

BÖLÜM 18

VİRAL KERATİTLER

Neslihan PARMAK YENER¹

GİRİŞ

Keratitler enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olarak kornea inflamasyonu ve opasitesine yol açabilen önemli körlük nedenleri arasındadır. Enfeksiyöz keratitler korneanın bakteri, virüs, fungus ve protozoa enfeksiyonlarına bağlı gelişir. Viral keratitler enfeksiyöz keratitlerin en yaygın nedeni olup prevalansı 0.065% – 0.11 % arasında bildirilmiştir (1). Keratit yapan en sık viral etken herpes simplex virüstür (HSV). Herpes virüs ailesi 8 adet virüsü kapsamaktadır (Tablo 1). Bu virüslerin en önemli ortak özellikleri primer enfeksiyon sonrası hücrelerde yıllarca latent kalabilmeleri ve bazı durumlarda reaktive olarak tekrarlayan enfeksiyonlara yol açmalarıdır. Herpes virüs ailesinden Varicella zoster virüs (VZV), Epstein-Barr Virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV) diğer önemli viral keratit etkenleri arasında yer alır. Ayrıca nadir olarak Human herpesvirus 7 (HHV-7), coxsackievirus, rhabdovirus, adenovirus, insan T-lenfotropik virüs-1 (HTLV-1), kabakulak, kızamık enfeksiyonları keratit nedeni olabilir.

Tablo1.İnsan herpes virüs ailesi

Alt grup	İsim	Latent bölgesi	Hastalık
Alfa Herpesvirus	Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	Duyusal sinir ganglionları	Oral, oküler, kutanöz, genital herpes
	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)		Genital, oral, oküler herpes
	Varicella zoster virüs (VZV)		Suçiçeği, herpes zoster

¹ Op. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları AD. drnparmak@yahoo.com

Beta Herpesvirus	Cytomegalovirus (CMV)	Mononükleer hücreler	Mononükleoz, konjenital enfeksiyon, organ enfeksiyonları, retinit
	Human herpesvirus 6 (HHV-6)		Ekzantem subitum
	Human herpesvirus 7 (HHV-7)		Ekzantem subitum
Gama Herpesvirus	Epstein-Barr virus (EBV)	Lenfoid hücreler	Mononükleoz, organ enfeksiyonları, poliklonal ve monoklonal lenfoproliferatif sendrom, oral tüylü lökoplaki
	Kaposi sarkomu ilişkili virus/ (HHV-8)		Kaposi sarkomu

Herpes simplex virüs (HSV) keratiti

Epidemiyoloji

HSV enfeksiyonları toplumun çoğunu etkileyen ve ciddi görme kaybı oluşturabilen bir halk sağlığı problemidir. HSV tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 tipi vardır. Yetişkinlerde HSV tip 1 seroprevalansı %90'a kadar ulaşmaktadır. Yenidoğanlar dışında oküler tutulum en sık tip 1 ile görülür. Küresel olarak yaşam boyunca HSV keratiti (HSK) gelişme riski %1 olarak bildirilmiştir (2). Yeni HSK vaka insidansı 100.000 kişi başına 3,2 ila 13,2 arasında değişmektedir ve tekrarlayan vakalar yeni vakalara göre 1,5 kat daha sık görülmektedir. HSK prevalansı 100.000 kişi başına 65 ila 149 vaka arasında değişmektedir (3). HSK'nin cinsiyete bağlı duyarlılığına dair net bir kanıt yoktur. Bazı çalışmalarda HSK insidansı kadınlarda yüksek iken rekürren HSK ise erkeklerde daha yüksek olarak bildirilmiştir (4).

Patogenez

HSV, herpes virüslerin alfa alt ailesinde yer alan çift sarmallı lineer bir DNA virüsüdür. DNA genomunu ikosahedral bir kapsid çevreler. Kapsid proteinden oluşan bir tegument ve en dışta virüsün hücrelere tutunmasını sağlayan glikoproteinlerin bulunduğu çift tabakalı bir lipit zarf ile çevrilidir. HSV, seropozitif bireyin enfekte lezyon ve sekresyonlarından direk temas yoluyla veya doku nakillerinden bulaşır. Havuz, hava ve fomitten bulaşım gösterilmemiştir. Viral DNA enfeksiyondan 3-4 saat sonra hücrede replikasyona başlar, oluşan yeni virionlar hücre

zarından tomurcuklanarak ayrılır ve böylece enfekte hücreyi tahrip ederler. HSV nörotrofik bir virüstür. Primer enfeksiyon sonrasında duyuşal nöronların aksonlarıyla retrograd olarak latent kalacağı duyuşal ganglionlara (trigeminal, sakral, spinal) taşınır. Bu süreç primer enfeksiyondan 1-2 gün sonra başlayıp 1-2 hafta kadar sürebilir. HSV'nin aynı zamanda korneada da latent kalabildiği gösterilmiştir. Latent enfeksiyon sürecinde virusun tamamamen inaktif olmadığı LAT (latency associated transcript) adı verilen viral RNA ürettiği saptanmıştır (5). Bazı durumlarda latent olan virus reaktif olur ve duyuşal aksonlarıyla anterograd olarak periferik bölgelerdeki sinir uçlarına taşınarak tekrarlayan (rekürren) hastalığa neden olur. Virüsün latent kalma ve rekürren enfeksiyon oluşturmadaki mekanizma net değildir. Rekürren enfeksiyon tetikleyicisi olarak çeşitli çevresel faktörler incelenmiş ancak UV, menstrüasyon, psikolojik stres, sistemik enfeksiyon ve göz travmasının etkisi bilimsel olarak kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte ekimer lazer, göz cerrahisi, topikal proglandin analogları ve steroid kullanımı gibi iyatrojenik faktörlerin rekürrensi tetiklediği bildirilmektedir (6).

HSK patogeneğinde konağın virüse karşı verdiği immün yanıtın büyük önemi vardır. Kornea epitelindeki birincil enfeksiyon sırasında, dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler, hümmoral ve hüccresel bağışıklık yollarını aktive eder. Doğal öldürücü (NK) ve Naif T hüccreleri aktive olur ve lizis için enfekte olmuş hüccreleri hedefler. Benzer şekilde, B hüccreleri aktive olarak hafıza B hüccreleri ve plazma hüccrelerine farklılaşır. Plazma B hüccreleri, enfeksiyonla savaşmak için antiviral antikolar salgılar. Bellek B ve T hüccreleri, reaktivasyon geliştiğinde daha hızlı bir bağışıklık tepkisini uyarmak için latans bölgesinde kalır. Tekrarlayan enfeksiyon sırasında kornedaki bu immün yanıt hüccre infiltrasyonu ve inflamasyon yaratarak keratite yol açar (1).

Epitelyal keratit

Temel olarak HSV'nin kornea epitel hüccrelerini enfekte ederek çoğalması ve viral sitoliz sorumlu tutulmaktadır. Başlangıçta noktasal keratopati olarak kendini gösterir ve daha sonra virüs hüccreden hüccreye yayılırken kornea epitelini tahrip ederek muhtemelen kornea subbazal sinir pleksusunu izleyen ağaç şeklinde dallanma gösteren (dendritik) epitel lezyonları oluşturur. Bu hüccreden hüccreye yayılma paterni, HSV'nin bağışıklık sisteminden kaçmasını neden olur. Enfeksiyondan sonraki 12-24 saat içinde, viral replikasyon ile epitel hüccrelerinin şişmesi hüccre lizisi ile sonuçlanır. Aktif olarak çoğalan virüs genellikle dendritik lezyon sınırlarında veya terminal genişleme bölgelerinde bulunur. Enfekte kornea epitel hüccreleri tarafından üretilen Tip I interferonlar (IFN-a/b), HSV'e özgü IgG ve gözyaşında bulunan IgA bu aşamada epiteldeki virüsün yayılmasını önlemeye yardımcı olabilir.

