

Oküler Herpesde Ön Segment Bulguları ve Tedavisi

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF OCULAR HERPES INFECTIONS INVOLVING ANTERIOR SEGMENT

Şafak ÇAKMAKÇI*, Yonca A. AKOVA**, Pınar AYDIN***

* Arş.Gör.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

** Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

*** Prof.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Herpes simpleks virusu (HSV) asemptomatik veya aktif hastalığa neden olabilen patojen bir ajandır. Virüs spesifik antijenin farklılığına göre 2 tipe ayrılmaktadır; HSV1 ve HSV2. Göz tutulumu genellikle tip1 HSV'ne bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Herpes virüsleri latent enfeksiyona neden olabilme kapasitesine sahiptir, korneal hastalık sıklıkla latent enfeksiyonu takiben ortaya çıkmaktadır. Herpes simpleks keratiti gelişmiş olan ülkelerde korneal körlüklerin en sık nedenidir. HSV'ne bağlı göz tutulumu; blefarit, konjonktivit, korneada epitelyal enfeksiyöz ülserler, epitelyal trofik ülser, nekrotizan stromal keratit, immün stromal keratit, endotelit ve iridosiklit şeklinde ortaya çıkabilir. Bu yazıda oküler herpesde ön segment bulguları ve tedavileri sunulmaktadır.

Anhtar Kelimeler: Herpetik epitelyal keratit, Stromal keratit, Endotelit, İridosiklit

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:69-76

Summary

The herpes simplex viruses (HSV) are human pathogens capable of causing both asymptomatic infections and active disease. Virus specific antigens differentiate HSV in two types HSV1 and HSV2. Ocular disease is mainly caused by type 1. Herpes viruses have the capability to cause latent infections. Corneal diseases usually present following latent infection. Herpes simplex keratitis is the most common cause of corneal blindness in developed countries. Ocular involvement may present as blepharitis, conjunctivitis, epithelial ulcers, necrotising stromal keratitis, immune stromal keratitis, endotheliitis and iridocyclitis. In this article, the diagnosis and management of herpetic anterior segment lesion were reviewed.

Key Words: Herpetic epithelial keratitis, Stromal keratitis, Endotheliitis, Iridocyclitis

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:69-76

Herpetik Keratitler

Herpes simpleks virus (HSV) spesifik antijen farklılığına göre iki tipe ayrılmaktadır. HSV tip 1 ve tip 2. HSV herpes viridae ailesinin bir üyesidir. Primer enfeksiyon aktif veya asemptomatik olabilmektedir, bunu takiben herpes virüsünün karakteristik non replikasyon dönemi izlenmektedir. Oküler hastalığın nedeni tip 2 den çok tip 1 dir. HSV çocuklarda ve neonatal dönemde çok şiddetli seyreden primer hastalığa yol açabilme kapasitesine sahiptir.

Herpes virüsünün en sık neden olduğu rekürren enfeksiyon herpes labialisdir, dünya popülasyonunun yaklaşık %20-45'inde ortaya çıkmaktadır (1).

Geliş Tarihi: 01.05.1999

Yazışma Adresi: Dr.Şafak ÇAKMAKÇI
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD,
06490 Bahçelievler, ANKARA

T Klin J Ophthalmol 2000, 9

I. Latent Dönem ve Reaktivasyon

Herpes viridae grubu virüsler latent enfeksiyona neden olabilme yeteneğine sahiptir. Herpes simpleks virüsleri trigeminal duyu veya otonom gangliyonlarda ve beyin sapında latent dönemde bulunabilmektedir (2).

Periferdeki primer HSV enfeksiyonundan sonra virus bölgesel gangliona göç eder, orada reaktif olarak uyuyan durumda yıllarca canlı kalabilir, virus sinir yoluyla aşağıya periferik son organa göç ederek açığa çıkabilir ve burada rekürren hastalığı meydana getirir (1,2).

Son yıllarda latent enfeksiyonun endotelial hücre keratositleri gibi oküler dokularda da mevcut olduğu ortaya konulmuştur (3). Virüsün latent kalmasının ve nasıl rekürren hastalığa yol açabildiğinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. HSV'nun latent dönem sırasında uykuda kalmadığı, aktif olarak viral RNA ve Latency Associated Transcript (LAT) ürettiği bulunmuştur. LAT daha fazla gen transkripsiyonunu inhibe edebilmekte ve

infeksiyöz partiküllerin yapımına neden olmaktadır (1,2,4).

Herpes nüksünün ortaya çıkışında; febril hastalıklar, travma, güneş ışığı, sıcaklık artışı rol oynar (1,2). Kişinin immün durumu herpetik reaktivasyonda veya herpetik hastalığın şiddetli geçmesinde anlamlı rol oynamaz, bununla birlikte şiddetli immün yetmezlik hastalığı kötüleştirir.

II. Epidemiyoloji

Yalnız insanlar HSV'nun doğal rezervuarıdır. Amerika Birleşik Devletlerinin nüfusunun %70'i 15-20 yaş arasında infekte olmaktadır, bu oran 60 yaş civarında %97'lere ulaşmaktadır.

