak 1000-3000 mg valasiklovir, famsiklovir 500-1000 mg/gün ve valgansiklovir 900-1800 mg/gün kullanılabilir.^[54] Ağır vakalarda intravitreal gansiklovir 200-2000µg/0.1 ml veya foskarnet 1.2-2.4 mg/0.1 ml sistemik tedavi ile birlikte uygulanabilir.^[55-56] Bu ilaçların kısa yarılanma ömrü nedeni ile retinit kontrol altına alınana kadar haftada 2 kez uygulanması gerekmektedir.

Ön segment inflamasyonunun tedavisi için topikal kortikosteroidler kullanılmaktadır. Sistemik kortikosteroid tedavisi ise tartışmalıdır. KS'lerin antiviral tedavi başladıktan 24-48 saat sonra başlanması (1 mg/kg) ve antiviral tedaviden önce kesilmesi gerekmektedir.^[41]

Vasküler oklüzyonları engellemek için aspirin kullanımı tartışmalıdır.^[41, 54]

Komplikasyon-Prognoz

Hastalık kötü prognozludur. Kötü prognozun önemli bir sebebi retina dekolmanı gelişimidir. ARN'de retina dekolmanı gelişme oranı %60- 75 olarak bildirilmektedir ve bu da yaygın retina nekrozu, retina yırtıkları ve PVR sonucudur.^[57-60] Profilaktik lazer fotokoagülasyonun retina dekolmanı gelişimini engellediği bildirilen yayınlar mevcut iken, etkisiz olduğunu bildiren yayınlar da vardır.^[54, 59,60] Retina dekolmanı tedavisinde vitrektomi, endolazer fotokoagülasyon ve silikon tamponad uygulanır. Uygun cerrahi tedaviye rağmen görsel prognoz vakaların yarısında kötüdür.

Yapılan bir çalışmada da görme prognozunu etkileyen en önem-

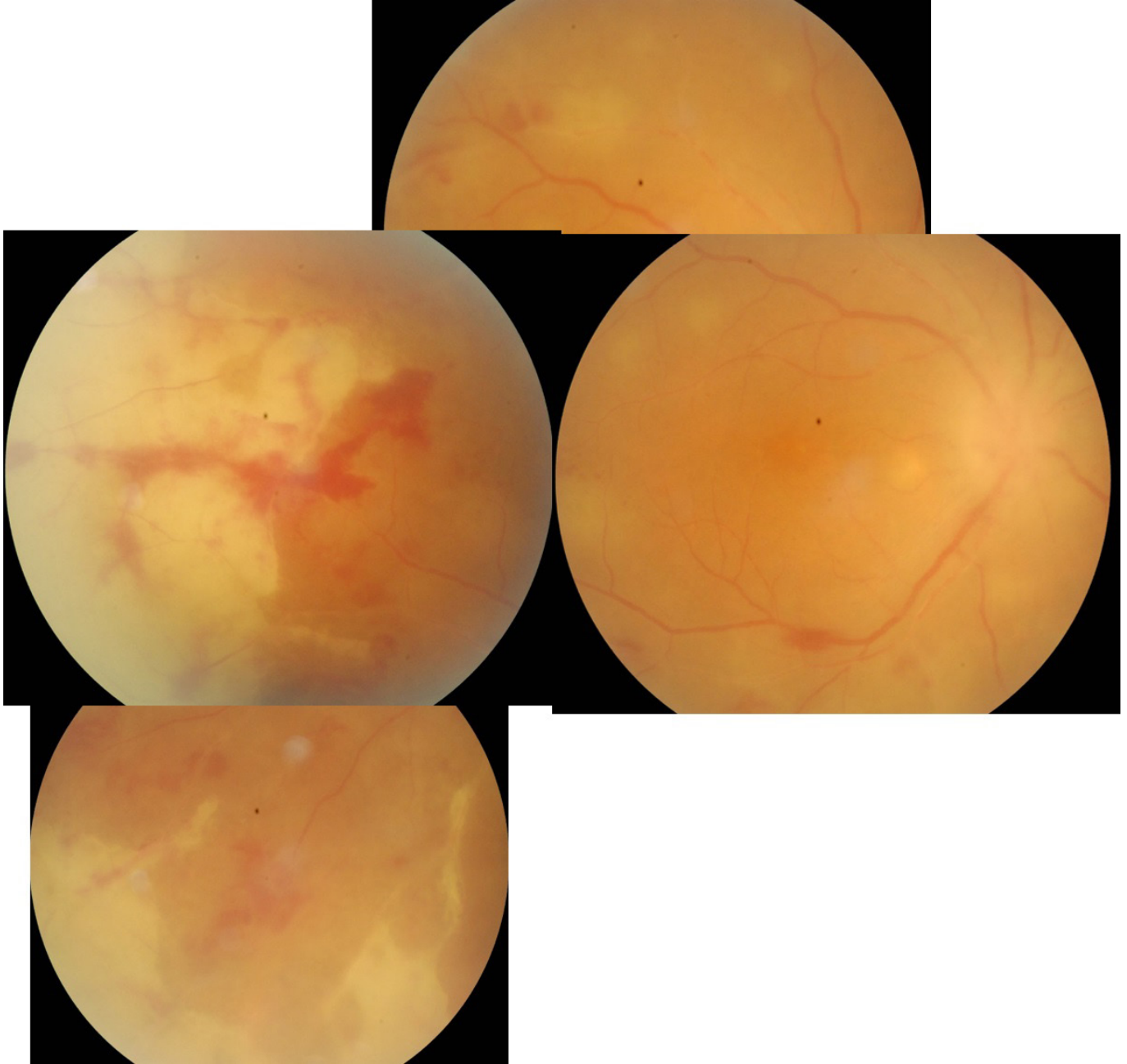
li faktörün retinit alanının yaygınlığı olduğu gösterilmiştir. Görme düzeyi, etkilenmiş retina alanı <%25 olan olgularda en iyi, %25-50 olan olgularda orta, >%50 olan olgularda en kötü olarak bildirilmiştir.^[61] Görme prognozunu etkileyen diğer bir faktör de tanı ve tedavi arasında geçen süredir. Hastalık tedavi edilmezse ortalama %35 oranında diğer göz de tutulmaktadır.^[47,62-65] Bununla birlikte diğer gözün tutulumu ile ilgili risk faktörleri tanımlanmamıştır. ARN özellikle AIDS hastalarında çok kötü prognozludur. % 90 oranında diğer göz tutulur. RD sağlıklı bireylere kıyasla daha sık görülür ve hastalık antiviral tedaviye iyi yanıt vermez.^[66-67]

İlerleyici Dış Retinal Nekroz

1990 yılında Forster ve ark tarafından tanımlanmıştır.^[68] Nekrotizan herpetik retinopatinin bir formu olan bu hastalık ileri evre AIDS hastaları (CD4+ T hücre sayısı ≤50 hücre/mm3) veya ağır immunsuprese hastalarda görülür. En sık neden VZV' dir. ARN'a benzer şekilde retinanın periferindeki multifokal yamasal tarzda retinit alanları hızla birleşerek ilerler. ARN'den farklı olarak hastalığın erken döneminde arka kutup tutulumu olabilir, tipik olarak vitreusta inflamasyon görülmez ve retinal vasküler yapılar en azından hastalığın başlangıcında tutulmaz. Hastalarda zona hikayesi olabilir, sıklıkla bilateral ve retina dekolmanı sık görülür.^[38, 67, 69-70] Prognozu kötü bir hastalıktır. Tedavisinde tekli değil birden çok antiviral kombinasyonu kullanımı daha iyi sonuç vermektedir. Asiklovir, foskarnet ve gansiklovir kombinasyonları kullanılır.^[71] Sistemik ve intravitreal gansiklovir ve foskarnet kombinasyonlarının birlikte kullanımı ile ilgili olumlu sonuç veren yayınlar olsa da PORN'un oldukça nadir olması nedeni ile optimum tedavi ile ilgili net bir bilgi yoktur. Özellikle ileri evre AIDS hastalarında uzun dönem antiviral tedavi kullanmak gerekmektedir.^[72]

Nekrotizan Olmayan Herpetik Retinopatiler

HSV ve VZV'nin neden olduğu göz içi inflamasyonlar ARN'den, daha selim nekrotizan olmayan retinopatilere kadar geniş bir spektrumdur. Herpes virüslerin gözün arka segmentinde farklı



Resim 5'de aynı hastanın tedavi ile gerilediği görülmekte.