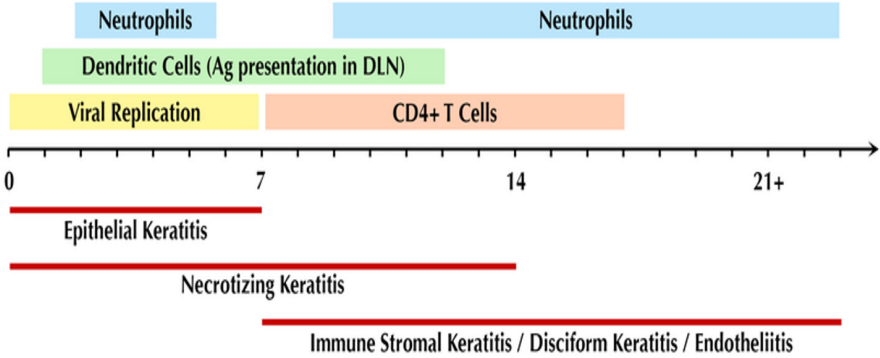
Ancak epitel hasarı ilerlerse merkezinde büyümüş litik hücre bölgesi ile karakterize edilen bir coğrafi ülser gelişebilir. İlginç bir şekilde, kornea epitel hücrelerinde HSV-1 enfeksiyonu sırasında tool like reseptörler (TLR) ekspresyonunun arttığı, özellikle TLR-4, 7, 8 ve 9'un aktif keratitte önemli ölçüde yukarı regüle edildiği gösterilmiştir. Fare modellerinde TLR-2 inhibisyonu fare keratit lezyonlarını önlemede etkili iken TLR-4 inhibisyonunun ise şiddetli keratit gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca TLR-9 antagonistleri, HSV-1 DNA'sının yayılması sırasında hastalığın alevlenmesini önlemede önemli roller oynar. HSV-1 DNA ile TLR-9 ligasyonu, HSV-1'in temizlenmesi için güçlü bağışıklık tepkilerini başlatsa da, kornea yıkımına yol açan inflamatuvar süreçleri de destekler (7).

Stromal keratit

Viral invazyonunun yanısıra temel olarak virüs partiküllerine karşı gelişen immün yanıt patogeneze sorumlu tutulmaktadır. Stromal keratit genellikle tekrarlayan enfeksiyonun bir sonucudur. Reaktivasyon durumunda korneadaki virüs replikasyonu, epitelyal ve stromal korneal hücreler tarafından sitokin ve kemokin üretimi ile doğuştan gelen bağışıklık sinyalini tetikler. Enfeksiyonun çeşitli zaman noktalarında çeşitli bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu görülür. 24 saat içinde başlayarak, ağırlıklı olarak nötrofiller olmak üzere, aynı zamanda NK hücreler, dendritik hücreler ve doku içinde viral yayılmayı sınırlama işlevi gören makrofajlardan oluşan bir inflamatuvar hücre akışı olur (Şekil 1). Dendritik hücreler, viral partikülleri ve enfekte hücreleri fagosite eden ve adaptif bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için drene olan lenf düğümlerini takip eden başlıca antijen sunan hücrelerdir. Enfeksiyondan 7 gün sonra başlayan ve 14-21 günde pik yapan CD4+ T hücreleri korneaya ulaştığında IFN-g, IL - 17 gibi çeşitli sitokinler üretir ve ikinci bir nötrofil infiltrasyonunu sağlar. HSV-1 enfeksiyonundan sonra bağışıklık hücre popülasyonları tarafından verilen bu koruyucu bağışıklık, virüsün temizlenmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, bu inflamatuvar reaksiyonlar, IFN-a, IFN-β ve IFN-γ, IL-1α, IL-1β, TGF-β, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-17 dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin salgılanmasıyla HSK'de görülen karakteristik inflamasyonu ve kornea hasarını tetikler.

Endotelit

HSV endotelitinin patogenezi net değildir. HSV'nin endotel hücrelerini istila ederek hücre yoğunluğu ve pleomorfizmde azalmaya yol açtığı bulunmuştur. Ayrıca virusa karşı gelişen immün yanıtı sekonder olarak da endotel hasarı ve fonksiyon bozukluğu gelişebilir. HSV endoteliti sıklıkla stromal keratit veya üveit ile birlikte ortaya çıkar (7).



Şekil 1. HSK patogenezinde inflamatuvar yanıtın zaman çizelgesi

Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. *Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation*. Ocul Surf. 2019 Jan;17(1):40-49. doi: 10.1016/j.jtos.2018.10.002. (26.02.2022 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340725/> adresinden alınmıştır)

Klinik bulgular

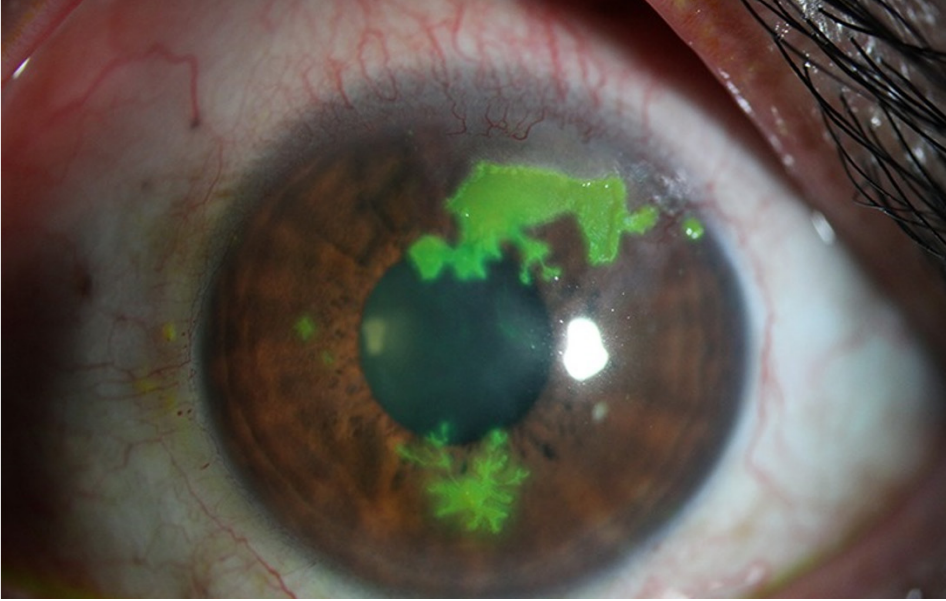
HSK korneanın tüm katlarını etkiyebilir. Klinik olarak epitelyal, stromal, endotelial ve nörotrofik olmak üzere başlıca 4 formda sınıflanmaktadır.

Epitelyal keratit

Epitelyal keratit, oküler HSV'nin yaklaşık %60'ını oluşturur. Primer HSV enfeksiyonlarında sıklıkla blefarokonjonktivit eşlik ederken rekürren enfeksiyonlarda genellikle izole olarak görülür. Semptomlar konjoktival hiperemi, ağrı, fotofobi, yabancı cisim hissi, batma, bulanık görme şeklindedir. Muayenede ilk olarak aktif virüs replikasyonu nedeniyle epitelde ufak kabarıklık lezyonları görülür. Kısa süre içinde viral sitoliz ile punktiye epitelyal keratit ve tipik dentritik (ağaç dalı şeklinde) ülseratif lezyonlar oluşur. Bu ülserler floresein ile pozitif olarak boyanırlar. Dentritik ülserler uzun süre tedavisiz kaldığında veya steroid kullanıldığında genişleyerek coğrafik ülserlere dönebilir. Bu ülserlerin kenarlarında dentritik görünüm olabilir (Şekil 2). Epitelyal keratit geçiren olgularda fokal alanlarda veya tekrarlayan ataklar sonucunda daha yaygın olarak kornea duyu kaybı görülür. HSK limbusa yakın marjinal yerleşimli olabilir. Bu durumda limbusa yakınlığı nedeniyle vaskülarizasyon ve subepitelyal infiltratlar (SEİ) ülserle eşlik edebilir. Diğer marjinal keratit formlarına göre ülserin floresein ile boyanması ve hipoes-tezinin olması ayırıcı tanıda önemli ipuçlarıdır.