Başlangıç infeksiyon vakaların %85-99'unda asemptomatiktir. HSV ile kontakt genellikle oral lezyonlar ve sekresyonlar yoluyla olur. Rekürren infeksiyon primer infeksiyonun geliştiği son organdan daha farklı bir organda ortaya çıkabilir, bu nedenle primer oküler herpes olarak ortaya çıkan infeksiyon aslında daha önceden infekte olan hastada gelişen yeni bir atak olabilir. Herpes simpleks infeksiyonları gelişmiş ülkelerde korneal körlüklerin en sık nedenidir. Herpetik keratit popülasyonun %0.05-0.15'ini etkilemektedir (2,5,6).

30 yıl süreli 122 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada herpetik keratit rekürrens oranı birinci yılda %9.6, 2.yılda %23, 20.yılda ise %63 olarak bulunmuştur (6). Hastaların yaklaşık olarak 1/6'sında herpetik keratit görme kaybına yol açmaktadır (7).

III. Primer Oküler Herpes

HSV-1 antikörlerinin yüksek düzeyde anneden pasif transferi ilk 6 ay için parsiyel immünite sağlamaktadır. Altıncı aydan itibaren pasif immünite giderek azalır, beş yaşında bu yaş grubunun yaklaşık %60'ı HSV ile primer enfeksiyon geçirmiştir. Primer oküler HSV, akut foliküler konjonktivit, keratokonjonktivit, preauriküler adenopati, perioküler ve kapak cildindeki vezikülleri kapsar. Adenoviral infeksiyonla veziküler deri lezyonları dışında bu bulgularla seyredebilir ve tablo HSV primer infeksiyonları ile karışabilir (1).

IV. Rekürren Herpes İnfeksiyonları

A. Blefarit

Herpetik blefarit primer infeksiyon yada nükslerle ortaya çıkabilir. Etrafi eritemli, kapakların fokal bölgelerini kapsayan veziküler lezyonlardır. Tipik lezyonda ülserasyon ve krutlanma gelişir, sekonder infeksiyon gelişmezse skarsız iyileşir. Herpes blefariti olan bir çok hastada rekürrens sadece kapaklarda ortaya çıkar, bazı hastalarda keratitte gelişebilir. Bu nedenle herpetik ble-

farit tam tedavi edilmelidir (1).

B. Konjonktivit

Primer infeksiyon foliküler konjonktivitle kendini gösterebilir, bir çok hastada bu konjonktivit kendini sınırlamasına rağmen bazı hastalarda keratit gelişebilmektedir. Herpes infeksiyonu gözde rekürren foliküler konjonktivit şeklinde ortaya çıkabilir (1). Wishart ve ark. (8) yaptıkları çalışmada kapak lezyonu ile birlikte ortaya çıkan konjonktivit tablosunun rekürrenslerin en sık şekli (%83) olduğunu rapor etmişlerdir. Kapak lezyonu olmaksızın foliküler konjonktivit rekürrenslerin yaklaşık %17'sinde ortaya çıkmaktadır (8). Herpese bağlı konjonktivit diğer foliküler konjonktivit nedenlerinden tedavi yaklaşımı açısından ayırt edilmelidir (1,2). Rekürren konjonktivitli hastaların bir kısmında konjonktivada floreselele daha belirgin olarak ortaya çıkan dendritik ülserler gelişebilir.

C. Keratit

HSV keratiti tanı ve tedavi açısından göz hekimini zorlayan tablolardan biridir. Korneal hastalık infeksiyöz epitelyal keratit, nörotrofik keratit, immün stromal keratit, nekrotizan stromal keratit ve endoteliti kapsar (1,9,10). Bilateral herpetik keratit oküler herpesli hastalarının sadece %3'ünü oluşturmaktadır, bilateral tutulum olan hastaların yaklaşık %40'ında atopi hikayesi mevcuttur, bilateral tutulum genç hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır (11).

I. İnfeksiyöz Epitelyal Keratit

İnfeksiyöz keratitin tüm tipleri canlı virusun reaktivasyonuna bağlı olarak oluşur. En sık olarak görülen klinik tablolar dendritik ve harita şeklindeki (jeografik) ülserlerdir, daha az olarak marjinal keratit ve korneal veziküller görülmektedir, bu tabloların aktif infeksiyon olarak tanınması daha güçtür (1).

Hastaların şikayetleri, fotofobi, ağrı, sulu sekresyon ve eğer santral tutulum mevcutsa görmede azalma şeklindedir (1). Epitelyal herpesde en erken lezyon epiteldaki küçük veziküllerdir, bu lezyonların tanınması çok önemlidir, birçok hastada erken dönemde bu lezyonlar göz hekiminin muayenesinden önce ortaya çıkar, ilk 24 saat içinde birleşir ve tipik dendritik veya jeografik ülser şeklini alırlar (1).

HSV keratitinin en sık görülen şekli dendritik lezyonlardır, bu ülserler dallanan yapıda şişkin uç yapıları olan lineer lezyonlardır ve epitelyal sınırları canlı virusları içermektedir. Bu lezyonlar bazal membrana kadar uzandığı için gerçek ülserlerdir (1).

Dendritik ülserler, iyileşmiş epitel defektleri ve

varisella zostere bağlı ortaya çıkan pseuododendritlerden ayrılmalıdır. Psödodendritik lezyonlar sayıca daha fazladır ve kabarıklık lezyonlardır. Herpes keratitindeki dendritik lezyonlar, lezyon boyunca floreseinle boyanma paterni gösterirler, ödemli epitelyal kenar yüksekde kaldığı için floreseinle boyanmaz. Buna karşın Rosebengal boyası ülserin kenarında ödemli epitelyal hücreler tarafından tutulur. Viral kültürler alınacaksa Rosebengal boyası ile boyamadan önce alınmalıdır çünkü, bu boyanın HSV'ye toksik olması nedeni ile kültür sonuçlarının pozitiflik oranını azaltacaktır (13).