şiddet ve klinik bulgularla seyreden inflamasyonlara yol açmasının nedeni hala bilinmemekle birlikte bu durumdan virüse ve konağın immün sistem ait özellikler sorumlu tutulmaktadır. Wensing ve ark.^[73] arka segment tutulumu gösteren 3 tip herpetik üveit tanımlamışlardır. Bunlar:

- 1.Retina periferinde ARN benzeri nekrotik lezyonların görüldüğü yavaş ilerleyen hastalık
- 2.Retinada nekrotik lezyonların yokluğunda görülen vaskülit veya papillit
- 3.Retinada nekrotik lezyon, vaskülit ve papillitin görülmediği panüveit

Bodaghi ve ark.^[74] nekrotizan olmayan retinite eşlik eden papillit, vitrit veya vaskülitli olan 5 hastada ön kamara sıvısında HSV veya VZV tespit etmişlerdir. Bu hastalarda görülen inflamasyon bilateral, kronik, yavaş ilerleyen özellikte olup, herpetik nekrotizan

retinitlerden farklılık göstermekteydi. Bu bulgulara retinal vasküler yapıların tutulumu, papillit ve hafif bir ön kamara reaksiyonunu eşlik etmekteydi.

Bu hastalıklar geleneksel sistemik kortikosteroid ve/veya immünomodulator tedavilere dirençlidir fakat hastalara sistemik antiviral tedaviler uygulandığında olumlu yanıt alınır.

Sitomegalovirüs

CMV herpesvirüs ailesinin üyesi, HHV-5 olarak da bilinen bir DNA virüsüdür. İnsanlarda yaygın olarak tespit edilen bir patojen olmakla birlikte immün sistemi sağlıklı bireylerde nadir olarak semptomatik hastalığa neden olmaktadır. Lösemi, lenfoma, sistemik immünosupresif ilaç kullanımı ve AIDS gibi nedenlerle immün sistemi baskılanan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. CMV konjenital viral enfeksiyonlarda da en sık rastlanan ajandır. Virüs enfekte kişilerin vücut salgıları (idrar, tük-

rük, semen, servikal salgı, gözyaşı), kan ve organ nakli ile bulaşır. 6 yaşın üzerinde seropozitiflik %60 civarında iken, bu oran 80 yaşın üzerinde %80'in üzerine çıkmaktadır.^[75] Primer enfeksiyondan sonra CMV monositlerde latent kalır. CMV genellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde retinit etkeni iken son yıllarda immün sistemi sağlıklı bireylerde görülen CMV ön üveiti de ayrı bir antite olarak ele alınmaktadır.^[76]

CMV Ön Üveiti

Son yıllarda CMV ön üveiti ayrı bir antite olarak ele alınmaktadır. CMV ön üveitinin Asya ülkelerinde, özellikle Çin ve Japonya'da daha sık görüldüğü bildirilmektedir.^[77] Virüs immünokompetan erişkinlerde yüksek GİB ile seyreden tek taraflı akut, rekürren veya kronik ön üveite neden olabilir. Akut form orta yaş grubunda (3-5. dekadlar) görülürken, kronik form daha geç yaşlarda (5-7. dekadlar) görülmektedir.^[78] CMV ön üveiti hangi formda olursa olsun erkeklerde daha sık görülmektedir. CMV ön üveiti artmış GİB ile seyreden ön üveit vakalarının %22.8 ile 28.6'sından sorumlu tutulmaktadır.^[77,79] Herpetik ön üveitlerde akut trabekülitin yol açtığı GİB yüksekliği antiinflamatuvar tedaviye cevap verir, oysa ki CMV ön üveiti olan hastalarda kronik dirençli glokom sıklıkla gelişebilir.^[80] Antiglokomatöz ve antiherpetik tedaviye rağmen tam düzelme sağlanamayan, kronik ön kamara reaksiyonu olan, viral ön üveit bulguları sık tekrarlayan, GİB'i düşmeyen hastalarda tanıda CMV ön üveiti akla gelmelidir.

Klinik Bulgular

CMV ön üveiti HSV ve VZV ön üveiti ile benzer klinik özelliklere sahiptir. Diğer ajanlarla olduğu gibi hastalık tek taraflı artmış GİB'in eşlik ettiği ön üveit ile karakterizedir. Kornea endotelinde orta-iri keratik presipitatlar, immün halka oluşumu, kornea ödemi, ön kamara reaksiyonu, artmış flare değerleri, stromal iris atrofi, transilluminasyon defektleri CMV ön üveitinde görülen bulgulardır.

Her ne kadar diğer herpetik ön üveitlerle benzer özellikler gösterse de klinikte CMV ön üveitini düşündüren birtakım klinik bulgular mevcuttur. Kornea endotelinde sirküler dağılım gösteren keratik presipitatların oluşturduğu madeni para şeklinde lezyonlar CMV ön üveitine özgüdür. Hwang ve ark.^[81] bu lezyonların CMV ön üveiti için %90.9 oranında prediktif değere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bunun yanında kornea endotelinde yıldız kümeleleri şeklinde yayılan keratik presipitatlar veya kornea alt yarısında yerleşim gösteren lineer diziliimli kahverengi, pigmentli keratik presipitatlar görülebilir. Kornea merkezinde yerleşen yuvarlak beyaz etrafı translusen halo ile çevrili nodüler endotelial lezyonlar CMV ön üveitine özgüdür. Bu lezyonlar virüsle enfekte endotel hücrelerini göstermektedir ve zamanla pigmentasyon gösterebilir.^[78,82] CMV ön üveitinde ön kamara reaksiyonu genellikle hafiftir ve flare değerleri hafif yüksektir. CMV ön üveitinde diğer herpetik ön üveitlerden farklı olarak kornea endotel hücre sayısının düşük olması da ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir. Ön üveite endotelit eşlik edebilir. CMV endotelitli olgularda immün halka görülebilir.^[21] Miyanaga ve ark.^[83] endotel hücre sayısı ve viral yük arasında ters ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Keratit yokluğunda azalmış endotel hücre sayısı CMV ön üveitini düşündürmektedir.

HSV ve VZV ciltte ve göz kapaklarında veziküler lezyonlar meydana getirir ancak CMV'nin bu dokularda enfeksiyona neden olduğu bildirilmemiştir. HSV-VZV ön üveitlerinde arka sineşi gelişebilirken, CMV ön üveitinde arka sineşi oluşmaz, pupilla yuvaraktır vitrit ve retinit görülmez. Wong ve ark.^[84] CMV ön üve-

itinde kol retina zamanında uzama, epiretinal membran oluşumu, makula ödemi, optik disk ödemi ve periflebiti içeren ama retinitin görülmediği arka segment bulgularının varlığını bildirmişlerdir.^[84] Epitelyal veya stromal keratit HSV-VZV ön üveitinde görülürken CMV ön üveitinde görülmez. Ayrıca nörotrofik virüs olan HSV-VZV ön üveitinde korneada hipoestezi görülürken CMV ön üveitinde korneada duyarlılık kaybı olmaz.

CMV ön üveitine özgü klinik bulgular ilk başvuruda mevcut olmayıp zaman içerisinde ortaya çıkabilir. Tutkun ve ark.^[82] herpetik ön üveit tanısı almış ve antiherpetik ve antiglokomatöz tedaviye yanıt vermeyen iki hastada, sonradan tipik keratik presipitelerin gelişmesi üzerine CMV ön üveiti tanısı koyarak valgansiklovir ve topikal gansiklovir tedavisi başlamış ve remisyon sağlamışlardır.

CMV ön üveiti farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilmektedir.

