

Sitomegalovirüs İlişkili Üveit; Klinik, Tanı ve Tedavi

Cytomegalovirus Associated Uveitis; Clinic, Diagnosis and Treatment

Ece TURAN VURAL*/ORCID No: 0000-0003-0859-1848, Sevcen BALCI*/ORCID No: 0000-0002-1695-0583,

*Doç. Dr. SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

**Op. Dr. SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Geliş Tarihi/Received: 31.05.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ece TURAN VURAL, SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sadık Eratik Göz Kliniği, Selimiye Mahallesi, Tıbbiye Cad No:23, 34668 Üsküdar/İstanbul Tel./Phone: +90 216 542 32 32 E-posta/E-mail: eceturan76@gmail.com

ÖZ

Sitomegalovirüs (CMV) çift sarmallı bir DNA virüsüdür ve genel popülasyonda yaygın bir patojendir. İmmünkompetent ve immünkompramize bireylerde hem ön, hem de arka segmenti tutan üveit tablosuna neden olabilmektedir. Ön üveit artmış göz içi basıncı (GİB) ve iris atrofi ile karakterize iken; arka segment tutulumunda en sık retinit ve nadiren akut retinal nekroz görülür.

Anahtar Kelimeler: Sitomegalovirüs, ön üveit, retinit.

ABSTRACT

Cytomegalovirus is a double-stranded DNA virus in the herpesviridae family and a wide spread pathogen in general population. It causes both anterior and posterior uveitis in immunocompetent and immunocompromised individuals. While anterior uveitis is characterized with high intraocular pressure and iris atrophy; retinitis and rarely acute retinal necrosis are the clinical presentation in posterior uveitis.

Keywords: Cytomegalovirus, anterior uveitis, retinitis.

GİRİŞ

Sitomegalovirüs (CMV) çift sarmallı bir DNA virüsüdür. İmmünolojik açıdan sağlam kişilerde nadiren klinik olarak belirgin bir hastalığa neden olur. İmmün yetmezliği olan kişilerde ise (solid organ ve kemik iliği transplantasyonu, lösemi, lenfoma, yoğun immünsupresif tedavi alma veya edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.^[1]

CMV'de immünkompramize bireylerde en sık görülen oküler klinik tablo retinitken, immünkompetent bireylerde hipertansif anterior üveit ve korneal endotelittir.^[2]

EPİDEMİYOLOJİ ve PATOGENEZ

CMV, sekresyonlarında virüs bulunan enfekte kişilerle yakın temas sonucunda ve CMV pozitif donör organlarından bulaşır. Amerika'da 6 yaşın üzerindeki bireylerin yaklaşık %60'ı ve 80 yaş üzerindeki bireylerin %80'inden fazlası seropozitiftir.^[3] CMV primer enfeksiyonu, bağışıklık sistemi güçlü konakçılarda genellikle asemptomatiktir. Primer enfeksiyondan sonra virüs çeşitli dokular, lenforetiküler hücreler ve salgı bezlerinde latent biçimde varlığını sürdürür.^[4] CMV hematogen olarak yayılır, kan-oküler bariyeri geçerek retinanın vasküler endotelial hücrelerini enfekte eder ve virüs hücreden hücreye bulaşma yoluyla retinaya taşınır. CMV optik sinir yoluyla virüs santral sinir sistemine (SSS) ulaşabilir. Human immunodeficiency virüsü (HIV) kapiller endotel hücrelerini enfekte etmesiyle ortaya çıkan mikroanjyopati, CMV ile enfekte hücrelerin kan dolaşımından retinaya geçişini kolaylaş-

tırdığı düşünülmektedir. İmmünsupresyon altındaki diğer hastalarla kıyaslandığında AIDS hastalarında CMV retinit insidansının daha yüksek olmasının nedeni bu retinal vasküler endotelial hücre tropizmi olabilir.^[5]

Batı ülkelerinde intrauterin enfeksiyonunun en yaygın nedeni hamile kadınların CMV ile primer enfeksiyonudur. Bebeklerin yalnızca %10'unda neonatal hastalık görülür ve %15'inde retinit gelişir.^[6]

AIDS'li hastalarda, CMV en yaygın fırsatçı enfeksiyonlardan biridir ve körlüğün temel nedenidir. Kandaki CD4+ hücrelerinin sayısı 50 hücre/mm³'ten düşük olan kişilerde CMV retinit gelişme riskinin daha fazla olduğunu bildirmiştir.^[7,8] Genel bağışıklık durumunun yanı sıra konakçının genetik özellikleri de HAART alan AIDS'li ve CMV retinit olan hastalarda mortalite, retinit ilerlemesi ve retina dekolmanını etkilediği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada kemokin reseptör 5 promoter haplotipinin (CCR5 +.P+) varlığının mortaliteyi arttırdığı ve retinit progresyonunu etkilediği bulunmuştur. Stromal cell derived faktör1-3'A (SDF1-3' A) varyantının varlığının retinit progresyonu etkilediği ve retina dekolmanı riskini artırdığı gösterilmiştir.^[9]

Son yıllarda HIV ilişkili olmayan immünsuprese bireylerde CMV retinitinde artmış insidans olduğu bildirilmiştir.^[10] Solid organ transplantlı hastalarda CMV retinit gelişimi için en yüksek risk; CMV seroprevalansı negatif alıcıların CMV seropozitif donörlerden organ alması ile gelişirken, allojenik kemik iliği transplanasyonlu hastalarda en yüksek risk, seropozitif CMV'li

alıcı CMV seronegatif donörü alıcı olarak kullandığı zaman görülür.^[11] İntravitreal steroidlerin özellikle diyabetik hastalarda kullanımının immünkompetent bireylerde CMV retinitinin gelişmesinde bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.^[10]

Türkiye'den Yalçındağ ve ark.^[12] (BUST Study Group) 4863 hastanın verilerini taramışlar ve CMV retinitinin insidansını %0.4 olarak bildirmişlerdir.