Ülser iyileştikten sonra bir kaç hafta süreyle anormal epitelyal görünüm olabilmektedir. Bu lezyonlar dendritik şekildedir, ancak floreseinle boyanmaz ve ülser değildir ve HSV dendritik epitelyopati olarak adlandırılmaktadır, bu lezyonların ortaya çıkışında antiviral ilaçların toksik etkisinin de rolü olduğu düşünülmektedir (1).

Genişlemiş dendritik ülserler jeografik ülserler olarak adlandırılmaktadır. Bu lezyonlar epitelyal bazal membrana uzanan gerçek ülserlerdir ve epitel sınırında canlı virusları içermektedir. Kenarlarının kıvrımlı oluşu ve harita şeklinde olması, bu lezyonların iyileşmekte olan erezyonlardan ve nörotrofik keratitlerden ayırıcı tanısında önemlidir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda infeksiyöz keratitli vakaların %22'sinde jeografik ülserlerin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Topikal kortikosteroidlerin kullanımının bu lezyonların ortaya çıkışında rolü olduğu düşünülmektedir (1). Dendritik lezyonlara oranla hastaların daha uzun süreli şikayetleri vardır ve lezyonlar daha uzun sürede iyileşir. HSV keratitinin bir diğer ortaya çıkan şekli marjinal ülserlerdir. Bu lezyonlarda aktif viral infeksiyon sonucu oluşur.

Marjinal ülserler, ülser altında uzanan ön stromal infiltrat ve bitişik limbal hiperemi ile karakterizedir, bazen stromal infiltrat üzerinde dendrit bulunabilir. Marjinal ülserli hastalar yoğun inflamasyon olması nedeni ile daha semptomatikdirler. Tedavi dendritik lezyonlara göre daha uzun ve zordur, bazı hastalara topikal antiviral tedaviye başlanmasından sonra ortaya çıkan immün reaksiyonun baskılanması için topikal steroid uygulanması gerekli olabilir. Marjinal ülserli hastaların özellikle stafilokoklara bağlı ortaya çıkan marjinal ülserlerden ayrılması önemlidir, stafilokokal marjinal keratitle ayırıcı tanısında blefaritle birlikte olmayışı, lokalize limbal hiperemi ve korneal vaskülarizasyonla birlikte oluşu, stafilokokal marjinal keratitin aksine herhangi bir kadranda yer alması ve limbusla infiltrasyon arasında saydam bölgenin olmayışı ile karakterizedir (1).

II. Nörotrofik Keratopati

İnfeksiyöz epitelyal keratit geçiren hastalarda nörotrofik keratopati görülme riski fazladır. Bu lezyonlar immün yada infeksiyöz kökenli değildir, bozulmuş korneal innervasyon ile azalmış gözyaşı sekresyonunun sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Patogenezde epitel hücreleri ile bazal membran arasındaki hemidesmosomal bağlantı hasarının rol oynadığı ortaya konulmuştur.

Topikal antiviral ilaçların uzun süreli kullanımı nörotrofik keratit gelişme riskini artırabilir.

Persistan epitel defekti oval şekilli düz sınırlıdır, erken bulgular korneal yüzeyin irregüleritesini ve normal korneal parlaklığın kaybını kapsar. Persistan epitel defektinin devamı stromal ülserasyona neden olur, ülserin kenarında epitelyal kalınlaşma mevcuttur.

Nörotrofik keratopati stromal skar, neovaskülarizasyon, nekroz, perforasyon ve sekonder bakteriyel infeksiyon gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir (1,9).

III. Stromal Hastalık

Rekürren oküler HSV'nun %20-48'ini oluşturmaktadır. Bu lezyonlar iki ayrı klinik formda incelenmektedir (8).

a. Nekrotizan Stromal Keratit

Stromal keratitin nadir ortaya çıkan bir şeklidir. Korneal stromanın direkt viral invazyonuna bağlı olarak gelişir. Klinik bulgular nekroz, ülserasyon, stromanın yoğun infiltrasyonu ve üzerinde epitel defekti ile karakterizedir.

Virusun replikasyonu şiddetli konakçı inflamatuvar cevapla birlikte destrüktif intrastromal inflamasyona yol açar (1).

