

İmmün Sistemi Sağlıklı Bireylerde Sitomegalovirüs Ön Üveiti

Cytomegalovirus Associated Anterior Uveitis in Immunocompetent Patients

Aslıhan DOĞAN DURSUN,^a
Merih ORAY,^a
İlknur TUĞAL TUTKUN^a

^aGöz Hastalıkları AD,
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 01.11.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 01.05.2014

*Bu çalışma, Türk Oftalmoloji Derneği
46. Ulusal Kongresi (17-21 Ekim 2012,
Antalya)'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
İlknur TUĞAL TUTKUN
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
itutkun@yahoo.com

ÖZET Amaç: İmmün sistemi sağlıklı bireylerde sitomegalovirüs (CMV) ön üveitin klinik bulguları, tanı ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2010-Haziran 2012 tarihleri arasında, kliniğimizde tedaviye dirençli viral ön üveit ön tanısı alan ve aköz hümorede CMV-DNA pozitifliği saptanan beş hasta retrospektif olarak araştırıldı. Olguların dosyaları demografik veriler, medikal ve oküler hikâye, oküler muayene bulguları, ön segment fotoğrafları, laboratuvar bulguları ile uygulanan tedavi yöntemleri açısından değerlendirildi. **Bulgular:** Hastaların 4'ü kadın 1'i erkek olup ortalama yaş $39,8 \pm 16,2$ idi. Tüm hastalarda tek taraflı tutulum mevcuttu. Başlangıç görme keskinliği ortalama $0,8 \pm 0,3$ idi. Hastalarda atipik dağılım gösteren keratik presipiteler, hafif ön kamara reaksiyonu, iris kriptlerinde silinme, güve yeniği iris transillüminasyon defektleri, anizokori ve göz içi basıncı (GİB) yüksekliği mevcuttu. Ön kamara parantezi sonucu kesin tanı alan bir hastaya intravenöz gansiklovir, diğer dört hastaya oral valgansiklovir ve ardından topikal gansiklovir jel tedavisi ile beraber topikal steroid ve antiglokmatöz ilaç tedavisi uygulandı. Bir hasta birinci ayda takibimizden çıktı. Diğer dört hastada CMV tanısı konulduktan sonraki takip süresi 14-23 ay idi ve bu hastalarda düşük doz topikal steroid ve gansiklovir jel idame tedavisi ile GİB ve ön kamara inflamasyonunun kontrolü sağlandı. **Sonuç:** Asiklovire dirençli ve refrakter GİB yüksekliği olan viral ön üveit ön tanılı hastalarda etiolojide CMV araştırılmalıdır. Ön kamara parantezi sonrası polimeraz zincir reaksiyonu ile CMV-DNA saptanması kesin tanı ve etkene yönelik tedavi uygulanması için gerekmektedir. CMV tedavisinde etkili ajan olan gansiklovirin topikal uygulaması sistemik yan etkisi olmayan, ucuz ve etkin bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Sitomegalovirüs; üveit, anterior; gansiklovir; valgansiklovir

ABSTRACT Objective: To describe clinical presentation, diagnosis, and treatment modalities of cytomegalovirus (CMV) anterior uveitis in immunocompetent patients. **Material and Methods:** Clinical records of 5 patients with viral anterior uveitis diagnosed by detection of CMV-DNA in aqueous humor between January 2010-June 2012 were reviewed for demographic data, ocular and medical history, ocular findings, anterior segment photographs, laboratory results, and treatment. **Results:** Mean age of the patients (1 male, 4 female) was $39,8 \pm 16,2$ years. All patients had unilateral involvement. Biomicroscopic findings included keratic precipitates with atypical distribution, mild anterior chamber inflammation, loss of iris crypts, moth-eaten iris transillumination defects, and elevated intraocular pressure (IOP). One patient received intravenous ganciclovir and 4 patients were treated with oral valganciclovir followed by topical ganciclovir together with topical steroid and antiglaucomatous agents. One patient was lost to follow-up and the follow-up period in the other 4 patients ranged between 14-23 months after the diagnosis of CMV anterior uveitis. IOP and inflammation were taken under control with low dose topical ganciclovir and steroid therapy in these patients. **Conclusion:** CMV should be investigated as a causative agent in patients with viral anterior uveitis who present with elevated IOP and show resistance to aciclovir. A definitive diagnosis of CMV anterior uveitis can only be made by PCR analysis of aqueous humor. Identification of the virus makes it possible to select the proper antiviral medication. Topical ganciclovir has no systemic side effects and may be considered as a cheap and effective therapeutic option in CMV anterior uveitis.