Son yıllarda hipertansif ön üveit olgularının %22.8-%28.6'sında etiyolojik etken CMV saptanmıştır.^[13,14] CMV anterior üveit vaka bildirimleri daha çok Asya ülkelerinden gelmektedir.^[15-19] Ülkemizden Yalçındağ ve ark.^[12] yaptıkları çalışmada CMV ön üveitini %0.1 hastada etiyolojik ajan olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir. CMV ön üveitinin latent CMV enfeksiyonunun reaktivasyonu sonucu meydana geldiği düşünülmektedir.^[20] CMV immünkompetent bireylerin iris düz kas hücrelerinde, siliyer cisimde, kornea endotelinde ve trabeküler meshworkte gösterilmiştir.^[21] Tümör nekrozis faktör gibi inflamatuvar sitokinler virüsün reaktivasyonunda önemli rol oynar.^[22] Topikal siklosporin A %0.05 gibi lokal immünsupresyon sonrası reaktif olan CMV ön üveiti vakaları bildirilmiştir.^[23]

1. Sitomegalovirüs Ön Üveiti

İmmünkompetent kişilerde, tek taraflı, hipertansif, sektöriyel iris atrofisinin eşlik ettiği, kronik ve rekürren ön üveit tablosuna neden olur. CMV'nin, Posner-Schlossman sendromu (PSS) ve Fuchs üveit sendromu (FUS) patogeneziyle ilişkili olduğunu iddia edilmiş ve virüs immünolojik açıdan sağlam kişilerde korneal endotelit vakalarında tespit edilmiştir.^[24,25] Korneal endotelit izole olabileceği gibi ön üveit ile ilişkili olabilir.

Tanı aközde PCR ile CMV DNA'sının ve ELISA ile CMV'ye karşı intraoküler antikorların gösterilmesine dayanır. Aköz PCR testleri viral yük, hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. Ancak bazen alınan örneğin az olması veya remisyonunda iken viral yükün az olduğu zamanlarda örnekleme yapılması yalancı negatifliğe sebep olabilir. Bu vakalarda aközdeki antikor seviyeleri serum düzeyleri ile karşılaştırıldığında elde edilen Goldmann-Witmer katsayısı (GWk) (>3) ile tanı desteklenebilir.^[26] Relvas ve ark.^[26] aköz PCR ve GWk ile klinik tanının doğrulanmasının CMV ön üveitinde tanıda en etkili yöntem olduğunu bildirmişlerdir ve negatif örneklemlerde klinik şüphe fazla ise örneklemlerin tekrarlanması gerektiğini önermişlerdir. PCR ön kamara inflamasyonu mevcutken erken tanıda önemli iken, GWk daha geç dönemde belirgin inflamasyon yokken tanıda kullanılır, iki testin birlikte kullanımı tanıda daha yüksek özgüllük sağlar.

CMV'un neden olduğu ön üveit, HSV ve VZV'nin neden olduğu hipertansif ön üveite göre daha az ön kamara inflamasyonu, keratik presipitatların (KPs) özellikleri, posterior sineşinin nadir olması, korneal duyunun etkilenmemesi ve retinit gözlenmemesi ile ayrılır. En sık komplikasyon glokomatöz optik nöropati ve kataraktır. Etkilenen gözde endotel hücre sayısı azalmış olabilir. Tablo-1'de CMV ön üveitinin farklı klinik prezentasyonları özetlenmiştir. İmmünkompetent bireylerde CMV ilişkili anterior üveitte vaskülit, optik disk ve makular ödem gibi arka segment patolojisi nadiren de olsa rapor edilmiştir.^[27,28]

Henüz CMV anterior üveiti için net bir tedavi şeması bildirilmemiş olsa da uygun antiviral tedavi, topikal antiglokomatöz ilaçlar ve topikal steroidler tedavinin temelini oluşturur. Akut rekürren formda viral yük azdır ve rekürrens sıktır. Tedavide topikal gansik-

Tablo-1: Sitomegalovirüs Ön Üveiti

1. Akut Relapsing Hipertansif Anterior Üveit: (PSS ile benzerlik gösterir)

- 3 ve 5. dekada rekürren akut anterior üveitle prezente olur.
- Siliyer injeksiyon minimaldir.
- Korneal epitelyal ödem görülebilir.
- Birkaç tane gri-beyaz orta-büyük granülatöz keratik presipitatlar (KPs).
- Hafif ön kamara reaksiyonu(+1 hücre), minimal flare.
- Moth-eaten stromal iris atrofisi.
- Göz içi basınç 50 mmH'ı bulabilir.

2. Kronik Hipertansif Anterior Üveit: (FUS ile benzerlik gösterir)

- 5. veya 7. Dekada.
- Orta siliyer injeksiyon.
- Orta ön kamara reaksiyonu.
- Diffüz, stellat, coin-shaped KPs.
- Nodüler endotelial lezyonlar(transluzent halo ile çevrili beyaz orta büyüklükte nodüler lezyonlar).
- Moth-eaten stromal iris atrofisi.
- Posterior sineşi genellikle yok.
- Göz içi basınç 45 mmH'ı bulabilir (Akut forma göre daha düşük).
- Korneal endotelial hücreler azalmıştır-Aközdeki viral yük ile endotel sayısının kaybı koreledir).
- Endotelit ve stromal ödem görülebilir.
- Endotelitte immün korneal halka olabilir.