Şiddetli inflamasyon kısa sürede incelmeye ve perforasyona yol açabilir. Klinik bulgular infeksiyöz keratitin sekonder mikrobik invazyonuna benzer, bundan dolayı bakteriyel ve fungal patojenler nekrotizan stromal keratitler tedavi edildiğinde ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (1).

b. İmmün Stromal (İnterstitiyel) Keratit

İmmün stromal keratit HSV'nun kronik rekürren şekillerinden olup, yaklaşık olarak %20 oranında görülür. Stromal keratit epitelyal herpetik keratit infeksiyonunu takiben 2 yıl içinde %26, 7 yıl içinde %48 oranında ortaya çıkar (1). Patogenezde stroma içinde depolanan viral antijenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu antijenik uyarılar sonucu Antijen - Antikor Kompleman (AAK) reaksiyonu ve buna bağlı olarak intrastromal inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Patogenezde canlı virusun rolü tam olarak ispatlan-

mamıştır (1,9,10). Rekürren immun stromal keratitin en sık ortaya çıkan bulgusu stromal infiltrasyon ve punktat stromal opasiteler şeklindedir. Akut dönemde bu opasitelerle birlikte korneal bulanıklık vardır. İnterstisyel keratitte eğer birlikte infeksiyöz epitelyal keratit yoksa, lezyon üzerindeki epitel daima intakttır. Stromal infiltrasyon paterni fokal, multifokal veya diffüz olabilmektedir, stromal infiltrasyona ön kamara reaksiyonu, konjonktival hiperemi ve stromal ödem eşlik edebilmektedir. Ödem endotelial disfonksiyonundan çok stromal infiltrasyonun bir sonucudur. Şiddetli inflamasyona bağlı olarak skarlaşma ve görme kaybı ortaya çıkmaktadır.

Stromal infiltrasyonun spesifik bir formu immun halkadır, bu halka AAK birikimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır, inkomplet veya tam formda olabilir, sıklıkla santral ve parasantral lokalizasyonda korneanın midstromal tabakasında gözlenir.

İmmun stromal keratitin diğer bir bulgusunda stromal neovaskülarizasyondur. Ciddi inflamasyonun olduğu olgularda hızlı neovaskülarizasyon gelişebilir, sektöryel ya da tüm kadrantları kapsayabilen tarzda olabilir.

Yoğun tedavi sonucu neovaskülarizasyon tamamen gerileyerek hayalet damarlara dönüşebilir. Bu damarlar görme azalmasına neden değildir ve penetran keratoplastide rejeksiyona yol açan bir faktör olarak karşımıza çıkmamaktadır. Genellikle kronik inflamasyonla birlikte olduğu için ciddi korneal skar ve korneal incelme ile birlikte değildir.

Lipid keratopati stromal neovaskülarizasyonu izleyebilir ve skarlaşmada artışa ve görme kaybına yol açabilir. Stromal neovaskülarizasyona bağlı kalıcı neovaskülarizasyon oluşursa penetran keratoplastide rejeksiyon riskini artırır ve başarı şansını azaltır (1).

İmmun stromal keratit infeksiyöz epitelyal keratitin ortaya çıkışından günler veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir.

Bazı olgularda dendritik ülser hikayesi bulunmaz, bazen de dendritik lezyon immun stromal keratiti takip edebilir. İmmun stromal keratit klinik tablosu kronik veya rekürren özellikte olabilir. Bazı hastalarda devamlı düşük dereceli inflamasyon mevcutken, bir grup hastada inflamasyon tamamen kontrol altında olduğu ve inflamasyonun çok yoğun olduğu dönemler mevcuttur. Stromal immun keratit için diskiform keratit veya diskiform ödem terimide kullanılmaktadır.

D. Endotelit

Bir çok hastada stromal infiltrat olmaksızın korneal

stromal ödem gelişir. Bu hastalarda stromal ve epitelyal ödemle birlikte keratik presipitatlar ve iritis vardır. Bazı hastalarda çok yoğun ödem olduğu için başlangıçta keratik presipitatlar ve iritis görülemez. Endotelit diskiform, diffüz veya lineer tarzda olabilir, ayırıcı tanıda keratik presipitatların dağılımı epitelyal ve stromal ödemin konfigürasyonu dikkate alınmaktadır.

Patogenezi bilinmemekle birlikte, keratik presipitatlar ve iritis bulgusu olayın immunolojik olduğunu düşündürmektedir, yine kortikosteroidlerle rezorbe olması da immunolojik kökeni desteklemektedir. Canlı virusun rolü tartışmalıdır (1,9,10,12).

Çeşitli endotelit tipleri ile ilgili bulgular Tablo 1'de gösterilmektedir

E. İridosiklit

HSV keratiti olan hastalarda bu tabloyla birlikte veya daha sonra iridosiklit görülebilir. Ayrıca keratit hikayesi olmaksızında HSV iridosikliti görülebilir. Fotofobi, ağrı, hiperemi ile karakterizedir. Keratik presipitatlar, ön kamarada hücre, segmental iris atrofisi, göz içi basınç yüksekliği görülmektedir. Segmental iris atrofisi iris stromasının iskemik nekrozuna bağlıdır, genellikle pupilla kenarında yer alır. Beraberinde ortaya çıkan trabekülit ve buna bağlı göz içi basınç yüksekliği gelişebilir. Kronik inflamasyona sekonder glokom ortaya çıkabilir. Bu hastalar topikal steroid tedavisi ve ilave olarak oral asiklovir tedavisinden yarar görebilirler (1,9).

V. Tanı

Primer ve rekürren oküler HSV tanısında oftalmolojik muayene çok önemlidir. Viral kültürlerde tanıda yardımcı olmaktadır. Kornea ülserasyonlarından elde edilen kültür pozitifliği %70-80'dir (1). Korneal ülserlerden alınan kazıntı materyalinin sitolojik inceleme-sinde Giemsa veya Wright boyalarıyla boyanması tanıda yardımcıdır. Multinükleer dev hücrelerin görülmesi HSV tanısı dışında varicella zoster virus infeksiyonlarımızda ayırıcı tanıda düşündürür (1).