Key Words: Cytomegalovirus; uveitis, anterior; ganciclovir; valganciclovir

Sitomegalovirüs (CMV), herpesviridae ailesinin üyesi insan herpes virüs-5 olarak da bilinen bir DNA virusüdür.¹ Genellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde retinit etkenidir, ancak son yıllarda immün sistemi sağlıklı bireylerde görülen CMV ön üveiti ayrı bir antite olarak ele alınmaktadır.^{2,3}

CMV ön üveitinin kliniği diğer viral ön üveitlerle benzerlik göstermektedir. Tek taraflı artmış göz içi basıncı (GİB), korneal endotelit, ön kamara reaksiyonu, stromal iris atrofisi ve/veya transillüminasyon defekti en sık görülen klinik bulgulardır.⁴⁻⁶ Kesin tanıda ön kamara parasentezi ile elde edilen aköz hümörde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) analizi ile CMV-DNA bakılması altın standarttır ve kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.⁷

Tedavide başlıca sistemik gansiklovir veya valgansiklovir terapisi tercih edilmektedir.^{8,9} Bazı çalışmalarda, intravitreal gansiklovir enjeksiyonunun veya topikal gansiklovir jel tedavisinin de etkili olduğu gösterilmiştir.⁶

Bu çalışmada, immün sistemi sağlıklı bireylerde görülen CMV ön üveitinin klinik özelliklerinin, tanı ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2010-Haziran 2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Uvea Kliniğinde viral ön üveit tanısı alan 51 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi ve aköz hümör PZR incelemesinde CMV-DNA analiz sonucu pozitif tespit edilen beş hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapıldı. Olguların dosyaları demografik veriler, medikal ve oküler hikâye, görme keskinliği, GİB ve ön kamara flare değerleri, ön ve arka segment bulguları, laboratuvar bulguları ve uygulanan tedavi yöntemleri açısından değerlendirildi. Ayrıca başvuru esnasında ve takiplerde çekilen ön segment fotoğrafları incelendi.

Viral ön üveit tanısı ile uyumlu kornea tutulum bulgularının yanı sıra, ön kamarada hücreli reaksiyon, iris atrofisi olan ve inflamasyon döneminde sistemik asiklovir ile topikal steroid ve anti-glokomatöz tedaviye dirençli GİB yüksekliği

bulunan hastalara lokal anestezi altında ön kamara parasentezi yapıldı. Parasentez öncesi tüm hastalara işlem hakkında bilgi verildi ve hastaların yazılı olarak bilgilendirilmiş onamaları alındı. Hümör aköz örneklerinde PZR analizi ile pozitif CMV-DNA saptanması ile CMV ön üveiti kesin tanısı konuldu.

Klinik olarak viral ön üveit tanısı alan fakat aköz hümör PZR incelemesi sonucu CMV-DNA negatif olan, arka segment tutulumu bulunan ve immünsüpre olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Sistemik valgansiklovir/gansiklovir veya topikal gansiklovir tedavisi alan hastaların endotelit ve ön kamara reaksiyonunun gerilemesi ve GİB'in kontrol altına alınması tedavi başarısı olarak kabul edildi.¹⁰

BULGULAR

Klinik olarak viral ön üveit tanısı konulan toplam 51 hasta mevcuttu. On (%20) hastada PZR yöntemiyle virüs DNA örnekleme için ön kamara parasentezi yapıldı. Beş hastada CMV-DNA pozitif, bir hastada herpes simplex virüs-2 (HSV-2) DNA pozitif olarak değerlendirilirken diğer dört hastada PZR analizinde viral DNA saptanmadı.

Yapılan PZR sonucuna göre CMV-DNA pozitif ön üveit tanısı alan beş hastanın verileri ayrıntılı olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların başvuru anındaki muayene bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir. Kornea endotelinde madeni para şekilli keratik presipiteler (Resim 1); yıldız kümesi şeklinde keratik presipite grupları (Resim 2) ve alt periferde sıralı dizilmiş iri pigment presipiteler başvuru anında veya takip sırasında gözlenen ve CMV ön üveitini destekleyen bulguları. Üç hastada ilk muayenede CMV ön üveitinden şüphelenildiği için herhangi bir tedavi uygulanmadan parasentez yapıldı. Diğer iki hastanın (Hasta 1 ve 3) 12 ve 14 aylık antiherpetik tedaviye yanıt vermemesi ve özgün kornea bulgularının sonradan ortaya çıkması üzerine klinik olarak CMV ön üveitinden şüphelenildi ve aköz hümör örnekleme yapıldı. Ayrıca dört hastada başvuru anında iris kriptlerinde silinme mevcut iken, bu hastaların ikisinde transillüminasyon defekti de vardı, bir hastada ise daha sonra gelişti. Bir hastada uzun süreli

TABLO 1: Demografik veriler.

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5
Yaş	40	45	23	64	27
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın	Erkek
Göz Tutulumu	Sağ	Sol	Sağ	Sağ	Sol
Dış Merkezde Tanı	Posner Schlossman Sendromu, Herpetik üveit	İdiyopatik üveit	Yok	İdiyopatik üveit	Herpetik üveit
Hastalık Süresi (ay)	24	180	0	12	14
Parasenteze Kadar Geçen Süre (ay)	12	*	14	*	*
CMV Tanısı Sonrası Takip Süresi (ay)	23	1	14	22	19

CMV: Sitomegalovirüs; *:başvuruda.

TABLO 2: Başvuru anında muayene bulguları.