Epitelyal keratit genellikle tam iyileşir nadiren bazal membran defekti nedeniyle boya almayan irregüler epitel lezyonları, ön stromal hayalet opasite, stromal keratite ilerleme görülebilir. Ayırıcı tanıda kornea epitelinin travmatik abrazyonu,

epitel iyileşme çizgisi, VZV bağlı epitel keratiti, oküler yüzeye toksik ajanların oluşturduğu epitel toksisitesi düşünülmelidir.



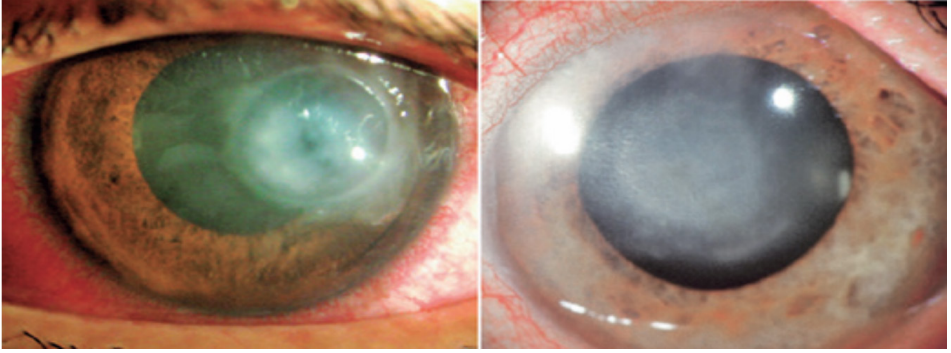
Şekil 2. HSV epitelyal keratitinin farklı formlarını içeren bir olgu. Saat 6 hizasında dentritik ve saat 12 hizasında coğrafik ülser görülmekte.

Prakash G, Avadhani K, Srivastava D. *The three faces of herpes simplex epithelial keratitis: a steroid-induced situation.* BMJ Case Rep. 2015 Apr 2;2015:bcr2014209197.doi: 10.1136/bcr-2014-209197.(25.02.2022 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401969/> adresinden alınmıştır).

Stromal keratit

Epitelyal keratite göre daha nadir görülmesine rağmen görmeyi tehdit eden korneal opasite ile sonuçlanabilir. Primer oküler HSV enfeksiyonlarının %2'si, rekürren oküler HSV enfeksiyonlarının %20 - 48'i stromal keratit şeklindedir. (4,8) Semptom olarak konjoktival hiperemi, görme kaybı, fotofobi, ağrı görülür. Klinik olarak nekrotizan ve nonnekrotizan (diskiform) olmak üzere 2 tipi vardır. Diskiform keratitte muayenede erken evrelerde epitel ve endotelde lezyon olmadan korneada infiltrasyon ve ödem görülür. Hafif bir ön kamara reaksiyonu eşlik edebilir. Nadiren, parasantral korneada antijen-antikor kompleksinin oluşturduğu bir immün halka bulunabilir. İlerleyen zamanlarda bu lezyonlara bağlı skar, in-

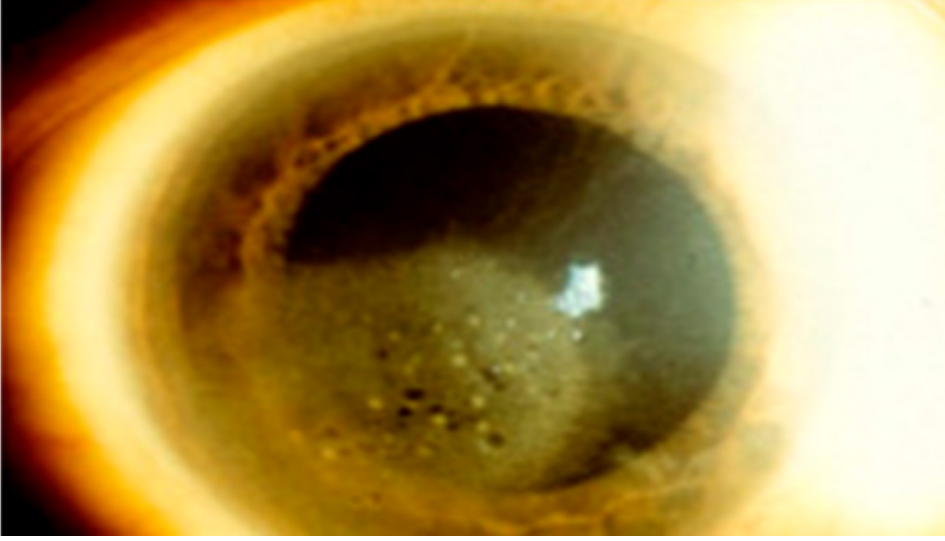
celme, derin vaskülarizasyon ve lipit keratopati gelişebilir (Şekil 3). Nekrotizan tip nadir görülmesine rağmen aktif virüs invazyonu ön planda olduğundan klinik bulgular daha ağır seyredir. Nekrotizan keratitte epitel defektinin eşlik ettiği yoğun stromal infiltrasyon ve ödem, yoğun ön kamara reaksiyonu, stromada nekroz, incelme nedeniyle perforasyon riski vardır. Tedaviye dirençli glokom çoğunlukla eşlik eder. Ayırıcı tanılar arasında bakteriyel ve fungal keratitler, Acanthamoeba keratiti ve VZV stromal keratiti düşünülmelidir.



Şekil 3. HSV diskiform keratiti (sol) geç dönemde kornea skarı geliştiği görülmekte (sağ) Faria-E-Sousa SJ, Antunes-Foschini R. *Herpes simplex keratitis revisited*. Arq Bras Oftalmol. 2021 Jul 14;84(5):506-512. doi: 10.5935/0004-2749.20210082. PMID: 34320112.(25.02.2022 tarihinde <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34320112/> adresinden alınmıştır).

Endotelit

Endotelit rekürren HSV enfeksiyonlarının nadir görülen klinik formudur. Hastalarda hafif ve orta şiddette ağrı, kızarıklık, fotofobi, görme bulanıklığı semptomları vardır. Diskiform, diffüz ve lineer olmak üzere 3 formda görülür. HSV endotelitin en yaygın şekli olan diskiform endotelitte santral ve parasantral bölgede kornea ödemi ve altında keratit presipitatlar (KP) görülür. Bu formda tutulmuş ve tutulmamış stroma arasında keskin bir sınır vardır (Şekil 4). Ön kamara reaksiyonu ve göz içi basıncı artışı görülebilir. Stromal keratitin aksine stromada beyaz infiltrasyon, vaskülarizasyon görülmez. Diffüz endotelit formunda yaygın kornea ödemi intertisyel keratitle karışabilir, bu durumda endotel altında KP görülebilirdiği tanıda endotelit düşünülmelidir. Ön üveitlerde KP görülebilir ancak kornea endoteli etkilenmediğinden kornea ödemi görülmez (9).



Şekil 4. HSV endoteliti

Chodosh J, Ung L. *Adoption of Innovation in Herpes Simplex Virus Keratitis*. Cornea. 2020 Nov;39 Suppl 1(1):S7-S18. doi: 10.1097/ICO.0000000000002425.(26.02.2022 tarihinde <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32732703/> adresinden alınmıştır).