Akut CMV Ön Üveiti: Posner-Schlossman Sendromu

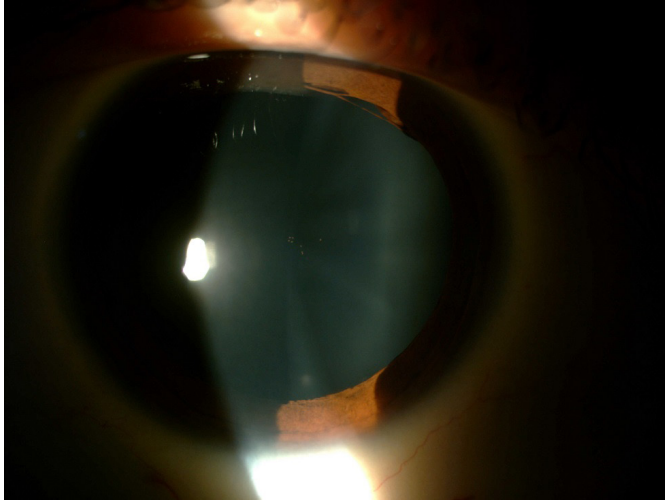
CMV ön üveitinin akut formu hem Avrupa, hem de Asyalılarda akut tekrarlayan hipertansif ön üveit olarak karşımıza çıkabilir.^[77,85] Farklı yayınlarda Posner-Schlossman sendromlu hastaların CMV kaynaklı ön üveit olguları olduğu gösterilmiştir.^[86] Hastalık tipik olarak 3-5. dekada görülmektedir.^[78] Atak sırasında GİB yükselmesine bağlı hafif bir enjeksiyon ve kornea epitel ödemi olabilir. Hafif bir ön kamara reaksiyonu ve flare ile kornea santrali veya periferine yerleşen beyaz sarı, orta-büyük boy granümatöz keratik presipiteler veya farklı boylarda keratik presipiteler mevcuttur. Sektöryel veya yamalı fare yeniği şeklinde stromal iris atrofi görülebilir. İris atrofi, direkt virüs invazyonuna veya vaskülitte bağlı iris stromasındaki iskemik nekroz neticesinde gelişir. Ataklar sırasında GİB 50 mmHg'yı geçebilir. Arka sineşi görülmez.^[20,78]

Kronik Hipertansif Ön Üveit

Hastalık sıklıkla 5-7. dekada görülmektedir. CMV ön üveitinin akut formundan farklı olarak kronik form farklı coğrafik bölgelerde farklı klinik özelliklere sahiptir. Doğu Asya, Singapur, Japonya ve Tayvan'dan bildirilen yayınlarda CMV kronik ön üveitinin Fuchs üveitine benzer şekilde hafif kızarıklık, hafif veya orta şiddette ön kamara reaksiyonu ve korneada difüz yayılım gösteren ince satellat uzanımlı keratik presipitatlar şeklinde ortaya çıktığı bildirilmektedir.^[78] Batıda ise Fuchs üveitinden rubella daha fazla sorumlu tutulmaktadır.^[87-89] CMV kronik ön üveitinde Fuchs üveitinden farklı olarak vitreusta hücre veya kondansasyon yoktur. Translusen bir halo ile çevrili orta boy beyaz nodüler endotelial lezyonlar CMV ilişkili Fuchs üveitinde görülebilmektedir. Bazı gözlerde lineer diziliimli veya madeni para şekilli keratik presipitatlar görülebilmektedir. Yine kronik hipertansif ön üveitli olgularda stromal iris tarofisi görülebilmektedir. Bu vakalarda heterokromi de bildirilmiştir. Arka sineşi görülmez, vitreus inflamasyonu hafif veya yoktur. Kistoid makula ödemi de genel olarak görülmemektedir. Tek taraflı GİB yüksekliği mevcuttur ve diğer herpetik ön üveitlere kıyasla GİB genellikle çok daha yüksektir. Uzun süreli antiglokomatöz tedavi gerekebilir ve hastalarda glokomatöz optik nöropati gelişebilir. Bu hastalarda kornea endotel sayısı diğer herpetik ön üveitlere kıyasla belirgin olarak düşüktür.

Tekrarlayan-Kronik İridosiklit, Sektöryel iris atrofi ve İritis

CMV ön üveiti doğuda PSS veya Fuchs üveiti şeklinde ortaya çıkarken, batı ülkelerinde bu iki hastalığın farklı klinik bulgularıyla karşımıza çıkabilir. Kornea alt periferinde yerleşmiş seyre-



Resim 6'da CMV ön üveitli bir hastada korneada yerleşmiş KP görülmekte

kahverengi keratik presipitatlar, iris atrofisi, heterokromi, transilüminasyon defekti görülebilir. (Resim 6). Arka sineşi yoktur. GIB genellikle aktif üveit atağı sırasında yüksektir ve diffüz keratik presipitatlar veya endotelite bağlı fokal korneal ödem görülebilir.^[90-91]

Tanı

Kesin tanı ön kamara parantezi ile elde edilen aköz hümrde PZR ile CMV-DNA'sının gösterilmesi ile konulur. GWk hesaplaması da tanıya yardımcıdır.

Tedavi

CMV ön üveitinde erken tanı ve tedavi glokomatöz optik nöropati, katarakt gibi komplikasyonların önlenmesi için önemlidir. Tedavide antiviral ajanlarla birlikte topikal kortikosteroidler ve antiglokomatöz ajanlar kullanılmaktadır.

Antiviral ajan olarak gansiklovir veya gansiklovirin oral kullanılabilen ön ilaç formu olan valgansiklovir kullanılmaktadır.^[92] Gansiklovirin topikal, sistemik veya intravitreal formları mevcuttur. CMV ön üveiti tedavisinde intravenöz gansiklovirin yerini oral valgansiklovir veya topikal gansiklovir almaktadır. Oral valgansiklovir yükleme dozu ortalama 6 hafta 1800 mg/gün ve takiben idame dozu en az 6 hafta 900 mg/gün olarak bildirilmektedir.^[82,93] Oral valgansiklovir CMV ön üveitinde etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. İlacın kemik iliği, böbrek toksisitesi ve diyare gibi yan etkileri mevcuttur. Ek olarak ilacın virosidal değil de virostatik olması nedeni ile dozunun azaltılmasını veya kesilmesini takiben rekürrensler görülmektedir. Bu nedenle gansiklovirin topikal kullanımı gündeme gelmiştir. Topikal jel formunun hem akut hastalıkta hem de rekürrensleri önlemede etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.^[95-96] Tutkun ve ark.^[82] çalışmalarında tüm hastalarda idame jel tedavisi ile remisyonun korunduğunu bildirmişlerdir. Sistemik ve topikal gansiklovirin 4-12 hafta kombinasyon tedavisi olarak kullanımı sonrasında topikal gansiklovirin idame tedavisinde kullanımı da önerilmektedir.^[96-97] Topikal gansiklovir tedavisi en az 3 ay günde ortalama 5 kez, idame tedavisi ise günde 1-4 kez şeklinde önerilmektedir.^[94-95] Topikal gansiklovir tedavisinin iyi tolere edildiği ve oküler toksisitesinin olmadığı bildirilmiştir.

Kortikosteroidler iridosikliti baskılamamanın yanı sıra, trabeküler ağdaki inflamasyonu da baskılayarak GIB'deki akut yükselmeyi düşürür. Topikal kortikosteroidin çok yavaş azaltılması gerekir.

Kişisel farklılıklar göstermekle birlikte uzun süre idame düşük doz topikal kortikosteroid kullanmak gerekebilir.

GİB kontrol altına alınıncaya kadar antiglokomatöz ilaçların da tedaviye eklenmesi gerekmektedir. Ancak herpes enfeksiyonlarını aktive edebileceği için prostaglandin analoglarından kaçınmak gerekir.

CMV Retinitisi

CMV retinitisi konjenital enfeksiyon sonucunda veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Konjenital retinitte sıklıkla disemine hastalığa ait ateş, trombositopeni, anemi, pnömoni ve hepatosplenomegali eşlik eder. Bununla birlikte konjenital CMV retinitisi, sistemik hastalık bulguları olmadan, ilerleyen yıllarda da ortaya çıkabilir. Edinsel CMV retinitisi ise lösemi, lenfoma, AIDS, immunosupresif ilaç kullanımı gibi sistemik immunosupresyon durumlarında ortaya çıkar. Bununla birlikte immün sistemi sağlam bireylerde de intravitreal steroid enjeksiyonu sonrası CMV retinitisi görüldüğü bildirilmiştir.^[98]

CMV AIDS hastalarında en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur ve CMV retinitisi de bu hastalarda görülen en önemli körlük nedenidir.^[99-101] CD4 + T hücre sayısının <50hücre/ mm³ olması riski artırır.^[102-103] AIDS tedavisinde antiretroviral ilaçların (HAART) kullanımı ile birlikte CMV retinitisinin görülme sıklığı da azalmıştır.^[104]

Klinik Bulgular

Erken evre CMV retinopati lezyonları küçük beyaz retinal infiltratlar şeklindedir ve cotton wool spot (atılmış pamuk) görünümü vardır. Bu lezyonlar HIV ilişkili mikrovaskülopati nedeni ile görülen lezyonlara benzemekle birlikte, tedavi edilmediği takdirde hızla ilerleme göstermesi ile bu lezyonlardan ayrılır. Ayrıca CMV retinitinde görülen bu lezyonlar 750 µm 'den büyüktür.