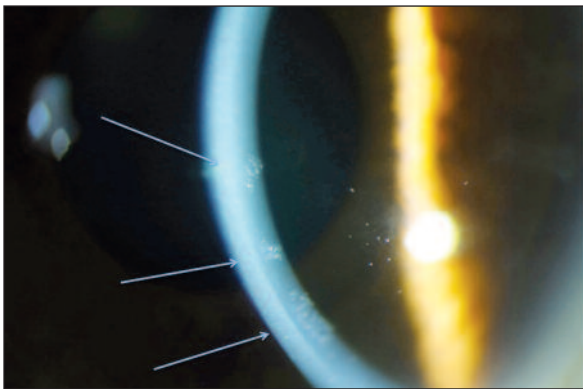
	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5
Görme keskinliği	0,5	1,0	1,0	0,4	1,0
Biyomikroskopik bulgular					
Endotelde yıldız kümesi şeklinde kp grupları ^a	-	-	-	-	+
Endotelde madeni para şeklinde kp	-	+	-	-	-
Alt periferde sıralı pigment presipite ^b	-	+	-	+	-
Orta boy kp	+	+	+	+	+
Ön kamara reaksiyonu	1+	2+	2+	3+	1+
İris kriptlerinde silinme	+	+	-	+	+
Transsilüminasyon ^c	-	+	-	+	-
Anizokori ^d	-	+	-	-	-
Lens	Saydam	Saydam	Saydam	ASK	Saydam
Etkilenen göz GiB (mmHg)	48 (DT)	31 (DT,BP)	55	16 (DT,B)	30 (DT,B)
Etkilenen göz flare (foton/ms)	5,8	5,9	12,5	16,5	4,2
Diğer göz flare (foton/ms)	2,6	4,1	3,4	4,6	2,9
Fundus	Normal	sağ-sol c/d: 0.5	Normal	sağ c/d: 0.8, sol c/d: 0.6	Normal

kp: Keratik presipite; GiB: Göz içi basıncı; ASK: Arka subkapsuler katarakt; DT: Dorzolamid timolol; BP: Bimatoprost; B: Brimonidin; C/D: Çukurluk/disk.

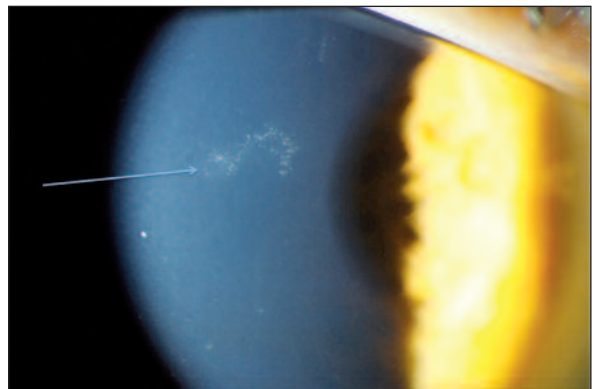
^a 1 ve 3 numaralı hastalarda takip sırasında gözlemlendi.

^b 1,3 ve 5 numaralı hastalarda takip sırasında gözlemlendi.

^{c,d} 1 numaralı hastada takip sırasında gözlemlendi.

**RESİM 1:** Kornea endotelinde madeni para şekilli keratik presipiteler.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

**RESİM 2:** Kornea endotelinde yıldız kümesi şeklinde keratik presipite grupları.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

topikal steroid kullanımına bağlı arka subkapsüler katarakt oluşumu mevcuttu (Hasta 4). Tüm hastalarda oküler hipertansiyon mevcuttu, antiglokomatöz tedavi altında bir hastada GİB normal iken, üç hastada yüksekti. Hastaların hiçbirinde biyomikroskobik muayenede ön vitreusta hücre saptanmadı, arka segment muayenelerinde inflamatuvar bulgu görülmedi. İki hastada optik sinir başında glokomatöz çukurlaşma mevcuttu (Hasta 2 ve 4).

Antiviral tedavi olarak bir hastaya 10 gün intravenöz 10 mg/kg/gün gansiklovir tedavisi uygulandı. Ancak GİB'nin antiglokomatöz tedaviye rağmen 40 mm Hg'nin altına inmemesi nedeniyle hastaya filtran glokom cerrahisi önerildi. Başka bir merkeze giden hasta takibimizden çıktı (Hasta 2). Diğer tüm hastalarda başlangıçta oral valgansiklovir tedavisi sonrası topikal gansiklovir tedavisine geçildi. Ayrıca hastalar tedavi boyunca topikal kortikosteroid ve GİB'in yüksek seyrettiği dönemlerde topikal antiglokomatöz tedavi aldı. Hasta bir, üç ay oral valgansiklovir 2x450 mg aldı. Tedavi sonlandırdıktan bir ay sonra atak gelişince sekiz ay daha oral tedaviye devam edildi. Sonrasında idame düşük doz streoid (prednizolon asetat damla 1x1/gün) ve gansiklovir jel 1x1/gün tedavisi ile remisyonda kaldı.