Nörotrofik keratit

Nörotrofik keratit, bozulmuş kornea innervasyonu ve gözyaşı sekresyonunda azalma sonucunda gelişen iyileşmeyen epitel defektleridir. Epitelyal keratiti olan hastalar, nörotrofik keratopati geliştirme riski altındadır. Aynı zamanda topikal antiviraller başta olmak üzere kullanılan ilaçlar tabloyu kötüleştirebilir. Bu nedenle bu hastalarda ilaç toksisitesine dikkat edilmelidir. Nörotrofik keratitde epitel defektinin kenarları coğrafik ülserin tersine daha düzdür, ilerleyen dönemde ülser tabanındaki stroma gri beyaz şekil alır. Ülserin yığılmış epitel hücrelerinden oluşmuş kalınlaşmış bir kenarı vardır. Ülserin tabanındaki sağlıklı epitel rose bengal ile boyanırken bu hücrelerin arasındaki sızıntı nedeniyle sadece kenar kısımları floresein ile boyanır (negatif boyanma). Nörotrofik keratopatinin komplikasyonları stromal skar, neovaskülarizasyon, nekroz, perforasyon ve sekonder bakteriyel enfeksiyondur (10).



Şekil 5. HSV Nörotrofik keratiti.

Azher TN, Yin XT, Tajfirouz D, et al. *Herpes simplex keratitis: challenges in diagnosis and clinical management*. Clin Ophthalmol.2017 Jan 19;11:185-191.doi: 10.2147/OPHTH.S80475. (25.02.2022tarihinde<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5261835/> adresinden alınmıştır).

Tanı

HSK tanısı genel olarak biyomikroskopik muayene ile konulur. Epitelyal keratit-te korneanın boyanarak tipik dentritik ülserin görülmesi HSK tanısı için yeterlidir. Dökülen epitel hücrelerinin bulunduğu dendrit tabanı floresein ile, şişkin sağlıklı enfekte epitel hücrelerinin bulunduğu kenar kısım ise rose bengal ya da lissamin yeşili ile boyanır. Muayenede perioküler bölgede veziküler cilt lezyonlarının görülmesi, fokal veya yaygın korneal hipoestezinin saptanması da önemli ipuçlarıdır.

Şüpheli durumlarda laboratuvar testlerine başvurulabilir.Tanıda altın standart olarak kabul edilen hücre kültürü pahalı ve zordur. Hücre sitolojisi hızlı ve ucuz olmasına karşın multinükleer dev hücreler ve intranükleer eozinofilik inklüzyon cisimcikleri (Cowdry tip A), VZV enfeksiyonlarında da görülebildiğinden tanı için spesifik değildir. İmmünojenetik testler (immünofloresan assay, immünperoksidaz gibi) viral antijenlerin dokuda hızlı şekilde tespitini sağlar. IFA, %80 duyarlılık ve %71.4 özgüllük ile hücre kültürüne kıyasla %33.3 daha duyarlıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) dokuda viral DNA'yı belirlemek için kullanılabilir. PCR'ın hücre kültürüne göre %29.9 daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. PCR için gözyaşı örneğinin korneal smeara göre önemli ölçüde daha az duyarlı olduğu sap-

tanmıştır. PCR yaşayan virüsü tespit ettiğinden epitelyal keratite kıyasla stromal keratitte, floresein ve topikal anestetik kullanımında duyarlılığı düşüktür. Endotelit olgularında aköz hüümörde ayırıcı virolojik tanı için PCR ve Goldmann-Witmer coefficient (GWC) analizi faydalı olabilir. GWC >3 antikor üretimi için pozitif olarak kabul edilir (6,11,12).

HSV Tedavisi

HSK tedavisinde ilk büyük, randomize kontrollü çalışma olan Herpetik Göz Hastalığı Çalışması (HEDS) I and II asiklovir (ACV) dışındaki yeni antivirallerden önce yapılmasına rağmen halen tedavinin ana rehberi olmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın iki önemli sonucu vardır. 1. Oral ACV profilaksisi epitelyal ve stromal keratit nükslerini hemen hemen yarı yarıya azaltır 2. Topikal kortikosteroidler aktif stromal keratit tedavisinde etkilidir (13,14).

Günümüzde dendritik herpes simpleks epitelyal keratit tedavisi için daha az toksik olması ve trifluridine göre daha uygun bir doz rejimi sağlaması ile en ön sıradaki topikal antiviral, gansiklovir (GCV) jel %0.15 olarak kabul edilmektedir. Ayrıca ACV'ye kıyasla daha üstün biyoyararlanım ve terapötik etkisi olan valasiklovir (VCV) gibi daha yeni sistemik antiviral ilaçlar alternatif tedavi seçeneği olmuştur. Ancak ilaca dirençli viral suşlara karşı güvenli ve etkili olacak, farklı etki mekanizmalarına sahip yeni anti-herpetik bileşiklerin araştırmaları sürmektedir (15). Günümüzde HSV tedavisinde kullanılan antiviraller tabloda gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Herpes simplex virüs tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar				
İlaç	Uygulama	Doz	Sıklık/süre	Yan Etki
Trifluridine	Topikal	%1	12x1/ 7 gün 5x1 1hafta	Foliküler konjonktivit ,Epitelyopati
Gansiklovir	Topikal	%0,15	5x/ 7-10 gün	Epitelyopati
Asiklovir	Topikal	%3	5x/ 7-10 gün	Epitelyopati
	Oral tedavi	400	5x/ iyileşene kadar	Başağrısı, kusma, nefrotoksisite, nörotoksite
	Oral profilaksi	400	2x/ 6-12 ay	Yukarıdaki gibi
Valasiklovir	Oral tedavi	500	3xiyileşene kadar	Asiklovir gibi
		500	1x/6-12 ay	
Famsiklovir	Oral tedavi	250	3x iyileşene kadar	Asiklovir gibi

	Oral prof-laksi	250	2x	
Cidofovir	İntravenöz tedavi	5mg/Kg/	Hafta sonra 1x 2 hafta	Nefrotoksisite
Brinsidofovir	İntravenöz tedavi	5mg/Kg/	Hafta sonra 1x 2 hafta	Nefrotoksisite

Epitelyal keratit tedavisi

Tedavide temel prensip topikal antiviral tedavidir. Topikal antiviral ajanlar arasında idoksuridin (IDU), vidarabin, trifluridin, ACV, GCV ve brivudin (bromovinildeoksiuridin [BVDU]) yer alır. Bunlar arasında yalnızca trifluridin solüsyonu (%1), GCV jel (%0,15) ve ACV merhemi (%3) Amerika Birleşik Devletlerinde Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. ACV en yaygın kullanılan topikal antiviral ajandır. IDU, vidarabin ve trifluridin hem normal hem de virüs ile enfekte hücrelerde konakçı timidin kinazı tarafından aktive edildiklerinden toksik özellikleri nedeniyle artık üretilmemektedir. ACV, GCV ve BVDU gibi seçici antiviral ajanlar sadece virüsle enfekte hücrelerde viral timidin kinaz tarafından aktive edilir ve böylece konak hücreler daha az derecede etkilenir. Genel olarak literatürde topikal trifluridin, ACV ve GCV' in, HSV epitelyal keratit tedavisinde eşit terapötik etkinlikte olduğu bildirilmektedir. %0,15 GCV jel ve %3 ACV merhemi karşılaştıran bir çalışmada, benzer terapötik etkinliğe rağmen GCV'in daha iyi tolere edildiği not edilmiştir (16).