3. Rekürren ve Kronik İridosiklit:

- Peripupiller ya da yamalı iris atrofisi.
- Heterokromi, hafif dilate distorsiyone pupil.
- İris atrofisi pupiller zonda genellikle stromadadır.
- Posterior sineşi genellikle görülmez.
- Ön kamara reaksiyonu belirgindir.
- Göz içi basınç aktif üveit atağı sırasında genellikle yüksektir.

lovir jel %0.15 günde 5 kez ön kamara inflamasyonu ve endotelit düzelene kadar kullanılır ve mümkün olduğunca uzun süre günde 3 keze düşürülerek tedaviye devam edilir.^[29] Antoun ve ark.^[29] yaptığı çalışmada bu dozlarda kullanılan topikal gansiklovir %0.15 jelin hastalığın rekürrens sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Topikal prednisolone asetat %1 gibi kortikosteroidler belirgin inflamasyon varlığında eklenir. İnflamasyon derecesine göre steroidler azaltılarak topikal nonsteroid antiinflamatuvar damlalar günde 4 kez kullanılabilir. Kronik anterior üveitte orta-fazla viral yük vardır ve önce topikal tedavi başlanır eğer tedavi cevabı yetersizse sistemik valgansiklovir 2-4 hafta kadar 900 mg günde 2 kez ve sonrasında 450 mg günde 2 kez inflamasyon baskılanana ve aköz PCR negatifleşene kadar kullanılabilir.^[30] Sobolewska ve ark.^[30] yaptıkları çalışmada oral valgansiklovir 3 hafta 900 mg günde 2 kez ve sonrasında en az 3 ay boyunca 450 mg günde 2 kez idame tedavisine ek olarak topikal gansiklovir jel ve veya topikal kortikosteroid kullanarak hastaları ortalama 20 ay takip etmiş ve sadece topikal tedavi alan ya da kısa dönem oral valgansiklovir alan hastalara göre daha az rekürrens olduğunu bildirmişlerdir. Keorochana ve ark.^[31] %2'lik topikal gansiklovir hazırlamışlar ve 2 saatte bir 2 hafta boyunca uygulamışlar, sonrasında günde 6, 4, 3, 2 ve 1 kez uygulayarak klinik cevaba göre tedaviyi sonlandırmışlardır. Tedavi süresince ilk GİB azalmış sonrasında keratik presipitatlarda ve ön kamara inflamasyonunda azalma görülmüş ve %0.15 gansiklovir jelin bulunmadığı durumlarda bu tedavinin güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.^[31] Chee ve ark.^[32] topikal gansiklovir jel ile tedavi edilen CMV ön üveitli olgularda sistemik valgansiklovire göre daha az rekürrens oranı bildirmişlerdir.

2.Sitomegalovirus Retinitis

Konjenital CMV retinitis genellikle dissemine enfeksiyonun diğer sistemik bulguları ile ilişkilidir. Bu hastalarda ateş, trombositopeni, anemi, pnömoni ve hepatosplenomegali gibi sistemik belirtiler ön plandadır. Ancak CMV retinitisinin çocuklarda, ileri yaşlarda herhangi bir eski oküler belirtisi olmaksızın ve sistemik hastalık reaktivasyonu göstermeksizin geliştiği bildirilmiştir bu nedenle konjenital CMV geçirmiş çocukların asemptomatik olsalar dahi düzenli aralıklarla takip edilmesi gerekmektedir.

CMV enfeksiyonu göze hematojen yolla yayılır. Tipik olarak retinit periferik retinadan başlar ve sentrifugal olarak arka kutba doğru yayılır. Özellikle ilk olarak retinal periferde ortaya çıkan retinitte, erken hastalık döneminde semptomlar hiç olmayabilir. CD4+ hücre sayısı 50 hücre/mm³'ten düşük olan risk altındaki hastalarda veya diğer organlarda CMV hastalığı olduğu durumlarda her 3-4 ayda bir tam oftalmolojik muayene ile tarama yapılması önerilir.^[33]

Erken CMV retinitis, genellikle HIV ile ilişkili mikrovaskülopatinin bir parçası olarak görülen atılmış pamuk-yün manzarası ile küçük, beyaz retinal infiltrat alanları olarak kendisini gösterebilir. Ancak tedavi edilmediği takdirde sürekli ilerlemesiyle HIV ilişkili mikrovaskülopatiden ayırt edilir. Bu nedenle AIDS hastalarındaki geniş (750 µm) atılmış pamuk-yün manzaralı retinal infiltratlara şüphe ile bakılmalı ve CMV retinitis olabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır.^[34]

CMV retinitinde tipik olarak etkilenen retinal alanın sınırları genellikle düzensizdir ve uydu infiltratlarla çevrilidir. Retinit arka kutba doğru ilerledikçe optik disk infiltre olabilir. Optik diskin primer tutulumu nadirdir. AIDS'li hastalarda immün sisteminin ciddi immünsupresyonu nedeniyle üstteki vitreus enflamasyonu genellikle minimaldir ve yalnızca hafif bir ön kamara inflamasyonu görülebilir. Tedavi edilmediğinde retina infiltrasyonu yavaş bir biçimde ilerler (yaklaşık 0,2 mm/hafta) ve tüm retina yaklaşık olarak 3-6 ay zarfında tamamen hasar görür.^[35] Tablo-2'de CMV retinitinin farklı klinik prezentasyonları özetlenmiştir. (Şekil-1-2-3) Nadiren de olsa CMV retinitis immünkompetent hastalarda da bildirilmiş ve bu hastalarda akut retinal nekroz (ARN) vakaları görülmüştür.^[36] (Şekil-4)