Hasta 3'te yedi ay oral valgansiklovir 2x450 mg tedavisi sonrası topikal gansiklovir tedavisine geçildi. Topikal gansiklovir dozu 3x1'in altına inildiğinde hasta iki kez atak geçirdi ($\geq 1+$ ön kamara reaksiyonu ve $GİB \geq 30$). Topikal steroid ve topikal gansiklovir 3x1'in üzerine çıkarıldığında ve kısa süreli topikal antiglokomatöz eklendiğinde ön kamara reaksiyonunda gerileme ve GİB düşüşü sağlandı. İdame prednizolon asetat damla 2x1/gün ve gansiklovir jel 3x1/gün tedavisi ile remisyonu devam etmektedir.

Hasta 4, ilk üç hafta oral valgansiklovir 2x900 mg indüksiyon tedavisi sonrası 1,5 ay 2x450 mg oral idame tedavisi aldı. Tedavi kesildikten bir ay sonra atak geçiren hasta tekrar dört hafta indüksiyon tedavisi sonrası iki ay oral idame tedavisi aldı. Oral tedavi kesildikten bir ay sonra düşük doz topikal steroid tedavisi altında tekrar atak geçiren hastaya topikal gansiklovir 5x1 tedavisi başlandı. Daha sonra idame düşük doz streoid (prednizolon asetat damla 1x1/gün) ve gansiklovir jel 1x1/gün tedavisi ile remisyon sağlandı.

Hasta 5'te ise oral valgansiklovir 2x900 mg iki haftalık indüksiyon tedavisi sonrası beş ay 2x450 mg oral idame tedavisine geçildi. Oral tedavi kesildikten sonra yedi ay düşük doz topikal steroid tedavisi ile takip edilen hastada bu süre sonunda atak gelişince tedaviye topikal gansiklovir 5x1 eklendi. Daha sonra doz azaltılırken hasta gansiklovir jel 2x1 ile topikal prednizolon asetat 2x1 tedavisi altında atak geçirdi. Topikal tedavi dozu artırılan ve yaklaşık 10 gün içinde GİB ve ön kamara reaksiyonu gerileyen hasta topikal prednizolon asetat damla 1x1 ve gansiklovir jel 1x1 ile remisyonda olarak izlenmektedir. Hastaların tanıya kadar olan ve tanı sonrası antiviral tedavi protokolleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Hiçbir hastada topikal gansiklovir tedavisine bağlı yan etki gözlenmedi.

Tedavi sonrası kontrollerde hastaların görme keskinliği, biyomikroskobik muayenesi, GİB ve flare ölçümleri tekrar değerlendirildi. Hastaların tedavi sonrası muayene bulguları Tablo 4'te özetlenmiştir. Başvuru anında arka subkapsüler kataraktı olan ve lens kesifliği takip sırasında artan bir hastaya komplikasyonsuz katarakt operasyonu yapıldı (Hasta 4).

TARTIŞMA

Akut viral ön üveit tablosu, ülkemizde referans merkezlerinde görülen üveitlerin %2,8'ini oluşturmakta olup; en sık görülen etkenler HSV ve varisella zoster virüs (VZV)'tür.¹¹ CMV de herpesviridea ailesine mensup bir DNA virüsüdür, ancak neden olduğu ön üveit tablosu klinik olarak farklı bir antite olarak ele alınmaktadır.^{2,3} Herpetik üveitlerle oldukça benzerdir, bu nedenle klinik olarak herpetik ön üveit olgularından ayırt etmek genellikle zordur. Kliniğimizden bildirilen 111 olguluk bir seride aynı gözde tekrarlayan granülo-matöz ön üveit, aktif keratit veya korneal skar, aktivasyonda GİB yükselmesi, iris atrofisi ve pupilla distorsiyonu bulgularına dayanarak herpetik ön üveit tanısı konulmuştur.¹² CMV ön üveitinin herpetik üveitlerle benzerlik gösteren biyomikroskobik bulguları kornea endotelinde orta-iri keratik presipiteler, endotelit, immün halka oluşumu, hafif-orta şiddetli ön kamara reaksiyonu ve flare değerleri, iris atrofisi ve transilluminasyon defektleri ile dirençli yüksek GİB değerleridir.^{5,6,8,9}

TABLO 3: Uygulanan tedaviler.

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5
Tanı Öncesi Uygulanan Tedaviler	Asiklovir+DT+PA	DT+BP+PA	Asiklovir+DT+BP+PA	DT+B+PA	Asiklovir+DT+B+PA
Anti-CMV Tedavisi					
İntravenöz Tedavi	-	10 mg/kg/gün IV gansiklovir (10 gün)	-	-	-
Oral Tedavi					
Valgansiklovir tablet 1800 mg/gün	-	-	-	7 hafta	2 hafta
Valgansiklovir tablet 900 mg/gün	11 ay	-	7 ay	3.5 ay	5 ay
Topikal Tedavi (Gansiklovir jel)	7 ay	-	7 ay	19 ay	6.5 ay
Tedavi Seyri	Remisyon	Takipten çıktı	Remisyon	Remisyon	Remisyon

CMV: Sitomegalovirüs; DT: Dorzolamid Timolol; BP: Bimatoprost; B: Brimonidin; PA: Prednizolon Asetat.