Topikal antivirallerin genellikle 10-14 gün verilmesi yeterlidir. Önerilen topikal antiviral rejim günde 5 kez %0,15 GCV jel veya trifluridin %1 uyanıkken 2 saatte bir şeklindedir. Epitelyal defekt kapandıktan sonra, GCV jel günde 3 kez ve trifluridin günde 5 kez 1 hafta devam edilir. Epitelyal keratit iyileşmiyorsa, ilaç toksisitesi düşünülerek antiviral tedavi bırakılmalıdır. Debridmanın tek başına etkinliği tartışmalıdır. Antiviral tedavi ile kombinasyonu tek başına tedaviden daha etkin olmaktadır (17). Topikal steroidler savunma mekanizmalarını bozacağından ve iyileşmeyi geciktireceğinden epitelyal keratitte kullanımları kontrendikedir. Çocuklarda, immünsüpresyon olgularında, oküler yüzey hastalığı olanlarda sistemik antiviral tedavi tercih edilebilir. ACV (5x 400 mg) VCV (3x 500 mg) veya Famsiklovir (FCV) (2x250 mg) oral 7-10 gün verilmesi önerilmektedir (18). Çocuklarda ACV dozu yaşa göre ayarlanır. Tedavi rejimi; 18 ay ve daha küçükler için 100 mg, 18 ay-3 yaş 200 mg, 3-5 yaş; 300 mg ve 6 yaş ve daha büyüklerde 400 mg günde 3 doza bölünerek 10 gün verilir. 12 yaşından büyük çocuklarda günde 3 kez ACV (400 mg) veya günde 2 kez VCV (500 mg) verilir (19).

Stromal ve endotelial keratit tedavisi

Tedavide temel prensip hem virus replikasyonunu hemde inflamasyonu baskılamaktır. Bu amaçla sistemik antiviraller ve topikal steroid tedavisi birlikte verilir. Nukleosid analoglarından ACV, HSV timidin kinazları ile fosforile olur, viral DNA polimeraz için afinitesi, konak polimeraz için afinitesinden kabaca 200 kat daha fazladır (1). ACV genellikle iyi tolere edilen etkili bir tedavidir. Ancak ACV'nin bir ön ilacı olan VCV, oral ACV uygulamasına kıyasla 3-5 kat artan biyoyararlanımına yol açar. ACV ve VCV kullanımında en sık yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı ve mide-bağırsak rahatsızlığıdır. ACV esas olarak böbrekler tarafından elimine edilir, normal dozların sadece ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda değiştirilmesi önerilir (20). Piyasada herbirinin kendine özgü avantaj ve dezavantajı olan diğer sistemik ACV analogları, cidofovir, brinsidofovir ve GCV'dir. Önerilen tedavi dozu şu şekildedir. ACV 400 mg x5, VCV 500 mg x3 ve FCV 250 mg x3. ACV'nin, özellikle transplant hastalarında profilaksi tedavilerinde artan kullanımı direnç sorununu gündeme getirmiştir. ACV direncinin prevalansı normal popülasyonda %1'in altındayken, bağışıklığı baskılanmış hastalarda %3,5-11 arasında değişmektedir. Bu durumda foscarnet ve cidofovir gibi hücrede virüsün varlığına bağlı olmadan viral DNA polimerazı doğrudan inhibe eden güçlü antiviral ilaçlar kullanılabilir (20, 21).

Prednisolone, dexamethason, loteprednol, rimexolone gibi steroidler ise inflamasyonu, ödemi, vaskülarizasyonunu azaltığı için stromal keratit tedavisinde kullanımı önerilmektedir. Önce antiviral sonra steroid başlanması prognozu etkilemez. Topikal steroid dozu inflamasyonun şiddetine göre ayarlanır ve en az 10 hafta verilir. İnflamasyon azaldıkça antiviral ve steroid dozu azaltılır. Gerekğinde düşük dozlarda uzun süre steroid devam edilebilir. Steroidler kontrendike ise siklosporin kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada siklosporinin terapötik etkinliğinin steroidle benzer olduğu bildirilmiştir (22). Nekrotizan keratitte oral antivirallerle birlikte düşük doz steroid veya siklosporin verilebilir. Perforasyon olan olgularda küçük perforasyonlarda (1,5 mm) doku yapıştırıcıları, amnion membran grefti, terapötik keratoplasti gibi cerrahi müdahale gerekebilir.

HSV rekürrens keratit profilaksisi

HEDS raporlarına göre ACV tedavisi epitelyal ve stromal keratit nükslerini %32'den %19'a düşürmektedir (13). Profilaksi endikasyonu tekrarlayan enfeksiyöz keratiti olan (yılıda > 3 epitelyal keratit, >2 stromal keratit) hastalar, immünolojik HSK kontrolü için topikal steroidler gerektiren hastalar ve HSK nedeniyle keratoplasti öyküsü olmasıdır. Topikal antiviral ilaçların kronik kullanımı, toksik keratopatiye ve konjonktival skarlaşmaya yol açtığından profilakside sistemik anti-

viraller tercih edilir. Optimal doz ve süre net değildir. Ancak önerilen profilaksi dozları ACV 400 mg x 2; VCV 500 mg; FCV 250 mg x 2 gün 6-12 ay süre kullanılmasıdır. HSK nedeniyle penetran keratoplasti (PK) yapılanlarda diğer endikasyonlara göre %45 daha yüksek rejeksiyon riski vardır. Bu nedenle bu olgulara PK den 6 ay önce ve 1 yıl sonra antiviral profilaksi önerilmektedir (23,24). Son yıllarda derin anterior lameller keratoplastide (DALK) PK'ye göre greft rejeksiyon oranlarının daha düşük olduğu bildirilmektedir (25). HSK öyküsü olan hastalarda katarakt cerrahisi, vitrektomi, penetran keratoplasti, endotelial keratoplasti, lazer in situ keratomileusis (LASIK), fotorefraktif keratektomi ve korneal kollajen çapraz bağlama gibi oküler cerrahi girişim yapılacaksa öncesinde profilaksi önerilmektedir ancak optimal doz ve süre literatürde belirlenmemiştir (26).

Nörotrofik keratit tedavisi

İlk olarak antiviraller dahil olmak üzere epitele toksik topikal ilaçlar kesilmelidir. Sık aralıklarla prezervansız suni gözyaşı damlaları başlanmalıdır. Punktal oklüzyon faydalı olabilir. Ayrıca oral tetrasiklin gibi matriks metalloproteinaz inhibitörleri epitel iyileşmesine katkıda bulunabilir. Terapötik amaçlı kontakt lens orta ve hafif seviyedeki vakalarda tedavi seçenekleri arasındadır. Otolog serum damlaları içerdiği vitamin, sitokin, nöromediatörler ile epitel iyileşmesine olumlu etki gösterir. Son yıllarda rekombinan insan sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofik keratit tedavisinde onay almıştır. Amnion membran grefti hem mekanik koruma sağlayarak hemde içerdiği büyüme faktörleri ile epitel proliferasyonu ve adezyonu destekleyerek yardımcı olur. Aynı zamanda antiinflamatuvar etkisi ile iyileşmeyi hızlandırdığı için nörotrofik keratopati tedavisinde önemli yeri vardır. Şiddetli nörotrofik keratopatisi olan olgularda botulinum toksin enjeksiyonları, tarsorafı ve konjoktival flep gibi cerrahi prosedürler gerekebilir (10, 27).

HSV keratitinde araştırılan tedaviler

HSK tedavisinde şu anda kullanılan antiviral ve antiinflamatuvar ilaçlar hastalığın süresini, şiddetini ve nüksü azaltmaya yardımcı olur. Ancak bu tedavilerin belli kısıtlılıkları mevcuttur. HSK tedavisinde kullanılan steroidler inflamasyonu, ödemi, vaskülarizasyonu azaltır. Bununla birlikte iyileşmeyi geciktirir ve sekonder enfeksiyon, katarakt ve glokom oluşumuna yol açabilir. Antiherpetik tedavide yaygın olarak kullanılan nükleosid analogları ise tekrarlayan enfeksiyonları önlemek için uzun süreli kullanım sonucunda toksisite ve ilaç direnci gelişmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle yeni antiviral tedaviler araştırılmaktadır. Araştırılan antiviral tedavi yaklaşımları kısaca HSV yaşam döngüsünün aşağıdaki farklı evrelerini hedef almaktadır.