Herpecheck, Virogen-latex agglütinasyon ve enzim immunofiltrasyon gibi testler HSV antijenini hücre kültüründe ve direkt örneklerde 5 saat içinde tespit edebilmektedir (14).

Elektron mikroskopisinde direkt olarak herpes virionlarının görülmesi ve DNA hibridizasyon teknikleri HSV tanısında kullanılan diğer yöntemlerdir. Serum antikor titreleri primer herpes infeksiyonunun tanısı ve rekürren hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilir.

Tablo 1. HSV endoteliti özellikleri

	DİSKİFORM	DİFFÜZ	LİNEER
<u>Keratik presipitatlar</u>	Santral veya parasantral korneada disk şeklinde dağılım	Tüm endoteli kapsayan dağınık yayılmış KP'ler	Limbusa ilerleyen çizgisel KP'ler
<u>Stroma</u>	KP'lerin dağılımına uyan disk şekilli ödem	Tüm korneayı içeren korneal ödem	Periferik ödem
<u>Epitel</u>	Şiddetli stromal ödemle uygun mikrokistoid ödem	Şiddetli stromal ödeme uygun mikrokistoid ödem	Şiddetli stromal ödemle uyumlu mikrokistoid ödem
<u>Klinik Süreç</u>	Topikal kortikosteroidlere cevap	Topikal ve sistemik kortikosteroidlerle tedavi	Topikal ve sistemik antiviraller ve kortikosteroidler ile tedavi

VI. Tedavi

Tedavi medikal ve cerrahi tedavi olmak üzere 2 grupta incelenebilir;

A-Medikal Tedavi

HSV infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan başlıca antiviral ajanlar, idoksuridin, vidarabin, triflortimidin, asiklovir ve valasiklovirdir.

İDOKSURİDİN (İDU)

Etki Mekanizması

İDU'nun viral DNA polimerazı ile etkileşebilmesi için ilacın monofosfat formundan trifosfat formuna dönüşmesi gerekir. Hücre enzimleri tarafından hızla 2 fosfat molekülü eklenir, ortaya çıkan İDU trifosfat timidin kinazı taklit eder ve viral DNA'ya bağlanarak viral replikasyonu inhibe eder.

Tedavi

İDU epitelyal herpetik keratit tedavisinde kullanılmak üzere %0.1'lik solüsyon şeklinde (Herpidu, Ciba)

ve %0.25'lik pomad (Herpidu, Ciba) şeklinde ülkemizde mevcuttur. Damla formu her 2 saatte bir 1 damla şeklinde, pomad formu ise günde 5 kez uygulanır. İDU toksisitesi nadir değildir, toksisiteye bağlı korneada punktat epitelyal keratopati, epitel iyileşmesinde gecikme, yüzeysel vaskülarizasyon ve opaklaşma meydana gelebilir. Konjonktivada toksik reaksiyona bağlı kemozis, konjesyon, foliküler konjonktivit ve konjonktivada skarlaşma gözlenebilir. Kapaklarda toksik reaksiyona bağlı punktum ödemi, pitozis, allerjik blefarokonjonktivit gelişebilir (1,2,18).

VİDARABİN

Etki Mekanizması

Vidarabin pürin analogu olup etki mekanizması primidin analogu olan İDU'dan oldukça farklıdır. Hücre enzimleri vidarabini trifosfat formuna çevirir, bu form insan DNA polimerazı üzerinde minimal etki gösterirken HSV DNA polimerazı üzerinde güçlü inhibitör etkiye sahiptir. Trifosfat bileşimi herpes virus DNA'sıyla birleşebilir ve yeni sentezlenen herpes simpleks virus DNA'sını sonlandırıcı etki gösterir.

Tedavi

Vidarabine %3'lük pomad formunda olup günde 5 kez 3-4 saat arayla kullanılır. Yaklaşık 7-9 günlük tedavi sonrasında kornea reepitelize olmaya başlar. Eğer 1 hafta içinde reepitelizasyon başlamazsa veya 3 hafta içinde tamamen düzleme meydana gelmezse başka bir antiviral tedaviye geçilmesi gerekir. Vidarabinin etkinliği ve toksisitesi İDU'ya benzer. Vidarabinin stromal hastalık veya iritis tedavisinde rolü yoktur (1,2,18).

TRİFLOROTİMİDİN (F3T dR, TFT)**Etki mekanizması**

Trifluridin İDU gibi timidin analogudur. Hücrel ve viral timidin kinaz tarafından trifluridin monofosfat fosforile edilerek aktif hale dönüşür. HSV ile infekte hücrelerde timidin kinaz aktivasyonundaki artış daha fazla trifluridin fosforile olmasına neden olur, böylece ilaç virüsle enfekte hücrelerde selektif olarak daha etkili olur. Ayrıca trifluridin monofosfat sellüler timidilat sentetazın etkili bir inhibitörüdür.

Tedavi

Trifluridine (TFT) %1'lik solüsyon şeklinde mevcut olup, tedavide 2 saatte bir kullanımı önerilir. Ülkemizde

TFT-

Thilo %1 (Liba) göz damlası ismiyle mevcuttur. Epitelyal herpesde başlangıçta günde 7-9 defa olmak üzere 5-7 gün süreyle veya ülser tamamen iyileşene kadar damlatılır. Daha sonra ilaç günde 3-4 kez olmak üzere 1 hafta süreyle devam edilir. Trifluridin yan etkileri arasında punktat epitelyal keratopati, kontakt blefarodermatit, filamenter keratit, oküler iritasyon, kornea epitel ödemi ve stromal ödem sıralanabilir. Özellikle kuru gözü olan hastalarda konjonktiva ve ön segmentte iskemik değişiklikler bildirilmiştir (1,2,16-18).