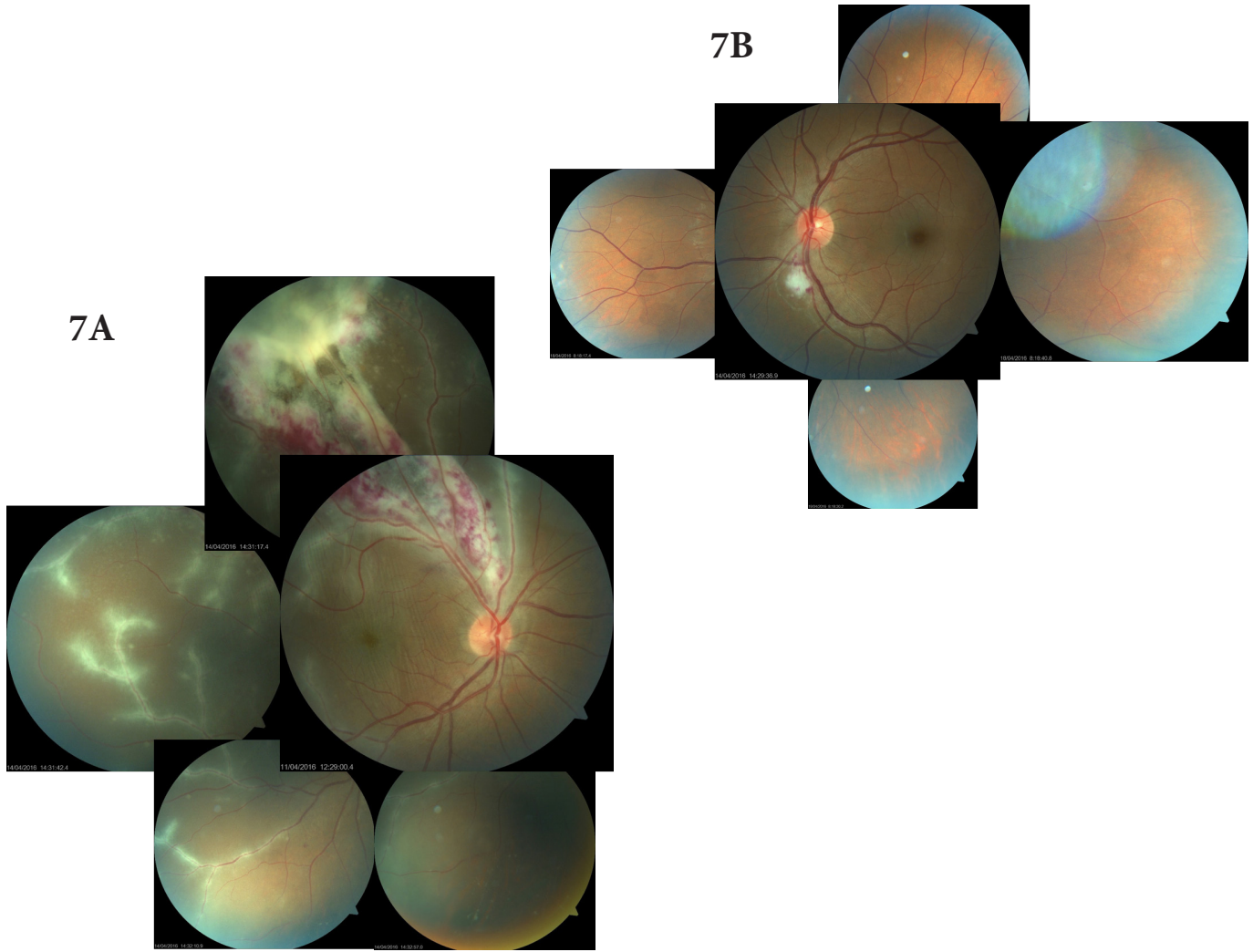
CMV retinitisi 3 farklı klinik şekilde karşımıza çıkabilir. Bunlar:

- 1.Klasik veya fulminan hemorajik nekrotizan retinit: Retina arka kutbunda majör damar arkaları boyunca uzananır
- 2.Granüler form: Retina periferinde tipik olarak ödem, damar kılflanması ve hemorajinin az görüldüğü ve lezyon kenarlarından ilerleme gösteren retinit ile karakterizedir.
3. Donmuş dal anjitisi (frosted branch angiitis): Perivasküler lezyonlarla karakterize idiyopatik retinal perivaskülit.

Etkilenen retina alanının kenarları düzensizdir ve etrafında satelat infiltratlar vardır. Optik diskin primer tutulumu nadir olup, retinit arka kutba doğru ilerlediğinde tutulabilir. İmmunosupresyon nedeni ile vitrit ve ön kamara reaksiyonu hafiftir. (Resim 7a,7b). Tedavisiz bırakıldığında retina lezyonları 0.2 mm/hafta olacak şekilde yavaş ilerleme gösterir ve 3-6 ayda tüm retina alanları etkilenir. Tedavi ile retinada atrofi ve lezyon kenarlarındaki infiltrasyon alanlarında opaklaşma gelişir. (Resim 8a,8b). Hastalığın takibinin arka segment fotoğrafları ile yapılması önerilmektedir. CMV retinitisi nadir olarak immün sistemi sağlam bireylerde tanımlanmıştır ve immün sistemi sağlam veya zayıf bireylerde ARN'a neden olabilir.^[98,105-108]

Tanı

Klinik bulgular ile koyulur. İmmunosupresyon zemininde anti-kor yapımı bozulduğu için, atipik vakalarda kesin tanı göz içi sıvılarda PZR ile CMV DNA'sının gösterilmesi ile konulur.



Resim 7’de CMV retinitis saptanan ve sonrasında HIV + olduğu tespit edilen hastanın sağ gözünün arka segment fotoğrafı, resim 7b’de aynı hastanın sol gözünün arka segment fotoğrafı.

Tedavi

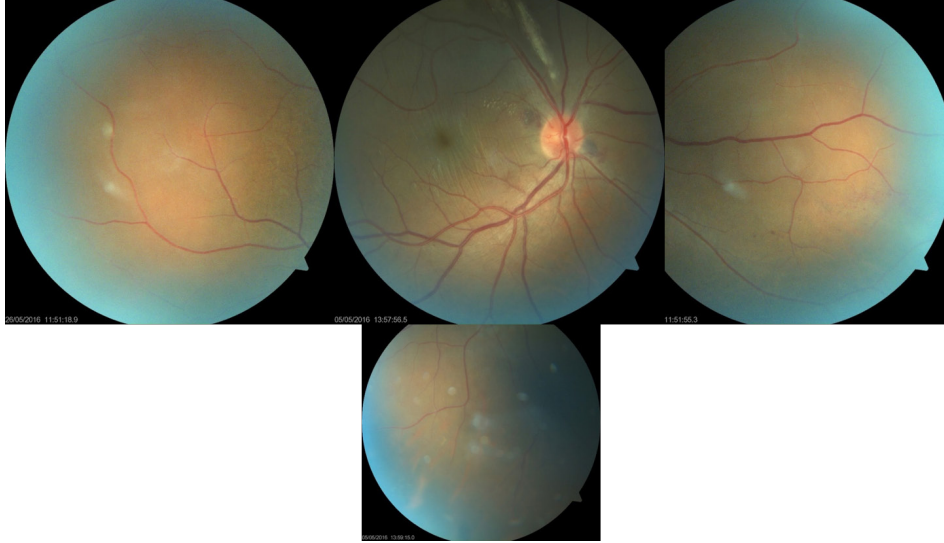
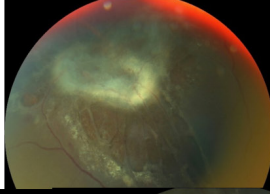
CMV retinitinde tedaviyi planlarken hastaya ait faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. CMV retinitinde hastaya ait en önemli faktör hastanın immün durumudur. Medikal immunsupresyon durumlarında immunsupresif tedavi ve/veya kemoterapinin kesilmesi ya da dozunun azaltılması immün sistemi düzeltirken AIDS hastalarında bu durum ancak HAART tedavisi ile mümkün olmaktadır. HAART tedavisi HIV replikasyonunu azaltır, CD4 + T hücre sayısını artırır. [109] HAART tedavisi ile AIDS hastalarında CMV’yi de içeren fırsatçı enfeksiyonların sıklığı azalmıştır. CD4+ Thücre sayısı <100 hücre/ml olan ve CMV retinitis görülen hastalarda mortalite 2 kat artmaktadır ve sistemik anti-CMV tedavi ile mortalitede azalma görülmektedir. [110-111] Bu nedenle tolere edebilen her hastada sistemik anti-CMV tedavi verilmelidir.