1. Virusun konak hücreye tutunması ve girişi; aptamerler, katyonik peptitler ve hümanize antikorları kapsayan 3 tedavi grubu bulunmaktadır.
2. Viral replikasyon evresi ; yeni sistemik antiviral pritelivir ve SC93305, bağışıklığı baskılanmış konakçıda ACV dirençli HSV enfeksiyonlarına karşı etkinlik açısından değerlendirilmektedir. Son zamanlara üzerinde çalışılan diğer bir anti viral tedavi kümelenmiş düzenli aralıklarla kısa palindromik tekrarlar (CRISPR)/Cas9 nükleaz sistemi, virüsle enfekte olmuş hücrelerde latent viral genomun konakçıdan çıkarılması yoluyla tekrarlayan enfeksiyonun önlemek açısından umut vaat etmektedir.
3. Viral protein sentezi ; BX795, oküler HSV enfeksiyonunun hayvan modellerinde viral protein sentezini engelleyerek trifluridinle benzer antiviral etki göstermiştir.
4. Konak hücreden çıkış; konakçı hücre yüzeyindeki heparan sülfat (HS) zincirleri viryonları yakalayarak çıkışa engel olabilir. HSV tip1 enfeksiyonlarında virion çıkışını kolaylaştırmak için heparanaz (HPSE) aktivitesi artar. HPSE enzimatik aktivitesinin bir inhibitörü olarak karakterize edilen OGT 2115, virüs çıkışını engelleyerek etki gösterir.

HSV enfeksiyonunda yer alan konakçı ve viral reseptörleri hedef alan araştırmalara ek olarak, tekrarlayan HSK ataklarındaki immün cevabı azaltmaya yönelik retinoik asit, azasitidin, pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), aspirin ile tetiklenen resolvin D1 gibi bir çok antiinflamatuvar ve antianjiyogenik mediatörler araştırılmaya devam etmektedir (7, 28).

Herpes zoster keratiti

Epidemiyoloji

Varisella zoster virüs (VZV) enfeksiyon insidansı yılda ortalama 1000 kişi başına 4–4,5 olarak bildirilmiştir (30). Son yıllarda VZV ve dolayısıyla HZO insidansı artarken görülme yaşı düşmektedir. HZO'nun peak insidansı sağlıklı bireylerde 5-7. dekatlarda olup, ortalama başlangıç yaşı 51.7 yıldır, vakaların %68'i 50 yaş üzerindedir (29,30).

Patogenez

Primer enfeksiyon çocuklukta su çiçeği olarak kendini gösterir .VZV enfeksiyonunda bulaş damlacık inhalasyonu veya enfekte cilt lezyonlarına temas yoluyla gerçekleşir. Enfeksiyon ilk olarak üst solumun yollarında başlar. Üst solunum yolu epitelinde ve lenf düğümlerinde çoğalan virüs yaklaşık 1 hafta sonra viremiye neden olur. Bu fazdan birkaç gün sonra ciltte veziküler lezyonlar gelişir. Primer enfeksiyonun ardından virüs, duyuşal sinir aksonları boyunca retrograd ilerleyerek

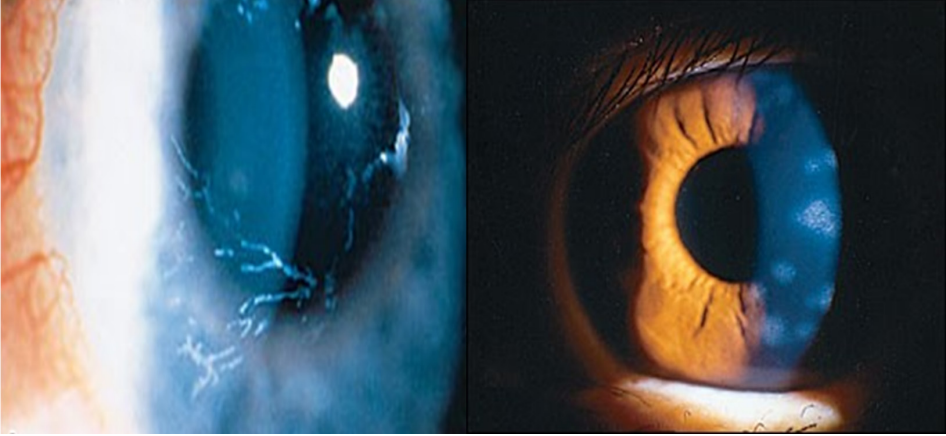
duyusal gangliyonlara ulaşır ve HSV benzer şekilde yıllarca latent olarak kalır. Herpes zoster (HZ) olarak isimlendirilen rekürren enfeksiyon genellikle ilk enfeksiyondan on yıllar sonra ortaya çıkan, duyusal sinir gangliyonu içindeki latent VZV'nin yeniden aktive olmasından kaynaklanır. Hastalık tipik olarak tek bir dermatomal dağılımdaki tek taraflı makülopapüler veya veziküler cilt döküntüsü olarak ortaya çıkar. Herpes zoster oftalmikus (HZO), trigeminal sinirin (V) oftalmik bölümünün (V1) viral tutulumu olarak tanımlanır ve tüm HZ olgularının %10-20'sini oluşturur. HZO vakalarının yaklaşık %50'sinde oküler hastalık meydana gelir. Oküler tutulum konjonktivit, üveit, episklerit, keratit ve retiniti içerebilir ve olguların çoğunda bir ay içinde görülür. En sık oküler bulgu konjonktivit (%76.1), keratit (%51.2) ve üveit (%47.6) olarak bildirilmiştir. HZO'lu bireylerin yaklaşık %10'unda primer olarak kornea skarlaşması nedeniyle orta veya şiddetli görme kaybı gelişir. İleri yaş, immün süprese ve üveit gelişen olgularda görme kaybı riski artmaktadır (31,32).

Klinik bulgular

HZO'lu hastalar tipik olarak tek taraflı V1 dermatomal dağılımında prodromal ağrı ve ardından aynı bölgede eritematöz veziküler veya püstüler döküntü ile başvururlar. Cilt lezyonlarından önce ateş, yorgunluk, halsizlik ve baş ağrısı gibi semptomlar gelebilir. Burun ucunda herpetik lezyonların varlığı Hutchinson belirtisi olarak bilinir. Nazosilier dal, diğer oküler yapıların yanı sıra burun ucunu ve korneayı innerve eder. Hutchinson işaretinin varlığında oküler tutulum riski %76 iken olmadığında %34'tür. Muayenede göz kapakları saçlı deri dahil olmak üzere dahil cilt lezyonları görülür. Bazı olgularda cilt lezyonu görülmeyebilir (zoster sine herpete). İmmünkomprese hastaların dışında döküntüler tek taraflı olup genellikle makülopapüler başlar ve sonunda yırtılan ve kabuklanan veziküllere ve püstüllere geçiş yapar. İnflamasyona sekonder göz kapağı pitotik izlenimi verebilir. HZO gözün tüm yapılarını etkileyebildiğinden, görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü ve dilate fundus muayenesini içeren detaylı oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Biyomikroskopide konjonktivit, episklerit, üveit görülebilir. Aynı zamanda akut ve kronik dönemde trabekülitis veya üveite sekonder göz içi basıncı yüksekliği gelişebilir. Olguların yaklaşık % 50-65'inde kornea tutulumu görülebilir. Kornea bulguları HZO cilt döküntülerinden genellikle 6-8 hafta içinde görülür. Korneadaki en sık presentasyon noktasal ve/veya psödodentritik epitelyal keratittir. Psödodentritler HSV dentritlerinden farklı olarak terminal kısımlarında genişleme içermezler aynı zamanda daha kaba ve kabarık olan bu lezyonlar ülsere olmadıkları için floresenle boyanmaz (negatif boyanma) (Şekil 6). HZ keratitinin diğer spesifik bulgusu olguların %4-14'ünde görülebilen mukus plaklarıdır. Bun-

lar sıklıkla dendiritik keratitin geç bir formu olup dejenere epitele yapışiktır. HZ keratitinde HSK benzer şekilde stromal keratit görülebilir.