ASİKLOVİR (9-2 hidroksietoksimetil) guanin**Etki Mekanizması**

Asiklovir sadece infekte hücredeki viral timidin kinaz tarafından asikloguanozin monofosfata fosforile edilir, daha sonra asiklovir monofosfat hücrel enzimlerle asikloguanozin trifosfata çevrilir. Trifosfat oluşunca, HSV nükleosid analogunu kullanarak DNA'yla birleşir ve viral DNA polimerazı inaktive olur. Asiklovire viral rezistans son derece nadirdir ve bu rezistans genellikle viral timidin kinaz yokluğuyla ilişkilidir.

Tedavi

Asiklovir ülkemizde Zovirax (Glaxo-Wellcome) ticari ismiyle %3'lük oftalmik pomad formunda ve 200 mg, 400 mg ve 800 mg tablet formunda ve 250 mg lık flakon şeklinde IV formda mevcuttur. Sistemik kullanımında bulantı, kusma, renal tübüllerde kristal depolan-

ması nedeniyle geriye dönüşümlü renal hasar, geçici kemik iliği toksisitesi, diare bilinen yan etkileridir. Sistemik kullanıma bağlı gözdeki yan etkiler son derece nadirdir. Görme azalması, vizüel halisinyasyonlar, göz kapaklarında eritem, perioküler ödem, eğer göz kuruluğu varsa göz kuruluğu semptomlarında artma meydana geldiği bildirilmiştir.

Topikal asiklovir, HSV keratitinde İDU ve vidarabine oranla daha etkili ve en az topikal trifluridin kadar etkilidir, ayrıca toksik etkileride bu üç ilaçtan azdır. Topikal asiklovirin uygulama sonrası ön kamaraya tedavi edici dozlarda ulaşma özelliği olduğu için diğer antivirallere göre daha üstündür, derin stromal keratitlerde daha etkili olabilir (2,23). Lokal oftalmik kullanımdaki yan etkileri son derece azdır, nadir olarak oftalmik pomadın uygulamasını takiben irritasyona bağlı hiperemi, yanma ve ödem gelişen olgular bildirilmiştir. İnferior bulber konjonktivada ve limbusda yüzeysel punktat epitelyal boyanma meydana gelebilir, ancak bu bulgular ilacın kesilmesiyle düzelir. Göz kapaklarında ve konjonktivada allerji, blefarit, folliküler konjonktivit ve lakrimal punktumun daralması veya kapanması görülen nadir yan etkilerdendir. Topikal asiklovirin kornea yara iyileşmesiyle etkileşimi minimaldir (1,2,15,16,19,21).

VALASİKLOVİR

Valasiklovir asiklovirin L-valil esteri olup bir pro-drugtur, oral yolla alımdan sonra hızla ve yoğun olarak asiklovire ve L-valine dönüşür. Antiviral aktivitesi asiklovire aynadır, HSV-1, HSV-2 ve varisella zoster karşı antiviral aktivitesi çok iyidir. Oral valasiklovirin asiklovire dönüşümüyle ortaya çıkan biyoyararlılığı oral asiklovire göre daha iyidir ve oral asiklovire oranla daha az sıklıkla verilebilir. Valasiklovirin 500-1000 mg dozunda ve günde 2 kez sıklığında kullanımının, asiklovirin 200 mg günde 5 kez kullanımına eşit etkiye olduğu gösterilmiştir (1,2).

DİĞER İLAÇLAR**KORTİKOSTEROİDLER**

Oküler hastalıkta kortikosteroidlerin kullanımının avantajları, hücrel infiltrasyonun inhibisyonu ve bu etki nedeniyle skar ve opasifikasyonun azalmasını, salınan toksik enzimlerin inhibisyonunu ve neovaskülarizasyonun inhibisyonunu kapsar. Dezavantajları ise normal immun cevabın süpresyonu ve viral replikasyonun stimülasyonuna bağlı olarak aktif viral enfeksiyonun yayılmasına ve aktifleşmesine neden olması, kollajenolitik enzim yapımını artırmasıyla korneal incelmede artışa, oportunistik süperenfeksiyonların ortaya çıkışına, viral antijenlerin gelişmesini takiben steroid bağımlı oküler dokuların ortaya çıkmasına ve sonuç olarak uzun süre steroid kullanımına bağlı glokom ve katarakta ne-

den olmasını kapsamaktadır (1,2,20).

İTERFERON

İnterferonların mevcut antiviral tedavinin etkinliği ni arttırabileceği ve ilave tedavi olarak verilebileceği ileri sürülmüştür. Klinik çalışmalarda trifluridin ve asiklovirle birlikte kullanıldığında interferonun bu ilaçların etkisini arttırıcı bir etkisinin olduğu gözlenmiştir. Ancak bu arttırıcı etki, minimal olduğu için ilaçların kombine kullanımını klinikte yaygın uygulama alanı bulamamıştır (1,2).