Anti-CMV tedavisi ile aktif lezyonlar atrofik hale gelir ve kenarlardaki infiltrasyonlar daha az opak bir hal alır. (Şekil-5) İnaktivasyonda bu opasiteler fibrotik veya nektirik hal alarak retinal atrofi alanları oluşturur. (Şekil-6) Hastalık, idame tedavisi altında çoğunlukla yavaş ilerler ve yalnızca lezyonun kenarlarında hafif opasiteler görülür. Tekrarlayan CMV retinitis tespitinde seri fotoğraflar funduskopi veya fundus çizimine göre daha hassastır. Aktif olmayan lezyonların aylık olarak takip edilmesi önerilir.

2.A Ayırıcı Tanı

CMV retinitis toksoplazma retinokoroiditi, sifilitik retinit, ARN, ilerleyici dış retinal nekroz sendromu, herpetik diğer retinopatiler, kriptokokkal retinit, Candida koryoretinitis, koroid metastazi, büyük hücreli lenfoma, tüberküloz, aspergillus ve sarkoid retinitis ile karışabilir. Özellikle immünsuprese bireylerde toksoplazma retinokoroidinin atipik seyredebileceği ve CMV retinitis ile birlikte görülebileceği akılda tutulmalıdır.

2.B Tanı

CMV retinitis tanısı, genellikle immünsuprese bireylerde tipik klinik oftalmoskopik muayene bulguları ile konur. Serum anti-korları, normal popülasyonun büyük çoğunluğunda pozitifdir, bu nedenle anlamlı bir tanısal değere sahip değildir. Vitreus veya aköz humördeki antikor seviyeleri serum düzeyleri ile karşılaştırıl-

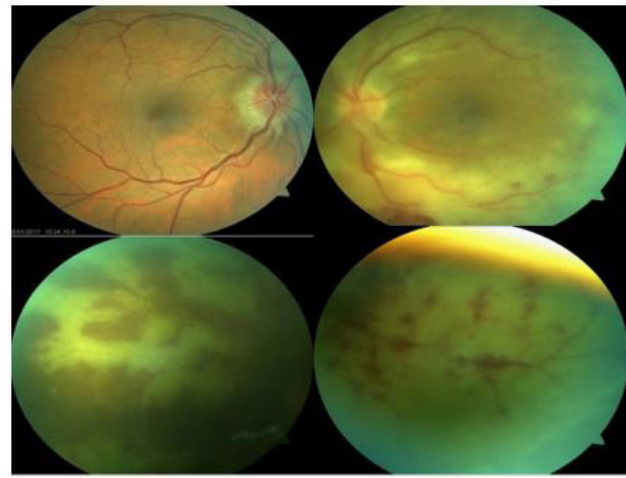
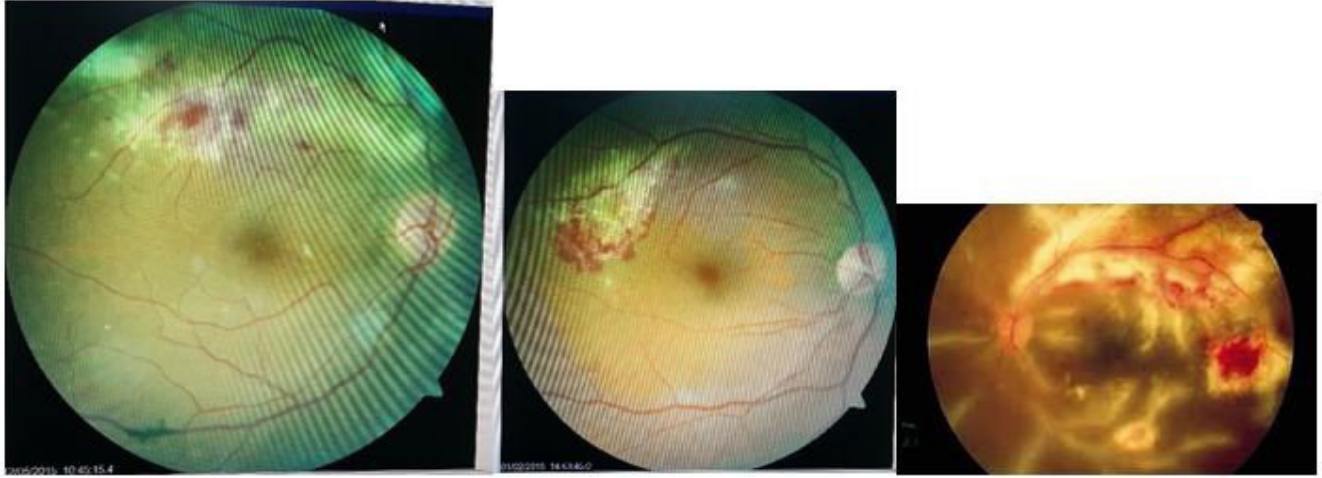
Tablo-2: Sitomegalovirüs retinitis:

• CMV retinitisinin 3 farklı klinik görünümü mevcuttur:

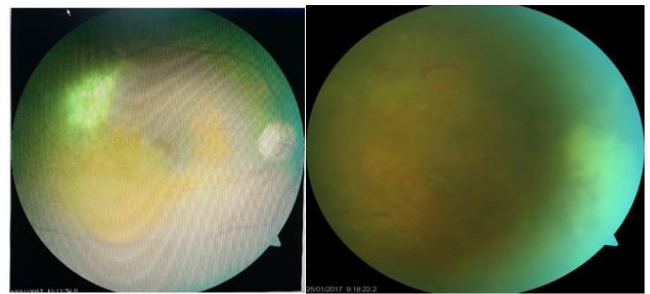
- 1. Klasik/fulminan hemorajik nekrotizan retinit:** Posterior retinada majör vasküler arkadlarda yayılır(Şekil-1).
- 2. Granüler form:** Daha çok retina periferinde bulunan ve çok az/hiç retina ödemi yapmayan, birkaç hemorajili, daha az vasküler kılıflanma ile giden, aktif olmayan merkezi alanlarda retinal atrofi ile karakterize granüler, yavaş ilerleyen retinit türü. Bu türde aktif retinit, lezyonun sınırlarından ilerler (Şekil-2).
- 3. Perivasküler form:** Donmuş dal anjitis (frosted branch angiitis) ile klinik açıdan benzerlik gösteren ve genellikle varyantı olarak tanımlanan perivasküler CMV formu (Şekil-3).

Şekil-1: Klasik/fulminan hemorajik nekrotizan retinit. Şekil-2: Granüler form

Şekil-3: Perivasküler form:



Şekil-4: Kliniğimizden immunokompetent bir hastada CMV retinitisi sonrası gelişmiş akut retinal nekroz.



Şekil-5-6: Tedavi sonrası opasiteler fibrotik veya nekrotik hal alarak retinal atrofi alanları oluşturur.

dığında ($GWk > 3$) zorlu vakalarda tanıyı destekleyebilir ancak immünsuprese bireylerde sonuçların yorumlanmasını zorlaştırabilir.^[37] Atipik lezyonları olan veya anti-CMV tedavisine cevap vermeyen hastalarda aköz veya vitreus örneklerinin PCR analizi, duyarlılık ve özgüllük düzeyi yüksek tanısal bilgi sağlayabilir. Fakat CMV, hastalığa neden olmaksızın doku içerisindeki varlığını sürdürebileceğinden bu testler ancak klinik tablo ile birlikte değerlendirildiğinde faydalı olur. Klinik bulgular, özellikle de aktif ve aktif olmayan hastalıkların birbirinden ayırt edilmesinde laboratuvar testlerinden çok daha önemlidir. Aköz veya vitreus PCR testleri viral yük, hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtı değerlendirilmesinde önemlidir. Kandaki CMV DNA'sının kopya sayısı takip edilerek seropozitif hastaların CMV retinopatisi geliştirip geliştirmeyeceği takip edilebilir.

2.C Tedavi

Tedavi planı; hastanın bağışıklık durumuna, kullanılan başka ilaçlara, bireysel toleransa ve hastanın tedavinin etkinliği ve riskleriyle ilgili tercihlerine ve aynı zamanda yaşam kalitesi üzerindeki olası etkileri ve getirebileceği kısıtlılıklara göre kişiselleştirilmelidir.

Anti-CMV ilaçları genellikle virostatiktir ve retina hücrelerindeki virütik DNA'yı tamamen ortadan kaldırmaz. Bu nedenle immünsupresyonun varlığını sürdürmesi ve anti-CMV tedavisinin bırakılması durumunda takip dönemi yeterince uzun değilse hastalık ilerleyebilir. İdame tedavisi altında bile birkaç ay sonra hastalığın tekrar etmesi mümkündür. Bunun nedeni, virüsün dirençli suşlarının gelişmesi veya hastanın immün fonksiyonunun azalması olabilir. Rezistan CMV enfeksiyonu, CMV retinitisi için tedavi gören AIDS hastalarında artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir.^[38] AIDS'li vakalarda CMV retinitisinin başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için hem HAART hem de uygun anti-CMV tedavisi uygulanması gerekir. Tıbbi immünsupresyon alan hastalarda, bağışıklık sisteminin yeniden güçlü hale gelmesi veya CMV retinitisinin etkili biçimde sonlandırılması için kemoterapi dozunun durdurulması veya düşürülmesi yeterli olabilir.^[39] AIDS'li hastalarda ise bağışıklık durumunun güçlendirilmesi HAART ile mümkün olmuştur. Bazı vakalarda CMV retinitisinin ek anti-CMV tedavisi olmaksızın HAART ile gerilediği bildirilmiştir.^[40] Ancak hızlı ve etkili tedavi için ve özellikle de arka kutbu içeren ve görmeyi tehdit eden retinit varlığında sistemik anti-CMV tedavisi zorunludur.