Anterior stromal keratit, genellikle epitelyal keratiti takiben virüse karşı immün yanıtta kaynaklanır ve yüzeysel stromada nummular (madeni para şeklinde) granüller ile karakterize edilir(Şekil 6). Derin stromal keratit genellikle akut fazdan aylar sonra ortaya çıkar ve sıklıkla ön üveit ile ilişkili belirgin kornea ödemi ile kendini gösterir. Şiddetli keratit, kornea skarı, neovaskülarizasyonu ve kornea duyu sinirlerinde kalıcı hasar nedeniyle sonunda nörotrofik keratopati gibi geç komplikasyonlara yol açabilir. Kornea hissinin değerlendirilmesi, periferik sinir hasarının değerlendirilmesine yardımcı olur. Kornea duyu kaybı HSK oranla daha sık ve ciddi olarak hastaların yarısında mevcuttur (29-33).



Şekil 6. VZV epitelyal psödodentritik keratit (sol) nummular stromal keratit (sağ)
Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. Am Fam Physician. 2002 Nov 1;66(9):1723-30. PMID: 12449270. (26.02.2022 tarihinde <https://www.aafp.org/afp/2002/1101/afp20021101p1723-f2.jpg> adresinden alınmıştır)

Tanı

HZ keratitinde tanı klinik olarak, fizik ve biyomikroskopik muayene ile konulur. 60 yaş üstünde yüzün yarı hattını geçmeyen, üst ve alt göz kapağını içeren bölgede ağrılı, veziküler lezyonlar HZO için tanı koydurucudur. Akut eruptif fazdan aylar sonra oküler bulgular görülebildiği için cilt döküntü öyküsü sorgulanmalıdır. PCR, virus kültürü, immunodiagnostik testler tanıda yardımcı olabilir (34).

Tedavi

HZO tedavisi akut eruptif dönemde sistemik antiviral ajanların ilk 72 saate başlatılmasını ve analjezi, soğuk kompres gibi semptomatik tedavileri içerir. İmmün-kompetan hastada önerilen tedavi rejimi; 7 gün boyunca ACV 800mg 5x1 veya FCV 500 mg 3x1 ya da VCV 1000mg, 3x1. İmmünsüprese hastada, ACV 10 mg/kg intravenöz (IV) en az 7 gün boyunca 3x1 veya Foscarnet 90 mg/kg IV 2x1 (şiddetli veya asiklovire dirençli hastalarda) tercih edilir.

HZ keratinitinin standart bir tedavi rejimi yoktur. Epitelyal keratit aktif viral replikasyonlara bağlı olduğu için antiviral tedavi yararlı olabilmesine karşın etkisi kanıtlanmış spesifik bir antiviral ajan yoktur. Bu lezyonlar çoğunlukla kendiliğinden düzelir. Antibiyotikler, topikal veya sistemik kortikosteroidler, kornea epitel debridmanı, antiglokamatöz ilaç gibi diğer ek tedavilere olgu bazında karar verilir. Stromal keratit, üveit ve trabekülit varlığında topikal steroid başlanabilir. Stromal keratitte tedavide optimal doz ve süre belli değildir, ancak virus replikasyonu yavaş olduğundan HSK den daha yüksek doz ve uzun süreye ihtiyaç vardır. Steroid tedavisine yanıt başta çok iyi olmasına rağmen rebound sık olarak görülür. 2017 yılında yeni bir rekombinan HZ aşısı 50 yaş üstü bireylerde 2 doz halinde yapılmak üzere FDA onayı almıştır. Aynı zamanda HZO tedavi rejiminde 12 aylık bir oral VCV tedavisinin rekürrenslere etkisini araştıran çok merkezli, randomize kontrollü çalışma olan Zoster Göz Hastalığı Çalışması devam etmektedir (35,36).

CMV keratiti

Epidemiyoloji

CMV beta-herpes virüs ailesinden çift sarmallı DNA virusudur. Genel popülasyonda CMV seroprevalansı %90'a yakındır (37). CMV enfeksiyonları aynı zamanda en yaygın intrauterin enfeksiyon olup olguların % 5-15'inde ciddi konjenital anomalilere neden olur (38). Konjenital enfeksiyonlar ile organ nakli, hematopetik hücre nakli, edinsel insan immün yetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonu gibi immün sistem zaafiyeti olan olgularda en sık oküler tutulum retinit olarak bildirilmektedir. Sağlıklı bireylerde ise en sık oküler tutulum ön üveit ve endotelit şeklindedir. İdiyopatik kornea endoteliti olan olguların %24,1'inde CMV-DNA pozitifliği gösterilmiştir. CMV endoteliti insidansı ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte olguların çoğunluğu Asya ülkelerinden bildirilmektedir. (39). Japon araştırmacılar CMV endoteliti olgularının orta yaş ve erkeklerde daha sık olduğu bildirmiştir (40).

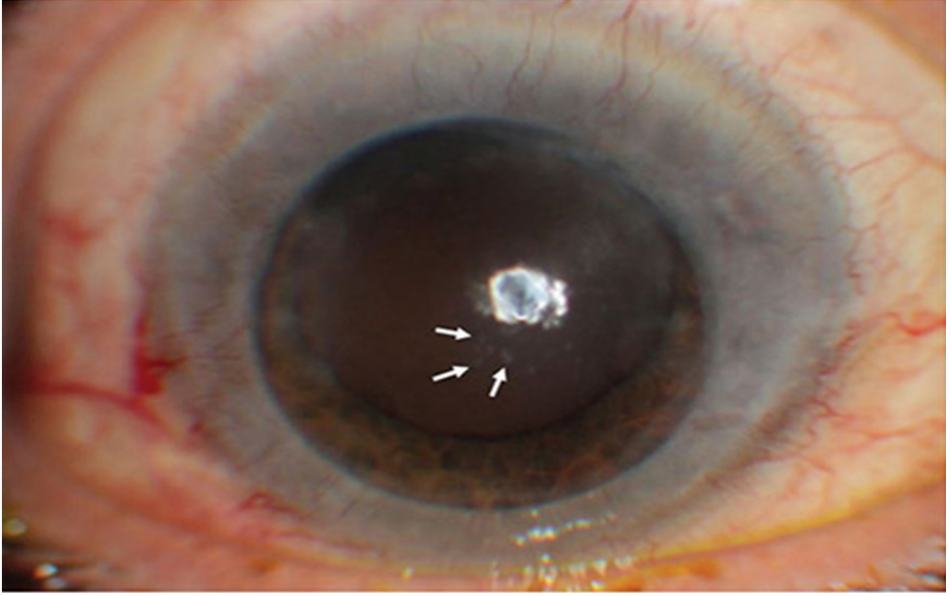
Patogenez

CMV enfeksiyonları enfekte kişilerin vücut sıvıları ve sekresyonlarından (kan, süt, tükürük gibi) yakın temas veya organ ve doku transplantlarından bulaşabilir. CMV primer enfeksiyonları sağlıklı bireylerde sıklıkla asemptomatiktir. Nadiren yorgunluk, lenfadenopati, atipik lenfositosis gibi sistemik bulguların eşlik ettiği enfeksiyöz mononükleoz tablosu ile karşımıza çıkabilir. Primer enfeksiyon sırasında viremi fazında kemik iliği ve diğer organlara yayılır. İlginç bir şekilde CMV, CD34+ miyeloid progenitör hücreleri başta olmak üzere pulmoner, kornea, retina ve tükürük dokularında bulunan diğer hücrelerde latent kalır. Sağlıklı bireylerde CMV hayat boyunca latent kalarak çoğunlukla bir hastalığa yol açmazken bağışıklığı baskılanmış bireylerde yeniden aktive olarak ciddi oküler ve sistemik bulgulara yol açabilir.