B-Cerrahi Tedavi

Nadir olarak ilave tedavi yöntemleri HSV oküler hastalığının tedavisinde gerekli olmaktadır. Bu yaklaşımlar terapötik kontakt lens kullanımını, tarsorafiyi, konjonktival fleb , siyanoakrilat doku yapıştırıcıları ve lameller veya penetran keratoplastiyi kapsamaktadır(1). Penetran keratoplasti herpetik keratitli olgularda inflamasyon kontrol altına alındıktan en az 3 ay sonra yapılmaktadır. Perfore olgularda perforasyon 2mm veya daha küçükse perforasyon siyanoakrilat ile yapıştırılır ve inflamasyon tedavi edildikten sonra cerrahi planlanır. Yapılan çalışmalarda HSV keratiti nedeniyle keratoplasti yapılan hastalarda oral asiklovir tedavisi ile greft saydamlığı oranının arttığı bildirilmektedir.

VII. Herpes İnfeksiyonlarında Spesifik Tedavi

a. Herpes blefariti

Oküler tutulum olmadığında tedavi daha çok globu korumak amacıyla uygulanan profilaktik tedavi şeklindedir. Lezyonlar düzeleneye kadar antiviral pomad 3 kez veya antiviral damla 5-6 kez uygulanır (1,2).

b. HSV Konjonktiviti

Tedavide antiviral pomad günde 5 kez veya antiviral damla 9x1 uygulanır. Tedaviye 7-10 gün süreyle devam edilir (1,2,16).

c. Kornea Epitelyal İnfeksiyöz Ülserleri

Tedavide topikal anestezi damlatıldıktan sonra hafif bir şekilde lokal mekanik debriman uygulanır. Antiviral pomad günde 5 kez veya antiviral damlayla 9x1 14-21 gün süreyle kullanılır. Beraberinde iritis varsa midriatik-sikloplejik günde 2 kez verilir. Beraberinde stromal hastalık yoksa topikal steroid kullanımını kontrendikedir.

Topikal antiviral tedavi 5-7 günlük tedaviden sonra klinik cevaba göre azaltılarak devam edilir (1,2,17).

d. Epitelyal Trofik Ülser (Metaherpetik Ülser)

Herpetik epitelyal keratit iyileşirken nadir olarak epitel hücreleri ile bazal membran arasındaki

hemidesmozomal bağlantılarda hasar oluşabilir, epitelde kısmi kayıp ve buna bağlı metaherpetik ülser meydana gelebilir. Bu tabloda herpes virusunun aktivasyonu söz konusu değildir, antiviral tedaviye devam edilmesi epitel erozyonu üzerine olumsuz etki yapar. Hasarlı bazal membranın korunması amacıyla suni gözyaşı damla ve pomadları, kapama, yüksek su içerikli terapötik kontakt lens tedavide kullanılır. Eğer stromal inflamasyon varsa topikal steroidler tedaviye ilave edilir. Günde 1 kez %1'lik prednisolon asetat veya daha fazla topikal steroid verilecekse profilaktik antiviral günde 5 kez verilmesi gereklidir. Gerekli olgularda konjonktival transplant, konjonktival örtme veya penetran keratoplasti uygulanır (1,2).

e. Herpetik İmmun Stromal Keratit ve Endotelit Tedavisi

İritisle birlikte veya tek başına herpetik immün stromal veya endotelial hastalıkta tedavi prensipleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Eğer hastalık çok hafif ve görme aksını tutmuyorsa hiçbir tedavi verilmeyebilir.
2. İritis varsa sikloplejik verilir.
3. Steroidler %1'lik prednisolone veya %0.1'lik deksametasona 2-3 saatte bir şeklinde, daha hafif vakalarda ise daha düşük konsantrasyonda topikal steroidler verilir.
4. Yüksek doz topikal steroid verildiğinde profilaktik topikal antibiyotik verilir.
5. Eğer topikal steroidler günde 2 kez veya daha sık dozajda verilecekse profilaktik topikal antiviral tedavi topikal steroid sıklığına eşit sıklıkta ve dozajda verilir. Eğer topikal antiviral tedavinin uzun süre kullanılmasına bağlı toksik foliküler konjonktivit gelişirse topikal steroidlerle birlikte profilaktik oral asiklovir tedavisi 400 mg günde 2 kez dozunda verilir.
6. Eğer epitelde ülserasyon varsa klinik tabloya göre topikal steroidler azaltılmalı veya kesilmelidir. Bu hastalara topikal steroidler yerine oral steroidler (1mg/kg) verilmelidir.
7. Göziçi basıncı yüksekse antiglokomatöz tedavi verilir.
8. Sistemik asiklovir tedavisi sık epitelyal rekürrens gözlenen gözlerde, günde 2 kezden daha fazla topikal steroid kullanılması planlanıyorsa 200 mg günde 5 kez dozunda veya 400 mg günde 2 kez dozunda verilir. İlaça birkaç ay süreyle devam edilir (1,2,16,22).