2.C.1.Sistemik Anti-CMV Tedavisi

Gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet ve sidovofir CMV retinitinin tedavisinde en yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Tablo-3'te sistemik Anti-CMV ilaçlar ve yan etkileri özetlenmiştir. Retinitin ilk tekrarlarında aynı ilacın yeniden indüksiyonu tedavi seçeneği olabilir. Tekrarların sıklaşması ve tedaviye dirençli durumlarda, başka bir ilaçla yeniden indüksiyon yapılması, iki ilacın birlikte kullanımı veya intraoküler tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

İntravenöz gansiklovir: Başlangıç için uygulanan yüksek dozlu indüksiyon terapisinin (2 hafta boyunca günde iki kez 5 mg/kg) ardından uzun süreli idame tedavisi (5 mg/kg/gün) uygulanır. Gansiklovir'in başlıca yan etkisi miyelosüpresyondur. Eş zamanlı olarak Granülosit Koloni Stimule Edici Faktörün kullanılması önerilir.^[41]

Oral valgansiklovir: Gansiklovirin ön ilacı olan oral valgansiklovir, hem indüksiyon hem de idame tedavisi için kullanılabilir.

İntravenöz foskarnet: Tekrar eden CMV retinitinde bir ilacın iyi terapötik etki sağlamadığı durumlarda gansiklovir ile foskarnetin birlikte kullanılması sinerjik bir etki yaratabilir.^[42]

İntravenöz sidovofir: Foskarnet gibi sidovofir de ilgili advers etkileri nedeniyle CMV retinitini yönetiminde ikinci basamak ilaç olarak değerlendirilir.

2.C.2.İntraoküler Anti-CMV Tedavisi

Yüksek doz sistemik tedavi almalarına rağmen retinit ilerleyen veya yüksek doz tedaviyi tolere edemeyen hastalarda anti-CMV ilacının intraoküler yoldan uygulanması alternatif bir yaklaşımdır, ancak bu, ekstraoküler CMV hastalığını ve kontralateral göz hastalığını önlemez. Bu nedenle lokal tedavinin, mümkün olduğu hallerde, sistemik tedavi ile kombine şekilde verilmesi önerilir.

Gansiklovirin veya foskarnetin intravitreal enjeksiyonları indüksiyon aşamasında haftada 2-3 kez ve idame amacıyla haftada bir kez uygulanabilir.^[43]

Gansiklovir intraoküler implant; arka kutbu içeren ve görmeyi tehdit eden retinit olgularında ilk tercih ilaçtır. İmplantın yerleştirilmesinden 221 gün sonra retinit progresyonu görülür, bu süre intravenöz (iv) gansiklovir ile 71 gündür.^[44] 5-8 ay içerisinde implantın değiştirilmesi gerekir.

Fomivirsen, intravitreal 330µ olarak uygulanır. Ön üveit, vitritis, GİB'de artış görülebilir.

Jeon ve ark.^[45] HIV negatif CMV retinitli hastada intravitreal ve iv gansiklovir tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini araştırmışlar ve etkilenen gözde lezyonlar inaktif hale gelene kadar haftada 2 kez intravitreal 2 mg/100 ml gansiklovir uygulamışlar, sonrasında haftalık granüler atrofi ve retinal lezyonların progresyonu durana kadar intravitreal enjeksiyonlara devam etmişlerdir. Sistemik

Tablo-3: Anti-CMV İLAÇLAR:

Özellik	Gansiklovir	Foskarnet	Sidovofir	Valgansiklovir
İndüksiyon	IV: 2-3 hafta boyunca günde 2 defa 5 mg/kg İntravitreal: 0,1 mL içerisinde 200-2,000 µg, 2-3 enjeksiyon/hafta İmplant: 4,5 mg	IV: 2-3 hafta boyunca günde 3 defa 60 mg/kg İntravitreal: 0,1 mL içerisinde 2,4 mg, 2-3 enjeksiyon/hafta	IV: 2 hafta boyunca haftada 5 mg/kg	PO: 3 hafta boyunca günde 2 defa 900 mg
İdame	IV: Günde 5 mg/kg İntravitreal: 0,1 mL içerisinde 200-2,000 µg, 1 enjeksiyon/hafta İmplant: 5-8 ayda bir 4,5 mg	IV: Günde 3 defa 30-40 mg İntravitreal: 0,1 mL içerisinde 2,4 mg, 1 enjeksiyon/hafta	IV: Her iki haftada bir 5 mg/kg	PO: Günde 900 mg
Yan Etki	IV: Kemik iliği baskılanması İmplant: Postoperatif oküler komplikasyonlar	IV: Nefrotoksisite	Nefrotoksisite, üveit ve hipotoni	Kemik iliği baskılanması
Avantajları	IV: Sistemik tedavi İmplant: Tedavi edilen gözde retinit ilerlemesinin çok uzun sürmesi	IV: Sistemik tedavi; anti-HIV aktivitesi	Sistemik tedavi, sık olmayan dozlama, kalıcı kateter ihtiyacı olmaması	Sistemik tedavi, uygun günlük dozlama, daha az ilaç yükü, IV kateter ihtiyacı olmaması
Dezavantajları	IV: Hematolojik toksisite İmplant: Cerrahi gereksinim, yalnızca lokal etki, postoperatif oküler komplikasyonlar, pahalı oluşu	IV: Nefrotoksisite, infüzyon pompası ile uzamış günlük infüzyonlar	Nefrotoksisite; probenesid ve hidrasyon gereksinimi	Hematolojik toksisite

*Cvetkovic RS, Wellington K. Valganciclovir: a review of its use in the management of CMV infection and disease in immunocompromised patients. Drugs. 2005;65:859-78.

tedavide ise en az bir hafta 5 mg/kg günde 2 kez iv ya da oral valgansiklovir 900 mg/günlük kullanmışlardır. Bu tedavi ile tüm hastalarda 1-2 haftada retinal lezyonların progresyonunun durduğu ve regrese olmaya başladığını bildirmişlerdir. Miao ve ark.^[46] hematopoetik malignite nedeni ile transplantlı hastalarda sistemik tedavi vermeden tekrarlayan intravitreal gansiklovir enjeksiyonları ile hastaların başarı ile tedavi olduğunu bildirmişlerdir. Iu ve ark.^[47] HIV ilişkili olmayan CMV retinitinin daha agresif klinik tabloya sebep olduğunu bildirmişler ve 13 hastanın 20 gözünü sistemik (iv gansiklovir/foskarnet ya da oral valgansiklovir) ve intravitreal (gansiklovir ve veya foskarnet) tedavi ile kombine ederek tedavi etmişler ve tedavi başladıktan sonra hiçbir hastada progresyon saptanmadığını bildirmişlerdir.