Anti-CMV ilaçları virostatiktir, immunsupresyon halinde tedavi kesilirse progresyon kaçınılmazdır. Bu nedenle ömür boyu tedavi gerekebilir. AIDS hastalarında anti-CMV altında nökslerin görüldüğü hastalarda dirençli suş gelişimi veya hastanın immün sisteminde bozulma akla gelmelidir. HAART tedavisinden önceki dönemlerde CMV retinitis geçirmiş hastalarda ömür boyu idame tedavisi gerekebilirken, AIDS hastalarının immün sistemin düzelmesini sağlayan HAART tedavisi ile AIDS hastalarında CMV rekürrensleri azalmış ve CMV retinitinde idame tedavi süresi kı-

salıma başlamıştır. [112-115] Bu hastaların uzun dönem dikkatli takipleri şarttır.

Tedavide intravenöz gansiklovir, foskarnet ve sidofavir ek olarak oral valgansiklovir kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, kullanım dozları ve yan etkileri Tablo 3’te özetlenmiştir. CMV retinitinde 2-3 haftalık indüksiyon tedavisini takiben idame tedavisi uygulanır. [116] Gansiklovir CMV retinitis tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır. [117] Kemik iliğini baskılar. Bir antiretroviral ajan olan zidovudin ile birlikte kullanıldığında her iki ilaç da kemik iliğini baskıladığından dolayı dikkatli olunmalıdır. Valgansiklovir de gansiklovir ile benzer yan etkilere sahiptir. Bu ilaç oral kullanıldığından dolayı intravenöz tedaviye göre daha avantajlıdır ve ilk tercih ilaçtır. Foskarnet 2 saat İV infüzyon şeklinde uygulanır, nefrotoksitesi nedeni ile beraberinde hidrasyon da yapılır bu nedenle en kullanışsız ilaçtır. CMV retinitis tedavisinde gansiklovir kadar etkili olmasına rağmen kullanım zorluğu nedeni ile ilk ilaç olarak tercih edilmemektedir. Sidofavir nefrotoksiktir, beraberinde iyi bir hidrasyon yapılmalıdır. Sidofavir ile immün iyileşme üveiti (immün recovery üveitis:IRU) görülebilir. [118] IRU iyileşen immün sistemin inaktif CMV retinitis gözlerde virüse karşı oluşturduğu ön kamarada ve vitreusta belirgin inflamasyonla karakterize immün cevaptır. IRU tedavisinde oral, perioküler ve intravitreal steroidler kullanılmaktadır. Sidofavir de foskarnet gibi tedavide ilk ilaç olarak tercih edilmez. Yüksek doz sistemik tedaviye rağmen retinit progresyonu

8A



8B



Resim 8a'da sağ gözün tedavi sonrası görüntüsü, resim 8b'de sol gözün tedavi sonrası görüntüsü.

Tablo 3: CMV tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar, kullanım şekilleri ve yan etkileri

İlaç adı	Gansiklovir	Foskarnet	Sidofovir	Valgansiklovir
İndüksiyon tedavisi	IVT: 5 mg/kgx2/gün (2-3 hafta) İVE: 200 -2000 µg/0.1 (2-3 enjeksiyon/hafta) İVİ: 4.5 mg	IVT: 60 mg/kg x3/gün (2-3 hafta) İVE: 2.4 mg /0.1 ml (2-3 enjeksiyon/hafta)	IVT: 5 mg/kg/hafta (2 hafta)	Oral 900 mg/günx2 (3 hafta)
İdame tedavisi	IVT:5 mg/kg/gün IVE: 200-2000µg/0.1 ml/hafta İVİ:4.5 mg(5-8 ayda bir)	IVT: 30-40 mg/kgx3 /gün İVE: 2.4mg/0.1 ml/ hafta	IVT: 5 mg/kg/hafta (2 haftada bir)	900 mg/gün
Yan etki	Kemik iliği baskılanması	Nefrotoksisite	Nefrotoksisite Üveit Hipotoni	Kemik iliği baskılanması

IVT:intravenöz tedavi
İVE:intravitreal enjeksiyon
İVİ:intravitreal implant

gösteren hastalar veya sistemik tedaviyi tolere edemeyen hastalarda intravitreal tedavi uygulanabilir. İntravitreal tedavi arka kutbu tutan ağır olgularda hızlı tedavi sağlamaktadır.

Tedaviye yanıtın belirlenmesinde en önemli kriter lezyonun büyüklüğü ve lezyon aktivitesidir. Lezyon sınırlarında beyazlaşma ve hemoraji aktivite göstergesidir.

Komplikasyon-Prognoz

CMV retinitinde görme kaybı makula, optik sinir tutulumu ve retina dekolmanı nedeniyedir. Atrofik retina alanlarında vitreus traksiyonuna bağlı çok sayıda delik oluşabilir. Lazer tedavisi retina dekolmanını geciktirebilir fakat önlemez. Bu hastalarda PPV sonrası silikon tamponadın uzun süre kalması önerilmektedir. Her ne kadar HAART sonrası AIDS hastalarında mortalite ve morbidite azaldıysa da CMV retinitini hala ciddi komplikasyonları olan bir enfeksiyon olmaya devam etmektedir.

EBV Üveiti

EBV, gama herpes virüs alt ailesinin bir üyesi HHV-4 olarak da bilinen bir DNA virüsüdür. EBV dünyada yaygın olarak bulunur, genel popülasyonun %90'ının bu virüsle enfekte olduğu tahmin edilmektedir. EBV orofarinks salgıları ve kan yolu ile bulaşır. Seropozitif sağlıklı bireylerin %15-25'i bu virüsü tükürük yolu ile yayarak virüsün geniş dağılımına olanak sağlar. Primer enfeksiyon enfeksiyöz mononükleoz, genellikle 14-18 yaş arası bireyleri etkiler. B lenfositleri EBV için yüzey reseptörlerine sahiptir, virüs B lenfositlerinde latent kalır. EBV nazofarinks kanseri, Burkitt lenfoma, immün sistemi baskılanmış kişilerde görülen lenfoproliferatif hastalıklar, Hodgkin lenfoma ve Sjögren sendromu patogenezinin sorumlu tutulmaktadır.^[119]

EBV gözün tüm segmentlerini etkileyebilir. EBV'ye bağlı göz bulguları konjenital enfeksiyonun veya daha sık olarak primer enfeksiyonun neticesinde ortaya çıkmaktadır. Virüsün göz bulgularının patogenezinde nasıl bir rol oynadığı hala netlik kazanmamıştır. Dakriyoadenit, konjonktivit, episklerit, keratit, iridosiklit, kranial sinir felçleri, Parinaud oküloglandular sendromu ve maküla ödemi, retinal kanamalar, punktat dış retinit, donmuş dal anjitis, multifokal koroidit panüveiti içeren arka segment bulguları EBV'ya bağlı olarak bildirilen göz bulgularıdır. Bunların yanında koroidal neovaskülarizasyon ve ilerleyici subretinal fibrozis, optik disk ödemi, optik nörit ve RPE'de skar ve pigment değişiklikleri de bildirilmiştir.^[120-127]