f. Epitelyal ve Stromal Hastalığın Birlikte Olduğu Olgularda Tedavi

Nadir olmayarak infekte epitelyal ülser veya trofik

ülserle birlikte immun keratit gözlenebilir. Aktif infeksiyon varlığında tedavide hafif debridman ve antiviral tedavi topikal steroidler başlanmadan en az 1-2 gün öncesinden başlanmalıdır. Eğer steroidler epitelyal ülser ortaya çıkmadan önce başlanmışsa epitelyal iyileşme olana kadar steroidler azaltılmalıdır. Korneal ülserde progresyon devam ediyorsa steroid miktarı ve dozajı daha da azaltılmalı veya kesilmelidir. Eğer stromal keratitle birlikte epitelyal trofik ülser varsa tedavide zayıf etkili topikal steroidler ve terapötik kontakt lensler kullanılır (1,2).

g. Herpetik İridosiklitte Tedavi

Tedavide sık topikal steroidler kullanılır. Bazı olgularda ise oral steroidlerin kullanımı inflamasyonun baskılanması için gerekli olabilir. İridosiklit etyolojisinde aktif virusun kısmen rol oynayabileceği ileri sürülmüş ve topikal ve sistemik antiviral tedavinin rolü araştırılmıştır. Asiklovir dışındaki topikal antivirallerin ön kamaraya geçişi tedavi edici dozlarda değildir. Oral asiklovirde gözyaşı ve aköz hümore tedavi edici dozlarda geçiş göstermektedir. Ancak oral asiklovirin iridosiklit tedavisinde etkinliği prospektif çalışmalarda gösterilememiştir. Buna rağmen yoğun topikal steroid tedavisine cevap vermeyen bazı olgularda topikal steroidlere ilave olarak 200 mg günde 5 kez dozunda oral asiklovir kullanıldığında inflamasyonun etkin bir şekilde düzeldiği bildirilmiştir (1,2,23).

KAYNAKLAR

1. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea, Volume II. St. Louis. Mosby. 1997.1191-223.
2. Arffa RC. Grayson's Diseases of the Cornea. Third edition. St. Louis: Mosby Year Book, 1991:238-65.
3. Rong BL. Detection of the herpes simplex virus genome in the human cornea. Ophthalmology 1988; 95(supp):159-62.
4. Rock DL, Nesburn AB, Ghiasi H, Ong J, Lewis TL, Lokensgard JR. Detection of latency-releated viral RNA's in trigeminal ganglia of rabbits latently infected with herpes simplex virus type 1. J Virol 1987; 61:3820-6.
5. Liesegang TJ, Melton LJ 3d, Daly PJ, Ilstrup DM. Epidemiology of ocular herpes simplex incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. Arch Ophthalmol 1989;107:1155-9.
6. Liesegang TJ. Epidemiology of ocular herpes simplex: natural history in Rochester, Minn, 1950 through 1982. Arch Ophthalmol 1989;107:1160-3.
7. Claque CMP, Menage MJ, Easty DL. Severe herpetic keratitis I. prevalence of visual impairment in a clinic population. Br J Ophthalmol 1988; 72:530-2.
8. Wishart MS, Darougar S, Viswalingam ND. Recurrent herpes simplex virus ocular infection: epidemiological and clinical features. Br J Ophthalmol 1987; 71:669-72.
9. Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. Cornea 1999; 18(2): 127-43.
10. Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. Cornea 1999; 18(2): 144-54.
11. Wilhelmus KR, Falcon MG, Jones BR. Bilateral herpetic keratitis. Br J Ophthalmol 1981;65:385-7.
12. Önder F, Batioğlu F, Gündüz K, Günalp İ. Bakteriyel, viral, fungal keratitler ve akantamoeba keratiti. Medical Network Oftalmoloji 1994; 1(4):342-54.
13. Roat ME, Romanowski E, Araullo-Cruz T, Gordon YJ. The antiviral effects of rose bengal and fluorescein. Arch Ophthalmol 1987; 105:1415-7.
14. Kowalski RP, Gordon YJ. Evaluation of immunologic tests for the detection of ocular herpes simplex virus. Ophthalmology 1989; 9:1583-6.
15. Ohashi Y. Treatment of herpetic keratitis with acyclovir: benefits and problems. Ophthalmologica 1997; 211 suppl 1:29-32.
16. Wilhelmus KR. Diagnosis and management of herpes simplex stromal keratitis. Cornea 1987;6:286-91.
17. Wellings PC, Awdry PN, Bors DH, Jones BR. Clinical evaluation of trifluorothymidine in the treatment of herpes simplex corneal ulcers. Am J Ophthalmol 1972; 73:932-42.
18. Panda A. Efficacy of four antiviral agents in the treatment of uncomplicated herpetic keratitis. Can J Ophthalmol 1995; 30: 256-8.
19. Coster DJ, Wilhelmus KR, Michaud R, Jones BR. A comparison of acyclovir and idoxuridine as treatment for ulcerative herpetic keratitis. Br J Ophthalmol 1980;64: 763-9.
20. Lass J, Pavan-Langston D, Berman M. Treatment of herpetic interstitial keratitis with medroxyprogesterone. Arch Ophthalmol 1980; 98:520-4.
21. Barron BA, Gee L, Hauck WW, Kurinij N, Dawson CR, Wilhelmus KR, Kaufman HE. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. Ophthalmology 1994; 101(12):1871-82.
22. Akova AY, Onat M, Duman S. Efficacy of low-dose and long term oral acyclovir therapy after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. Ocular Immunology and Inflammation (baskıda).
23. Poirier RH, Kingham JD, Miranda P, Annel M. Intraocular antiviral penetration. Arch Ophthalmol 1982; 100 (12): 1964-7.