TABLO 4: Tedavi sonrası muayene bulguları.

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Ortalama ± SS
Görme Keskinliği	1,0	Takipten çıktı	1,0	1,0	1,0	1.0±0
Biyomikroskopik Bulgular						
Endotelde pigment presipite	+	+	+	+	-	-
ÖK'da pigment hücre	1+	0.5+	-	-	-	-
İris kriptlerinde silinme	+	+	+	+	-	-
İris transillüminasyon defekti	+	-	+	-	-	-
Anizokori	+	-	-	-	-	-
Lens	Saydam	ASK	AKGİL	Saydam	-	-
GİB (mm Hg)	13	-	18	10 (DT)	21	15,5±4,9
Gonyoskopi	Açı açık, az pigmentli	-	Açıda sineşiler ve pigment kümeleri	Açı açık, az pigmentli	Açı açık, pigment yok, yer yer sineşiler	-
Etkilenen göz flare (foton/ms)	5,9	-	4,2	17,2	3,9	7,8±6,3
Diğer göz flare (foton/ms)	3,2	-	3,4	8,5	3,6	4,6±2,5

ÖK: Ön kamara; GİB: Göz içi basıncı; ASK: Arka subkapsüler katarakt; AKGİL: Arka kamara göz içi lensi; DT: Dorzolamid timolol

Herpetik ön üveitten farklı olarak CMV endotelitine özgü sirküler dağılım gösteren keratik presipitelerin oluşturduğu madeni para şekilli lezyonlar tarif edilmiştir.^{4,13} Kliniğimizde CMV ön üveiti tanısı ile takip ettiğimiz hastalarda bu lezyonun yanı sıra korneada sirküler dizilimde olmayıp dağınık yıldız kümeleri şeklinde yayılan keratik presipite grupları gözlemledik (Resim 2). CMV ön üveiti olan hastalarımızda özellikle dikkat çeken diğer bir bulgu da kornea endoteli alt periferinde sıralı pigment presipitelerin varlığı idi. Bu bulguların CMV ön üveitine özgü olduğu düşünülmeyle beraber aktif inflamasyonu olan her CMV üveitinde ilk atakta ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle klinik olarak herpetik ön üveit ön tanısıyla izlenen tedaviye dirençli hastalarda bahsedilen biyomik-

roskopik bulgular görüldüğü takdirde herpetik ön üveit tanısı gözden geçirilmeli ve CMV ön üveiti akla gelmelidir. Nitekim tarafımızdan, başlangıçta spesifik kornea bulguları olmadığı için iki hasta (Hasta 1 ve 3) herpetik ön üveit tanısı almış ve hastalara antiherpetik ve antiglokomatöz tedavi başlanmıştır. Fakat hastaların bu tedaviye yanıt vermemesi ve sonradan kornea endotelinde yıldız kümesi şeklinde keratik presipite grupları ve kornea endoteli alt periferde sıralı pigment presipitelerin saptanması üzerine klinik olarak CMV ön üveitinden şüphelenilmiştir. Daha sonra aköz hümör PZR incelemesinde CMV-DNA pozitif saptanınca asiklovir tedavisi kesilerek valgansiklovir tedavisi başlanmış ve sonrasında topikal gansiklovir tedavisine geçilerek remisyon sağlanmıştır.

Herpetik ön üveitlerde akut trabekülit, GİB yüksekliğine neden olur ve antiinflamatuvar tedaviye kısa sürede yanıt verir, oysa ki CMV ön üveiti olan hastalarda kronik dirençli glokom sıklıkla gelişebilir.¹⁴ Antiglokomatöz ve antiherpetik tedaviye rağmen tam remisyon sağlanamayan, kronik ön kamara reaksiyonu olan, viral ön üveit bulguları sık tekrarlayan, GİB'i düşmeyen hastalarda da CMV ön üveiti tanıda akla gelmelidir. Van Boxtel ve ark.nın yaptığı bir çalışmada tedaviye cevap vermeyen kronik persistan ön üveiti olan ve GİB'i yüksek olan hastalarda ön tanı olarak CMV ön üveiti düşünülmüş ve laboratuvar yöntemleri ile bu tanı doğrulanmıştır.⁵

HSV ve VZV cilt, gözkapakları ile konjonktivada da çoğalmaya eğilimlidir ve veziküler lezyonlar meydana getirir.¹⁶ Ancak CMV'nin bu dokularda enfeksiyona neden olduğu bildirilmemiştir. Diğer bir önemli nokta ise HSV ve VZV'nin neden olduğu üveitlerde posterior sineşi gelişirken CMV ön üveitinde bulunmamaktadır.¹⁶ Ayrıca özellikle VZV üveitinde korneal hipoestezi önemli bulgulardan birisidir, fakat CMV'ye bağlı üveitte kornea duyarlılığında bir değişiklik ortaya çıkmaz.¹⁷