EBV'nin farklı üveit tiplerinin etyolojisinde de rol oynadığı bildirilmekle birlikte, üveitlerdeki rolü de net değildir. EBV'nin akut ön üveit veya kronik granümatöz ön üveit ile seyrettiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Uusi ve Skai^[128] hastalarında EBV ön üveiti öncesinde grip benzeri prodromal dönem olduğunu ve üveit akut döneminde fibrinli ön kamara reaksiyonuna eşlik eden optik disk ödemi ve hiperemisi görüldüğünü bildirmişlerdir. B lenfositlerinin latent fazda EBV genomu içermesi dolayısıyla intraoküler sıvı analizlerinde yanlış EBV pozitifliği görülebilmektedir. EBV ile enfekte olan hastalarda üveit gelişmediği halde ön kamara sıvısında EBV PZR pozitif olabilir.^[129] EBV ön üveitinde topikal steroid ve sikloplejik ajanlar kullanılmaktadır. Bunun yanında EBV serolojisi pozitif, olası EBV üveitli hastalarda gansiklovir, valgansiklovir, valasiklovir, famsiklovir ve foskarnetin de faydalı olduğu bildirilmektedir.^[130-131]

SONUÇ

Herpes virüsler viral üveitlerin önde gelen nedenlerindendir. Hastalığın kesin tanısı moleküler tanı testleri ile koyulsa da oftalmologların bu virüslerin yol açtığı üveitlerin temel klinik özelliklerini iyi bilmeleri, bu testler sonuç vermeden önce hızlı ve etkin bir şekilde tedaviye başlamalarına olanak sağlar. Bu şekilde gereksiz tetkiklerin önüne geçilmiş, çeşitli yan etkileri olan immün modulator ajanların gereksiz yere kullanımı önlenmiş olur. Moleküler

tanı testlerindeki gelişmeler sayesinde üveit etyolojilerinde viral ajanların oynadıkları rolün daha da netlik kazanacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cunningham ET Jr. Diagnosing and treating herpetic anterior uveitis. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2129-2130.
2. Zhu L, Zhu H. Ocular herpes: the pathophysiology, management and treatment of herpetic eye diseases. *Virol Sin*. 2014;29(6):327-342.
3. Hirsh MS. Herpes simplex virus. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 1st Edition, Churchill Livingstone, New York 1995; 1336-1345.
4. Arvin AM, Prober CG. Herpes simplex viruses. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, ed(s), *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology, 7th Edition, Washington, D.C., 1995;876-883.
5. De Groot-Mijnes JDF, de Visser L, Zuurveen S, Martinus RA, Völker R, ten Dam-van Loon NH, et al. Identification of new pathogens in the intraocular fluid of patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010; 150(5):628-636.
6. Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batıoğlu F, Tugal-Tutkun I; BUST Study Group. Demographic and clinical characteristics of uveitis in Turkey: The First National Registry Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 26 (1):17-26.
7. Tugal-Tutkun I, Otük-Yasar B, Altinkurt E. Clinical features and prognosis of herpetic anterior uveitis: a retrospective study of 111 cases. *Int Ophthalmol*. 2010;30(5):559-565.
8. Lee JH, Agarwal A, Mahendradas P, Lee CS, Gupta V, Pavesio CE, et al. Viral posterior uveitis. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(4):404-445.
9. Al-Dujaili LJ, Clerkin PP, Clement C, McFerrin HE, Bhattacharjee PS, Varnell ED, et al. Ocular herpes simplex virus: how are latency, reactivation, recurrent disease and therapy interrelated? *Future Microbiol*. 2011;6(8):877-907.
10. Dwyer DE, Cunningham AL. 10: Herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Med J Aust*. 2002;177(5):267-73.
11. Kinghorn GR. Epidemiology of genital herpes. *J Int Med Res*. 1994;22(1):14A-23A.
12. Enders G, Risse B, Zauke M, Bolley I, Knotek F. Seroprevalence study of herpes simplex virus type 2 among pregnant women in Germany using a type-specific enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17(12):870-872.
13. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(3):361-381.
14. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology*. 2008;115(2):3-12.
15. Zaal MJ, Volker-Dieben HJ, D'Amato J. Prognostic value of Hutchinson's sign in acute herpes zoster ophthalmicus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241(3):187-191.
16. Nakamura M, Tanabe M, Yamada Y, Azumi A. Zoster sine herpette with bilateral ocular involvement. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(6):809-810.
17. Guney E, Akcay BI, Erdogan G, Unlu C, Akcali G, Bayramlar H. The etiological features of anterior uveitis in a Turkish population. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:845-849.
18. Al Dhibi HA, Al Shamsi HN, Al-Mahmood AM, Al Taweel HM, Al Shamrani MA, Arevalo JF, et al. Patterns of uveitis in a tertiary care referral institute in Saudi Arabia. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(3):388-395.
19. Gaynor BD, Margolis TP, Cunningham ET Jr. Advances in diagnosis and management of herpetic uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2000;40(2): 85-109.
20. Takase H, Kubono R, Terada Y, Imai A, Fukuda S, Tomita M, et al. Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(6):473-482.
21. Miserocchi E, Waheed NK, Dios E, Christen W, Merayo J, Roque M, et al. Visual outcome in herpes simplex virus and varicella zoster virus uveitis. A clinical evaluation and comparison. *Ophthalmology*. 2002;109(8):1532-1537.
22. Kardeş E, Bozkurt K, Sezgin Akçay Bİ, Ünlü C, Aydoğan Gezginaslan T, Ergin A. Clinical features and prognosis of herpetic anterior uveitis. *Turk J Ophthalmol*. 2016;46(3):109-113.
23. Tugal-Tutkun I, Araz B, Taskapili M, Akova YA, Yalniz-Akkaya Z, Berker N, et al. Bilateral acute depigmentation of the iris: report of 26 new cases and four-year follow-up of two patients. *Ophthalmology*. 2009;116(8):1552-1557.
24. Moorthy RS, Mermoud A, Baerveldt G, Minckler DS, Lee PP, Rao NA. Glaucoma associated with uveitis. *Surv Ophthalmol*. 1997;41(8):361-394.