2.D Komplikasyonlar

CMV retinitisi olan hastalarda görme kaybı çoğunlukla makula veya optik diskin hastalıktan etkilenmesinin veya retina dekolmanının bir sonucudur. CMV retinitisi olan hastalarda retina dekolmanlarının tedavisi, yaygın retinal nekroz ve çok sayıda ve genellikle periferik yerleşim gösteren deliklerin varlığı nedeniyle özel teknikler gerektirir. Çoğu olgu için mevcut en iyi teknik uzun süreli silikon yağ tamponu uygulanan pars plana vitrektomidir.^[48]

Bağışıklık sisteminin iyileşmesiyle virüse karşı yaratılan intraoküler immün yanıt, pasif CMV retinitisi olan gözlerde ön kama- rada ve vitreusta enflamatuvar bir yanıtı neden olmaktadır. Bu enflamasyona papillit, makula ödemi, epiretinal zar oluşumu veya vitreomaküler traksiyon sendromu da eşlik edebilir. HAART'a yanıt veren pasif CMV retinitisi olan hastaların %15-63'ünde immün iyileşme üveiti (İRÜ) geliştiği bildirilmiştir.^[48] İRÜ ile ilişkilendirilen diğer faktörler şunlardır: Retinit yüzey alanının %25'ten fazla olması veya arka kutbun etkilenmesi ve sidofovir enjeksiyonu ile yapılan tedavi.^[48] Kortikosteroidler tedavide en yaygın kullanılan yöntemdir.

SONUÇ

Vücutta latent olarak yaşayan CMV immunkompramize ve immunkompetent bireylerde akut, kronik, rekürren ön ve arka üveit tablolarına neden olmaktadır. Uzun süreli tedavi gerektiren bu tablolarda doğru ve yeterli tedavi ile hastalığın progresyonunun durdurulması kalıcı görme kaybını engelleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Kadayıfçılar S. Viral Uveitis. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics. 2012;5(2):79-86.
2. Chan NS, Chee SP, Caspers L, Bodaghi B. Clinical Features of CMV-Associated Anterior Uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(1):107-115.
3. 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(4):1143-1151.
4. Roizman B. Herpesviridae. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (Eds). Virology, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
5. Skolnik PR, Pomerantz RJ, De la Monte SM, Lee SF, Hsiung GD, Foos RY, et al. Dual infection of retina with human immunodeficiency virus type 1 and cytomegalovirus. Am J Ophthalmol. 1989;107(4):361-372.
6. Dobbins JG, Stewart JA, Demmler GJ. Surveillance of congenital cytomegalovirus disease, 1990-1991. Collaborating Registry Group. MMWR CDC Surveill Summ. 1992;41 (2):35-39.
7. 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.
8. 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.