Biyomikroskopik bulgular ışığında CMV ön üveitinin ayırıcı tanısı arasında yer alan diğer bir üveit nedeni de Fuchs üveitidir. Yapılan incelemelerde Fuchs üveitinin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup, bazı çalışmalarda rubella virüs ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.¹⁸ Singapur'dan bildirilen çalışmalarda Fuchs üveiti etiyolojisinde CMV'nin rolü olduğu gösterilmiştir.⁷ Fuchs üveiti de viral ön üveitlere benzer şekilde tek taraflı olup, korneada difüz yayılım gösteren mikrogranülomatöz stellat keratik presipiteler, hafif-orta şiddetli ön kamara reaksiyonu ve flare değerleri, iris stromasında atrofi, iris heterokromisi ile seyreden ön üveit tablosuna neden olur. Dirençli glokom, hastaların ancak %15'inde ileri dönemlerde gelişebilir.¹⁹ Fuchs üveitinde transillüminasyon genellikle pupilla etrafında hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkabilir. Viral ön üveitlerden ayırt etmemizi sağlayan en önemli bulgu, Fuchs üveitinde vitreusta difüz hücre ve kondansasyon görülürken, izole viral ön üveitlerde vitreus tutulumu görülmemesidir.^{7,19}

Ayırıcı tanıda yer alması gereken diğer bir anitite de tarihsel öneme sahip bir tanımlama olan

Posner Schlossman sendromudur. Son yıllarda hümör aköz PZR incelemelerinin yapılmaya başlanmasıyla bu olguların HSV ve CMV kaynaklı ön üveit olduğu gösterilmiştir.²⁰ Posner Schlossman sendromuna özgü tekrarlayan ataklarla gelen, yükselmiş intraoküler basınçla beraber hafif iritis, difüz korneal epitelyal ödem, az sayıda ince keratik presipite bulguları gözlenen olgulara kliniğimizde olası viral ön üveit tanısı konmaktadır. Bu olgularda iris atrofi veya posterior sineşi olmaması, ataklar dışında GİB'in normal olması viral üveitlerden ayırt edici bulgular olarak tanımlanmış olsa da viral ön üveit tanısı ancak hümör aköz incelemesi ile ekarte edilebilir.⁷

Viral ön üveit tanısı oftalmoloji literatüründe iyi tanımlanmış ve yıllarca sadece klinik bulgulara dayalı tanı koyulmuştur. İntraoküler sıvıda virüs ve antikor tayini yöntemlerinin geliştirilmesi ile ayırıcı tanıda laboratuvar analizi altın standart niteliği kazanmıştır. Bu nedenle bazı merkezlerde viral üveit şüphesi olan her hastaya rutin olarak ön kamara parasentezi yapılmakta ve kesin virüs tayini için PZR analizi uygulanmaktadır.^{6,21,22} Ön kamara parasentezi uygulanan geniş serilerde ciddi komplikasyonlar bildirilmemiştir.^{22,23} Buna karşılık rutin bir yöntem olarak tanısız değeri hâlâ tartışılmaktadır. Anwar ve ark.nın, enfeksiyöz ön üveit şüphesi olan 53 hastada PZR ile viral DNA bakılan çalışmasında, hastaların yalnızca 6 (%11)'sında viral DNA pozitifliği saptanmıştır.²⁴ Kliniğimizde rutin uygulamada klinik tanı önemini korumakla beraber bu seride olduğu gibi seçilmiş olgularda intraoküler sıvı analizine başvurulmaktadır.

PZR ile viral genom tayininde en çok tercih edilen yöntemler gerçek zamanlı (*real time*) PZR ve çoklu (*multipleks*) PZR'dir. Gerçek zamanlı PZR, tek bir viral genom çeşidine ait viral yükü saptama olanağı sağlayan nicel ölçümler yapar.²⁵ Çoklu PZR ise aynı aileden olan farklı virüs genomlarının aynı amplifikasyonda eşleşmelerine olanak sağlayarak virüslerin varlığını nitel olarak saptar.²¹ Kliniğimizde hastaların tamamına gerçek zamanlı PZR yöntemi uygulanmıştır. PZR analizinin yanlış negatif sonuç verebileceği göz ardı edilmemelidir. Van Boxtel ve ark.nın yaptığı çalışmada, CMV ön üveitinden şüphelenilen ve ilk PZR'yi negatif gelen bir hastada test tekrar edilmiş ve sonuç pozitif gelmiştir.⁵

CMV ön üveiti tanısını destekleyen diğer bir yöntem de CMV virüsüne karşı hümor aközde üretilen lokal antikor değeri ile serum antikor düzeyinin karşılaştırılması sonucu elde edilen Goldmann-Witmer katsayısı (GWk)'nın hesaplanmasıdır. GWk spesifik aköz immünglobulini (Ig) G: spesifik serum IgG x total serum IgG: total aköz IgG olarak tanımlanmaktadır.²⁶ Sonuç değeri >3 olduğu zaman GWk pozitif olarak değerlendirilir. Bu yöntem PZR ile birlikte kullanıldığında enfeksiyonu saptama olasılığı artmaktadır, çünkü CMV-DNA genelde reaktivasyon dönemlerinde pozitif çıkmaya eğilimliken spesifik IgG hastalığın herhangi bir döneminde pozitif çıkabilir.²⁷ Fakat hümor aközde antikor düzeyini ölçen bir laboratuvarımız olmadığı için bu yöntem hastalarımızda uygulanamamıştır.