25. De-la-Torre A, Valdes-Camacho J, Foster CS. Bilateral Herpes Simplex Uveitis: Review of the Literature and Own Reports. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(4):497-502.
26. Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. *Cornea.* 1999;18(2):127-143.
27. Liesegang TJ. Varicella-zoster virus eye disease. *Cornea* 1999; 18(5): 511-531.
28. Wensing B, Relvas LM, Caspers LE, Valentincic NV, Stunf S, de Groot-Mijnes JD, et al. Comparison of rubella virus- and herpes virus-associated anterior uveitis: clinical manifestations and visual prognosis. *Ophthalmology.* 2011;118(10):1905-1910.
29. De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, Schuller M, Ten Dam-Van Loon NH, De Boer JH, et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141(2):313-318.
30. Sugita S, Shimizu N, Watanabe K, Mizukami M, Morio T, Sugamoto Y, et al. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(7):928-932.
31. Capella JM, Foster CS. Herpesviruses. (Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus). Foster CS, Vitale AT(eds), *Diagnosis&Treatment of Uveitis*, 2nd Edition, New Delhi, India, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2013;437-445.
32. Kirk R, Wilhelmus, M.D., M.P.H., Roy W. Beck, M.D., Ph.D., Pamela S. Moke, M.S.P.H., Chandler R. Dawson, M.D., Bruce A. Barron, M.D., Dan B. Jones, M.D., et al., for the Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *Herpetic Eye Disease Study Group. N Engl J Med.* 1998; 339(5):300-306.
33. The Herpetic Eye Disease Study Group. A Controlled trial of oral acyclovir for iridocyclitis caused by herpes simplex virus. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(9):1065-1072.
34. Hung SO, Petterson A, Rees PJ. Pharmacokinetics of oral acyclovir (Zovirax) in the eye. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(3):192-195.
35. Hoang-Xuan T, Buchi ER, Herbort CP, Denis J, Frot P, Thénault S, et al. Oral acyclovir for herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* 1992;99(7):1062-1071.
36. Tugal-Tutkun I, Cimino L, Akova Y. Review for disease of the year: varicella zoster virus-induced anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(2):171-177.
37. Miserocchi E, Fogliato G, Bianchi I, Bandello F, Modorati G. Clinical features of ocular herpetic infection in an Italian referral center. *Cornea.* 2014;33(6):565-570.
38. Sungur GK, Hazirolan D, Ünlü N, Duran S, Kasım R, Duman S. Akut retinal nekroz sendromunda erken tanınım önemi. *Ret-Vit.* 2008;16:193-196.
39. Young NJ, Bird AC. Bilateral acute retinal necrosis. *Br J Ophthalmol.* 1978;62(9):581-590.
40. Culbertson WW, Blumenkranz MS, Haines H, Gass DM, Mitchell KB, Norton EW. The acute retinal necrosis syndrome. Part 2: Histopathology and etiology. *Ophthalmology* 1982;89(12):1317-1325.
41. Culbertson WW, Blumenkranz MS, Pepose JS, Stewart JA, Curtin VT. Varicella zoster virus is a cause of the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology.* 1986;93(5):559-569.
42. Kramer S, Brummer C, Zierhut M. Epstein-Barr virus associated acute retinal necrosis. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(1):114.
43. Tran TH, Rozenberg F, Cassoux N, Rao NA, LeHoang P, Bodaghi B. Polymerase chain reaction analysis of aqueous humour samples in necrotizing retinitis. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(1):79-83.
44. Ganatra JB, Chandler D, Santos C, Kuppermann B, Margolis TP. Viral causes of acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(2):166-172.
45. Jabs DA, Schachat AP, Liss R, Knox DL, Michels RG. Presumed varicella zoster retinitis in immunocompromised patients. *Retina.* 1987;7(1):9-13.
46. Holland GN. and the Executive Committee of the American Uveitis Society. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(5):663-667.
47. Fisher JP, Lewis ML, Blumenkranz M, Culbertson WW, Flynn HW Jr, Clarkson JG, et al. The acute retinal necrosis syndrome. Part 1: Clinical manifestations. *Ophthalmology.* 1982;89(12):1309-1316.
48. Nishi M, Hanashiro R, Mori S, Masuda K, Mochizuki M, Hondo R. Polymerase chain reaction for the detection of the varicella-zoster genome in ocular samples from patients with acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol.* 1992;114(5):603-609.
49. Yamamoto S, Pavan-Langston D, Kinoshita S, Nishida K, Shimomura Y, Tano Y. Detecting herpesvirus DNA in uveitis using the polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(5):465-468.
50. De Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M, Rothova A, de Jong PT, Baarsma GS, et al. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(6):650-658.
51. Ando F, Kato M, Goto S, Kobayashi K, Ichikawa H, Kamiya T. Platelet function in bilateral acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol.* 1983;96(1):27-32.
52. Duker J.S., Blumenkranz M.S. Diagnosis and management of acute retinal necrosis (ARN) syndrome. *Surv Ophthalmol* 1991;35(5):327-343.
53. Palay DA, Sternberg P Jr, Davis J, Lewis H, Holland GN, Mieler WF, et al. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(3):250-255.
54. Tibbetts MD, Shah CP, Young LH, Duker JS, Maguire JJ, Morley MG. Treatment of acute retinal necrosis. *Ophthalmology.* 2010;117(4):818-824.
55. Chau Tran TH, Cassoux N, Bodaghi B, Lehoang P. Successful treatment with combination of systemic antiviral drugs and intravitreal ganciclovir injections in the management of severe necrotizing herpetic retinitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11(2):141-144.
56. Luu KK, Scott IU, Chaudhry NA, Verm A, Davis JL. Intravitreal antiviral injections as adjunctive therapy in the management of immunocompetent patients with necrotizing herpetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(6):811-813.
57. Clarkson JG, Blumenkranz MS, Culbertson WW, Flynn HW Jr, Lewis ML. Retinal detachment following the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology.* 1984;91(12):1665-68.
58. Weinberg DV, Lyon AT. Repair of retinal detachments due to herpes varicella-zoster virus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology.* 1997;104(2):279-282.
59. Han DP, Lewis H, Williams GA, Mieler WF, Abrams GW, Aaberg TM. Laser photocoagulation in the acute retinal necrosis syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(8):1051-1054.
60. Sternberg P Jr, Han DP, Yeo JH, Barr CC, Lewis H, Williams GA, et al. Photocoagulation to prevent retinal detachment in acute retinal necrosis. *Ophthalmology.* 1988;95(10):1389-1393.
61. Meghpara B, Sulkowski G, Kesen MR, Tessler HH, Goldstein DA. Long-term follow-up of acute retinal necrosis. *Retina.* 2010;30(5):795-800.
62. Ludwig IH, Zegarar H, Zakov N. The acute retinal necrosis syndrome. Possible herpes simplex retinitis. *Ophthalmology.* 1984;91(12):1659-1664.
63. Ezra E, Pearson RV, Etchells DE, Gregor ZJ. Delayed fellow eye involvement in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(1):115-117.
64. Martinez J, Lambert HM, Capone A, Sternberg P Jr, Aaberg TM, Lopez PF, et al. Delayed bilateral involvement in the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1992;113(1):103-104.
65. Price FW Jr, Schlaegel TF Jr. Bilateral acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 1980;89(3):419-424.
66. Sidikaro Y, Silver L, Holland GN, Kreiger AE. Rhegmatogenous retinal detachments in patients with AIDS and necrotizing retinal infections. *Ophthalmology.* 1991;98(2):129-135.
67. Johnston WH, Holland GN, Engstrom RE Jr, Rimmer S. Recurrence of presumed varicella-zoster virus retinopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1993;116(1):42-50.
68. Forster DJ, Dugel PU, Frangieh GT, Liggett PE, Rao NA. Rapidly progressive outer retinal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1990;110(4):341-348.
69. Engstrom RE Jr, Holland GN, Margolis TP, Muccioli C, Lindley JJ, Belfort R Jr, et al. The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology.* 1994;101(9):1488-1502.
70. Moorthy RS, Weinberg DV, Teich SA, Berger BB, Minturn JT, Kumar S, et al. Management of varicella zoster virus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(3):189-194.
71. Spaide RF, Martin DF, Teich SA, Katz A, Toth I. Successful treatment of progressive outer retinal necrosis syndrome. *Retina.* 1996;16(6):479-487.
72. Scott IU, Luu KM, Davis JL. Intravitreal antivirals in the management of patients with acquired immunodeficiency syndrome with progressive outer retinal necrosis. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(9):1219-1222.
73. Wensing B, de Groot-Mijnes JD, Rothova A. Necrotizing and nonnec-