9. Sezgin E, van Natta ML, Ahuja A, Lyon A, Srivastava S, Troyer JL, et al. Association of host genetic risk factors with the course of cytomegalovirus retinitis in patients infected with human immunodeficiency virus. Am J Ophthalmol. 2011;151(6):999-1006.
10. Shapira Y, Mimouni M, Vishnevskia-Dai V. Cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients - associated conditions, clinical presentation, diagnostic methods and treatment strategy. Acta Ophthalmol. 2017 Oct 25. [Epub ahead of print]
11. Port AD, Orlin A, Kiss S, Patel S, D'Amico DJ, Gupta MP. Cytomegalovirus Retinitis: A Review. J Ocul Pharmacol Ther. 2017;33(4):224-234.
12. Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu 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.
13. Carmichael A. Cytomegalovirus and the eye. Eye (Lond). 2012;26(2):237-240.
14. Choi JA, Kim KS, Jung Y, Park HY, Park CK. Cytomegalovirus as a cause of hypertensive anterior uveitis in immunocompetent patients. J Ophthalmol Inflamm Infection. 2016;6(1):32.
15. Chen SC, Chuang CT, Chu MY, Sheu SJ. Patterns and Etiologies of Uveitis at a Tertiary Referral Center in Taiwan. Ocul Immunol Inflamm. 2017;25(sup1):S1-S38. 43.
16. Tan WJ, Poh EW, Wong PY, Ho SL, Lim WK, Teoh SC. Trends in patterns of anterior uveitis in a tertiary institution in singapore. Ocul Immunol Inflamm. 2013;21(4):270-275.
17. Woo JH, Lim WK, Ho SL, Teoh SC. Characteristics of Cytomegalovirus Uveitis in Immunocompetent Patients. Ocul Immunol Inflamm. 2015;23(5):378-383.
18. Kongyai N, Sirirungsri W, Pathanapitoon K, Tananuvat N, Kunavisarut P, Leechanachai P, et al. Viral causes of unexplained anterior uveitis in Thailand. Eye (Lond). 2012;26(4):529-534.
19. Kandori M, Miyazaki D, Yakura K, Komatsu N, Touge C, Ishikura R, et al. Relationship between the number of cytomegalovirus in anterior chamber and severity of anterior segment inflammation. Jpn J Ophthalmol. 2013;57(6):497-502.
20. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, Shiraishi A, Ohashi Y, Kandori M, et al. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study. Br J Ophthalmol. 2015;99(1):54-58.
21. Choi JA, Kim JE, Noh SJ, Kyoung Kim E, Park CK, Paik SY. Enhanced cytomegalovirus infection in human trabecular meshwork cells and its implication in glaucoma pathogenesis. Sci Rep. 2017;7(7):43349.
22. Prösch S, Heine AK, Volk HD, Krüger DH. CCAAT/enhancer-binding proteins alpha and beta negatively influence the capacity of tumor necrosis factor alpha to up-regulate the human cytomegalovirus IE1/2 enhancer/promoter by nuclear factor kappaB during monocyte differentiation. J Biol Chem. 2001;276(44):40712-40720.
23. Siak J, Chee SP. Cytomegalovirus Anterior Uveitis Following Topical Cyclosporine A. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(1):90-93.
24. Teoh SB, Thean L, Koay E. Cytomegalovirus in aetiology of Posner-Schlossman syndrome: evidence from quantitative polymerase chain reaction. Eye (Lond). 2005;19(12):1338-1340.
25. Hwang YS, Shen CR, Chang SH, Lai CC, Liu CL, Chen KJ, et al. The validity of clinical feature profiles for cytomegalovirus anterior segment infection. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011;249(1):103-110.
26. Relvas LJM, Antoun J, de Groot-Mijnes JDF, Motulsky E, Ten Dam-Van Loon NH, Makhoul D, et al. Diagnosis of Cytomegalovirus Anterior Uveitis in Two European Referral Centers. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(1):116-121.
27. 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.
28. Bouchenaki N, Herbert CP. Fluorescein angiographic findings and clinical features in Fuchs' uveitis. Int Ophthalmol. 2010;30(5):511-519.
29. Antoun J, Willermann F, Makhoul D, Motulsky E, Caspers L, Relvas LJ. Topical Ganciclovir in Cytomegalovirus Anterior Uveitis. J Ocul Pharmacol Ther. 2017;33(4):313-318.
30. Sobolewska B, Deuter C, Doycheva D, Zierhut M. Long-term oral therapy with valganciclovir in patients with Posner-Schlossman syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(1):117-124.
31. Keorochana N, Choontanom R. Efficacy and safety of an extemporaneous preparation of 2% ganciclovir eye drops in CMV anterior uveitis. BMJ Open Ophthalmol. 2017;(1):e000061.
32. Chee SP, Jap A. Cytomegalovirus anterior uveitis: outcome of treatment.

Br J Ophthalmol. 2010;94(12):1648-1652.

33. 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.

34. Diagnosis and treatment of uveitis, edited by C. Stephen Foster and Albert T. Vitale, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2013.

35. Holland GN, Shuler JD. Progression rates of cytomegalovirus retinopathy in ganciclovir-treated and untreated patients. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(10):1435-1442.

36. 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.

37. Davis JL, Feuer W, Culbertson WW, Pflugfelder SC. Interpretation of intraocular and serum antibody levels in necrotizing retinitis. *Retina*. 1995;15(3):233-240.

38. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;177(5):1182-1187.

39. Pollard RB, Egbert PR, Gallagher JG, Merigan TC. Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed hosts. I. Natural history and effects of treatment with adenine arabinoside. *Ann Intern Med*. 1980;93(5):655-664.

40. 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.

41. Hardy WD. Combined ganciclovir and recombinant human granulocyte-

te-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991;4(Suppl):22-28.

42. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group: Combination Foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. The Cytomegalovirus Retreatment Trial. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(1):23-33.

43. Cochereau-Massin I, Lehoang P, Lautier-Frau M, Zazoun L, Marcel P, Robinet M, et al. Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1991;98(9):1348-1353.

44. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(2):83-90.

45. Jeon S, Lee WK. Cytomegalovirus Retinitis in a Human Immunodeficiency Virus-negative Cohort: Long-term Management and Complications. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(5):392-399.

46. Miao H, Tao Y, Jiang YR, Li XX. Multiple intravitreal injections of ganciclovir for cytomegalovirus retinitis after stem-cell transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(7):1829-1833.

47. Iu LP, Fan MC, Lau JK, Chan TS, Kwong YL, Wong IY. Long-term Follow-up of Cytomegalovirus Retinitis in Non-HIV Immunocompromised Patients: Clinical Features and Visual Prognosis. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:145-153.

48. Davis JL, Serfass MS, Lai MY, Trask DK, Azen SP. Silicone oil in repair of retinal detachments caused by necrotizing retinitis in HIV infection. *Arch Ophthalmol*. 1995;113 (11): 1401-1409.

49. Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*. 2006;113(4):684-694.



Doç. Dr. Ece TURAN VURAL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde uzmanlık eğitimini tamamlayarak 2004 yılında Göz Hastalıkları Uzmanı oldu. 2004-2010 yılları arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde göz uzmanı, 2010-2013 yılları arasında Haydarpaşa Numune Hastanesinde başasistan olarak görev yaptı. 2013 yılında Bern Üniversitesi Intelspital Hastanesinde fellowship olarak bulundu. 2013 yılından itibaren Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Doçent doktor ve Eğitim Görevlisi olarak çalışmaktadır.