Sadece serumda CMV IgG pozitifliği kişinin daha önce CMV virüsü ile sistemik olarak karşılaştığını gösterir ve tanı koydurucu değeri yoktur.⁷ Ayrıca yapılan bir çalışmada toplumumuzda CMV seroprevalansının %84-95 düzeyinde olduğu gösterilmiştir.²⁸

Virüs izolasyonu uygun antiviral tedavi seçimi için önemlidir. HSV ve VZV topikal antiinflamatuar tedaviyle beraber asiklovir tedavisine yanıt verirken, CMV tedavisinde gansiklovir, foskarnet gibi alternatif antiviral ajanların kullanılması gerekir.²⁹

Gansiklovirin sistemik, intravitreal implant ve topikal preparatları üretilmiştir. Özellikle CMV retinitis tedavisinde kullanılan intravitreal gansiklovir implantın (Vitrasert; Bausch & Lomb Inc, Claremont, California, ABD) CMV ön üveitinde de kullanımı bildirilmiş olmakla beraber, bu preparatın artık üretimi olmamaktadır.⁶

CMV ön üveitinin tedavisinde intravenöz gansiklovirin yerini giderek oral valgansiklovir veya topikal gansiklovir almaktadır. Valgansiklovir, gansiklovirin oral kullanılabilen ön ilaç formudur.³⁰ Yükleme ve idame dozları ve süresi tedavi protokollerinde değişkenlik gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, oral valgansiklovir yükleme dozu 1800 mg/gün 2-13 hafta, sonrasında idame tedavide 900 mg/gün 2-36 ay olarak bildirilmiştir.^{7,15,31}

Çalışmamızda CMV ön üveiti olan hastalara yükleme dozu olarak oral valgansiklovir 2x900 mg iki-altı hafta ve idame tedavisinde 1x900 mg 3,5-

10,5 ay verilmiştir. Oral valgansiklovir tedavisi, tüm dünyaca kabul gören etkili bir tedavi yöntemidir.⁵⁻⁹ Ancak diyare, ateş, nötropeni, anemi ve teratojenite gibi yan etkileri mevcuttur.^{30,32} Bazı çalışmalarda oral valgansiklovir dozu azaltıldıktan veya tedavi kesildikten sonra rekürrens oranlarının sık olduğu bildirilmiştir. Chee ve ark.nın çalışmasında tedavinin kesilmesinin ardından rekürrens oranı %77,7 olarak belirtilmiştir.⁷ Sık rekürrens, ilacın virostatik olup virosidal etkinliğinin olmamasına bağlanmaktadır. Oral valgansiklovirin kesilmesinin ardından bildirilen sık rekürrens oranları ve uzun dönem kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek ciddi yan etkileri gansiklovirin topikal formunun kullanılmasını gündeme getirmiştir. Oral, topikal, intravitreal gansiklovir ve implant etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, oral, intravitreal ve implant formun tedavide başarısının iyi ancak rekürrens oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Jel formun ise etkinliğinin primer tedavide düşük bulunmasına rağmen rekürrens oranını anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmiştir.⁶ Rekürrensi önlemede diğer preparatlara göre başarılı kabul edilen gansiklovir jelin etkinliği hayvan deneylerinde çalışılmış, jel formu uygulandığında iristeki konsantrasyonunun hümor aköze göre yüksek olduğu saptanmıştır.³³ Ayrıca topikal gansiklovir tedavisinin iyi tolere edilebildiği ve oküler yüzeyde ciddi toksik etkilere neden olmadığı bildirilmiştir.³⁴ Çalışma grubumuzda da valgansiklovir tedavisinin tamamlanmasının ardından iki hastada hemen topikal tedaviye geçilmiş ve remisyon korunmuştur. Oral valgansiklovir tedavisi kesildikten sonra takip edilen diğer iki hastada ise rekürrens görülmesi üzerine topikal gansiklovir jel başlanmış ve tüm hastalarda idame jel tedavisi ile remisyon korunmaktadır.

SONUÇ

İmmün sistemi sağlıklı bireylerde CMV, kronik ve/veya rekürrens ön üveite neden olabilir. Asiklovire dirençli ve refrakter glokomu olan viral ön üveit ön tanılı hastalarda kornea endotelinde yıldız kümesi şeklinde keratik presipite gruplarının ve/veya alt periferde sıralı pigment presipitelerin varlığı CMV ön üveiti tanısını destekler. Ön kamara parantezi sonrası PZR ile CMV-DNA araştırılması kesin tanıda