- rotizing variants of herpetic uveitis with posterior segment involvement. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(4):403-408.
74. Bodaghi B, Rozenberg F, Cassoux N, Fardeau C, LeHoang P. Nonnecrotizing herpetic retinopathies masquerading as severe posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1737-1743.
 75. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1143-1151.
 76. Markomichelakis NN, Canakis C, Zafirakis P, Marakis T, Mallias I, Theodosiadis G. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectoral iris atrophy. *Ophthalmology*. 2002;109(5):879-882.
 77. Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):834-840.
 78. Chee SP, Jap A. Presumed fuchs heterochromic iridocyclitis and Posner-Schlossman syndrome: comparison of cytomegalovirus-positive and negative eyes. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(6):883-889.
 79. Choi JA, Kim KS, Jung Y, Park HY, Park CK. Cytomegalovirus as a cause of hypertensive anterior uveitis in immunocompetent patients. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2016;6(1):32.
 80. Takusagawa HL, Liu Y, Wiggs JL. Infectious theories of Posner-Schlossman syndrome. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51(4):105-115.
 81. Hwang YS, Shen CR, Chang SH, Lai CC, Liu CL, Chen KJ, et al. The validity of clinical feature profiles for cytomegaloviral anterior segment infection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Jan 2011;249(1):103-110.
 82. Doğan-Dursun A, Oray M, Tugal-Tutkun I. İmmün sistemi sağlıklı bireylerde sitomegalovirüs ön üveiti. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol*. 2014; 23(3):147-154.
 83. Miyanaga M, Sugita S, Shimizu N, Morio T, Miyata K, Maruyama K, et al. A significant association of viral loads with corneal endothelial cell damage in cytomegalovirus anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(3):336-340.
 84. Wong MH, Cheung GC, Chee SP. Posterior segment findings of ocular cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(11):1811-1816.
 85. Accorinti M, Gilardi M, Pirraglia MP, Amorelli GM, Nardella C, Abicca I, et al. Cytomegalovirus anterior uveitis: long-term follow-up of immunocompetent patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(11):1817-1824.
 86. Bloch-Michel E, Dussaix E, Cerqueti P, Patarin D. Possible role of cytomegalovirus infection in the etiology of the Posner-Schlossmann syndrome. *Int Ophthalmol*. 1987;11(2): 95-96.
 87. Quentin CD, Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(1):46-54.
 88. de Groot-Mijnes JD, de Visser L, Rothova A, Schuller M, van Loon AM, Weersink AJ. Rubella virus is associated with fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(1):212-214.
 89. Ruokonen PC, Metzner S, Ucer A, Torun N, Hofmann J, Pleyer U. Intraocular antibody synthesis against rubella virus and other microorganisms in Fuchs' heterochromic cyclitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(4):565-571.
 90. Markomichelakis NN, Canakis C, Zafirakis P, Marakis T, Mallias I, Theodosiadis G. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectoral iris atrophy. *Ophthalmology*. 2002;109(5):879-882.
 91. Van Bostel LA, Van Der Lelij A, Van Der Meer J, Los LI. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology*. 2007;114(7):1358-1362.
 92. Wong, V.W., Chan, C.K., Leung, D.Y., Lai T.Y. Long-term results of oral valganciclovir for treatment of anterior segment inflammation secondary to cytomegalovirus infection. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6:595-600.
 93. Pleyer U, Chee SP. Current aspects on the management of viral uveitis in immunocompetent individuals. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 1017-1028
 94. Wong, J.X., Agrawal, R., Wong, E.P., Teoh SC. Efficacy and safety of topical ganciclovir in the management of cytomegalovirus (CMV)-related anterior uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2016;6(1):10.
 95. Antoun J, Willermain F, Makhoul D, Motulsky E, Caspers L, Relvas LJ. Topical ganciclovir in cytomegalovirus anterior uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(4):313-318.
 96. Waduthantri S, Zhou L, Chee SP. Intra-cameral level of ganciclovir gel, 0.15% following topical application for cytomegalovirus anterior segment infection: A pilot study. *PLoS One*. 2018;13(1):1-12.
 97. Koizumi N, Miyazaki D, Inoue T, Ohtani F, Kandori-Inoue M, Inatomi T, et al. The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal endotheliitis. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(2):114-119.
 98. Tugal-Tutkun I, Araz B, Cagatay A. CMV retinitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection in a patient with Behçet's uveitis. *Int Ophthalmol*. 2010;30(5):591-593.
 99. Holland GN, Gottlieb MS, Yee RD, Schanker HM, Pettit TH. Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(4):393-402.
 100. Jabs DA, Enger C, Bartlett JG. Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(1):75-80.
 101. Hoover DR, Peng Y, Saah A, Semba R, Detels RR, Rinaldo CR Jr, et al. Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(7):821-827.
 102. Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD, Mathews WC, Fullerton SC, Rickman LS, et al. Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(5):575-582.
 103. Pertel P, Hirschtick R, Phair J, Chmiel J, Poggensee L, Murphy R. Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5(11):1069-1074.
 104. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-860.
 105. Toyokawa N, Kimura H, Kuroda S. Cytomegalovirus retinitis after subtenon triamcinolone acetonide and intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor in an immunocompetent patient with age-related macular degeneration and diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(2):166-168.
 106. Delyfer MN, Rougier MB, Hubschman JP, Aouizérate F, Korobelnik JF. Cytomegalovirus retinitis following intravitreal injection of triamcinolone: report of two cases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(6):681-683.
 107. Schwoerer J, Othenin-Girard P, Herbort CP. Acute retinal necrosis: a new pathophysiologic hypothesis. *Ophthalmologica*. 1991;203(4):172-175.
 108. Akpek EK, Kent C, Jakobiec F, Caliendo AM, Foster CS. Bilateral acute retinal necrosis caused by cytomegalovirus in an immunocompromised patient. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(1):93-95.
 109. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett RL, Timpane J, Baruch A, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with zalcitabine, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1996;334(16):1011-1017.
 110. Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, Clark R, Jacobson MA, Kempen JH, et al; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology*. 2005;112(5):771-779.
 111. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia J. Mortality risk for patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37(10):1365-1373.
 112. Reed JB, Schwab IR, Gordon J, Morse LS. Regression of cytomegalovirus retinitis associated with protease-inhibitor treatment in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(2):199-205.
 113. Whitcup SM, Cunningham ET Jr, Polis MA, Fortin E. Spontaneous and sustained resolution of CMV retinitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82(7): 845-846.
 114. Whitcup SM, Fortin E, Nussenblatt RB, Polis MA, Muccioli C, Belfort R Jr. Therapeutic effect of combination antiretroviral therapy on cytomegalovirus retinitis. *JAMA*. 1997;277(19):1519-20.
 115. Van den Horn GJ, Meenken C, Danner SA, Reiss P, de Smet MD. Effects of protease inhibitors on the course of CMV retinitis in relation to CD4+ lymphocyte responses in HIV+ patients. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(9):988-990.
 116. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, Holland GN, Jabs DA, Dieterich DT, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *Arch Intern Med*. 1998;158(9):957-969.
 117. Felsenstein D, D'Amico DJ, Hirsch MS, Neumeier DA, Cederberg DM, de Miranda P, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with 9-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxymethyl]guanine. *Ann Intern Med*. 1985;103(3):377-380.
 118. Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, et al; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*. 2006;113(4):684-694.

119. Pflugfelder SC, Roussel TJ, Culbertson WW. Primary Sjögren's syndrome after infectious mononucleosis. *JAMA*. 1987;257(8):1049-1050.
120. Gardner BP, Margolis TP, Mondino BJ. Conjunctival lymphocytic nodule associated with Epstein-Barr virus. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(5):567-571.
121. Morishima N, Miyakawa S, Akazawa Y, Takagi S. A case of uveitis associated with chronic active Epstein-Barr virus. *Ophthalmologica*. 1996;210(3):186-188.
122. Raymond LA, Wilson CA, Linnemann CC Jr, Ward MA, Bernstein DI, Love DC. Punctate outer retinitis in acute Epstein-Barr virus infection. *Am J Ophthalmol*. 1987;104(4):424-426.
123. Farrando J, Fonollosa A, Segura A, Garcia-Arumi J. Frosted branch angiitis associated with Epstein-Barr virus systemic infection. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16(1):41-43.
124. Tiedeman JS. Epstein-Barr viral antibodies in multifocal choroiditis and panuveitis. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(5):659-663.
125. Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC, Hooks JJ, Friedman L, Kuwbara T. Histopathology of the subretinal fibrosis and uveitis syndrome. *Ophthalmology*. 1985;92(6):838-844.
126. Yamamoto M, Ohga S, Ohnishi Y, Inomata H. Optic disk vasculitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Ophthalmologica*. 2002;216(3):221-225.
127. Aizawa N, Nakazawa T, Shimura M. A case of unilateral optic disc swelling with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:977-979.
128. Usui M, Sakai J. Three cases of EB virus-associated uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990;14(5-6):371-376.
129. Ongkosuwito JV, Van der Lelij A, Bruinenberg M, Wienesen-van Doorn M, Feron EJ, Hoyng CB, et al. Increased presence of Epstein-Barr virus DNA in ocular fluid samples from HIV negative immunocompromised patients with uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82(3):245-251.
130. Groen-Hakan F, Babu K, Tugal-Tutkun I, Pathanapithoon K, de Boer JH, Smith JR, et al. Challenges of diagnosing viral anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(5):710-720.
131. Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol*. 2010;49(3):151-157.



Uzm. Dr. Nilüfer ZORLUTUNA KAYMAK

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldum. Göz Hastalıkları Uzmanlığımı 2008 yılında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamladım. 2009 yılından beri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde görev yapmaktayım. Mesleki ilgi alanlarım uvea hastalıkları ve prematüre retinopatisidir. İyi derecede İngilizce bilmekteyim.