önemlidir ve etkene yönelik tedavi uygulanması gerekmektedir. CMV ön üveiti tedavisinde kullanılan olan gansiklovirin topikal uygulaması sistemik

yan etkisi olmayan, ucuz ve etkin bir preparattır. Ancak konuyla ilgili daha geniş olgu serileri içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Daicker B. Cytomegalovirus panuveitis with infection of corneo-trabecular endothelium in AIDS. *Ophthalmologica* 1988;197(4):169-75.
- Markomichelakis NN, Canakis C, Zafirakis P, Marakis T, Mallias I, Theodossiadis G. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectoral iris atrophy. *Ophthalmology* 2002;109(5):879-82.
- de Schryver I, Rozenberg F, Cassoux N, Michelson S, Kestelyn P, Lehoang P, et al. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus iridocyclitis without retinal necrosis. *Br J Ophthalmol* 2006;90(7):852-5.
- Koizumi N, Suzuki T, Uno T, Chihara H, Shiraishi A, Hara Y, et al. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 2008;115(2):292-97.e3.
- van Boxtel 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):1358-62.
- Chee SP, Jap A. Cytomegalovirus anterior uveitis: outcome of treatment. *Br J Ophthalmol* 2010;94(12):1648-52.
- 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):834-40.
- Yamauchi Y, Suzuki J, Sakai J, Sakamoto S, Iwasaki T, Usui M. A case of hypertensive keratouveitis with endotheliitis associated with cytomegalovirus. *Ocul Immunol Inflamm* 2007; 15(5):399-401.
- Hwang YS, Lin KK, Lee JS, Chang SH, Chen KJ, Lai CC, et al. Intravitreal loading injection of ganciclovir with or without adjunctive oral valganciclovir for cytomegalovirus anterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(2): 263-9.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):509-16.
- Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15(5):285-93.
- Tugal-Tutkun I, Ötük-Yasar B, Altinkurt E. Clinical features and prognosis of herpetic anterior uveitis: a retrospective study of 111 cases. *Int Ophthalmol* 2010;30(5):559-65.
- Koizumi N, Yamasaki K, Kawasaki S, Sotozono C, Inatomi T, Mochida C, et al. Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):564-5.
- Takusagawa HL, Liu Y, Wiggs JL. Infectious theories of Posner-Schlossman syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51(4):105-15.
- Green LK, Pavan-Langston D. Herpes simplex ocular inflammatory disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(2):27-37.
- Quentin CD, Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(1):46-54.
- Liesegang TJ. Varicella-zoster virus eye disease. *Cornea* 1999;18(5):511-31.
- 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):565-71.
- Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Kamaci-Duman F, Corum I. A cross-sectional and longitudinal study of Fuchs uveitis syndrome in Turkish patients. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(4):510-515.e1.
- 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): 95-6.
- Chichili GR, Athmanathan S, Farhatullah S, Gangopadhyay N, Jalali S, Pasricha G, et al. Multiplex polymerase chain reaction for the detection of herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus in ocular specimens. *Curr Eye Res* 2003;27(2):85-90.
- Van der Lelij A, Rothova A. Diagnostic anterior chamber paracentesis in uveitis: a safe procedure? *Br J Ophthalmol* 1997;81(11): 976-9.
- Trivedi D, Denniston AK, Murray PI. Safety profile of anterior chamber paracentesis performed at the slit lamp. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39(8):725-8.
- Anwar Z, Galor A, Albini TA, Miller D, Perez V, Davis JL. The diagnostic utility of anterior chamber paracentesis with polymerase chain reaction in anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 2013;155(5):781-6.
- Arimura E, Deai T, Maruyama K, Uno N, Yamamoto H, Matsumoto C, et al. Herpes simplex virus-2 quantification by real-time polymerase chain reaction in acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49(1):64-5.
- Opremcak EM, Foster CS. Diagnostic surgery. In: Foster CS, Vitale AT, eds. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 215-21.
- 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 complementary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006;141(2):313-8.
- Akinci P, Altuğlu İ, Sertöz R, Zeytinöglü A. [Rubella and cytomegalovirus infection in pregnant in İzmir, Turkey]. *Turkish J Infect* 2007; 21(4):183-6.
- Hodge WG, Lalonde RG, Sampalis J, Deschênes J. Once-weekly intraocular injections of ganciclovir for maintenance therapy of cytomegalovirus retinitis: clinical and ocular outcome. *J Infect Dis* 1996;174(2):393-6.
- Patil AJ, Sharma A, Kenney MC, Kuppermann BD. Valganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients. *Clin Ophthalmol* 2010;4:111-9.
- Wong VW, Chan CK, Leung DY, Lai TY. Long-term results of oral valganciclovir for treatment of anterior segment inflammation secondary to cytomegalovirus infection. *Clin Ophthalmol* 2012;6:595-600.
- Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, Kuppermann B, Fisher M, Friedberg D, et al.; Roche Valganciclovir Study Group. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(4):392-400.
- Castela N, Vermerie N, Chast F, Sauvageon-Martre H, Denis J, Godard V, et al. Ganciclovir ophthalmic gel in herpes simplex virus rabbit keratitis: intraocular penetration and efficacy. *J Ocul Pharmacol* 1994;10(2):439-51.
- Sahin A, Hamrah P. Acute Herpetic Keratitis: What is the Role for Ganciclovir Ophthalmic Gel? *Ophthalmol Eye Dis* 2012;4:23-34. doi: 10.4137/OED.S7267.