CMV endoteliti sağlıklı bireylerde spontan olarak veya oküler cerrahi sonrası gelişebilir. Sağlıklı bireylerde CMV'nin iris, trabeküler ağ, kornea endoteli gibi oküler dokularda latent kaldığı, ön kamarada virus reaktivasyonuna neden olan lokal immün süpresyon sonucunda üveit ve endotelit tablolarının geliştiği düşünülmektedir. CMV endotelitli olguların %96'sında steroid kullanımı saptanmıştır. Kornea nakli sonrası CMV endoteliti gelişen olgular bildirilmesine karşın patogenez net değildir. Enfeksiyon donör kaynaklı olabileceği gibi alıcı korneadaki reaktivasyon kaynaklı da gelişebilir. Kornea nakli sonrasında görülen reaktivasyonda kullanılan steroid, siklosporin gibi topikal veya sistemik immünsüpresyon tedavinin rol oynayabileceği düşünülmektedir (41).

Klinik bulgular

CMV keratitinde bulanık görme, konjonktival hiperemi, fotofobi, ağrı semptomları görülebilir. Biyomikroskopide tipik görünüm kornea ödemi, ödemin merkezinde yuvarlak küçük KP'lerin olduğu madeni para şeklindeki multifokal endotelial lezyonlar görülür. CMV endoteliti KP'nin dizilimine göre lineer, sektörel, diskiform ve diffüz olarak 4 alt grupta sınıflanabilir. Korneal endotelit izole olabileceği gibi hafif ön kamara reaksiyonunun ve göz iç basıncının artışının eşlik ettiği ön üveit tablosu da eşlik edebilir. Bağışıklığı baskılanmış HIV enfeksiyonu olan bazı olgularda CMV ülsersiz epitelyal keratiti ve stromal keratiti rapor edilmiştir. Kornea nakli geçiren olgularda gelişen CMV endoteliti greft reddi ile karışabilir, aynı zamanda CMV enfeksiyonu greft reddini tetikleyebilir (Şekil 7). Greft reddinde KP'lerin ödemi çevrelemesi (Khodadoust çizgisi), grefte uzanan vaskularizasyonun olması, ön kamara reaksiyonu ve göz içi basıncı artışının olmaması ayrırcı tanıda önemlidir (42).



Şekil 7. Penetran keratoplastili bir gözde CMV endoteliti.

Büyüktepe TÇ, Yalçındağ N. *Cytomegalovirus Endotheliitis After Penetrating Keratoplasty*. Turk J Ophthalmol. 2020 Oct 30;50(5):304-307. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.47568. (27.0.2022 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7610052/bin/TJO-50-304-g1.jpg> adresinden alınmıştır).

Tanı

CMV endoteliti tanısı klinik olarak CMV için tipik endotelial lezyonların görülmesi, ACV ve VCV gibi anti-HSV tedaviye yanıt alınamaması ve aköz hümmör örneklerinde PCR ile CMV-DNA sının veya ELISA ile CMV karşı antikorlarının saptanması ile konulur. Ancak alınan örneğin yetersiz olması yalancı negatifliğe sebep olabilir. Bu vakalarda aközdeki Goldmann-Witmer katsayısı (GWk) (>3) ile birlikte değerlendirme yapılması doğru olur (43).

Tedavi

CMV endotelitinde kesinleşmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. GCV ve valgansiklovir CMV DNA-polimerazı ACV ve VCV'ye göre daha etkili olarak inhibe eder. Valgansiklovir oral formunun yarı ömrü GCV'ye göre daha uzundur ancak spermatogenez ve hematopoetik hücrelere toksisite yapabilir. Bazı yazarlar topikal %0.15 GCV'nin uzun süreli kullanımını önerirken diğerleri sistemik valgansiklovir 2-4 hafta kadar 900 mg günde 2 kez ve sonrasında 450 mg günde 2 kez hümmör aközde PCR negatifleşene kadar kullanılmasını önermektedir. Ön üveit eşlik eden olgularda tedaviye topikal steroidler ve antiglokomatöz ilaçlar eklenebilir (44,46).

EBV keratiti

Epidemiyoloji

EBV gama-herpes virus ailesinin bir üyesidir. EBV enfeksiyonları dünya genelinin %90'ını etkiler (46). Sağlıklı bireylerde primer enfeksiyon erken çocuklukta sıklıkla asemptomatik seyrederken adolesan çağında enfeksiyöz mononükleoz hastalığı yol açar. EBV aynı zamanda nazofaringeal karsinom, Non Hodgkin lenfoma, T hücreli lenfoma ve ayrıca HIV ile ilişkili oral tüylü lökoplaki ile ilişkili bulunmuştur (47). EBV enfeksiyonları gözün tüm bölümlerini etkileyebilir. Membranlı olabilen foliküler konjonktivit, oküloglandüler sendrom, kuru göz sendromu, dakriyoadenit, nodüler episklerit, keratit, üveit, koroidit, retinit, retinal vaskülitin yanısıra papilödem, optik nevrit, oftalmopleji, akomodasyon bozukluğu ve fasiyal sinir felci gibi nörooftalmolojik bozukluklar yapabilir (48).

Patogenez

EBV enfeksiyonlarında bulaş tükürük yoluyla meydana gelir sonrasında virus orofarinkteki mukozası ve lenfoid dokularında çoğalır. EBV ömür boyu B hücrelerinde varlığını sürdürdüğü latent enfeksiyona neden olur, bu nedenle kronik bir immün sistem uyarılmasına neden olur. Hümorale bağışıklık özellikle hücresel bağışıklık EBV enfeksiyonun kontrolünde kritiktir.

EBV enfeksiyonlarında kornea tutulumunun patogenezini net değildir. İnsan kornea epitel hücre kültürlerinde EBV enfeksiyonunun TGF- β 1-bağımlı Syk ve Src fosforilasyonu tarafından indüklenen PI-3K/Akt/ERK aktivasyonu yoluyla epitelial-mezenkimal geçişe neden olduğu gösterilmiştir (49). Toll-like reseptörler (TLR'ler) çoklu inflammatuar yolları aktive ederek mikrobiyal patojenlere karşı sistemik savunmayı koordine eder. Başka bir in vitro çalışmada insan kornea epitel hücrelerinde EBV ile kodlanmış RNA 1 ve 2'nin TLR3 and viral RNA'nın sitoplazmik sensörü olan RNA helikaz retinoik asit ile indüklenbilir protein-1 (RIG-I) yollarını uyarmasının kornea hasarını ve neovaskülarizasyonu teşvik edebilen IL-32 aracılıklı proinflammatuar sitokinlerin salımıyla sonuçlandığı saptanmıştır (50).

Klinik bulgular

EBV'nin gözün tüm kısımlarını enfekte ettiği bildirilmiştir. En yaygın göz tutulumu foliküler konjonktivitir. Serolojik virüse özgü testlerin bulunmasından sonra keratit, iritis, episklerit ve ayrıca dakriyoadenit gibi çeşitli ön segment bozukluklarında EBV raporlanmıştır. EBV bağlı keratit farklı araştırmacılar tarafından farklı tanımlanmıştır. EBV'ye bağlı keratit epitelial, stromal, endotelial olabilir. Akut enfeksiyöz mononükleoz vakalarında multiple dendritik epitelial lezyonlar

ile periferik vaskülarizasyonlu şiddetli punktiye keratit şeklinde epitelyal keratit olguları bildirilmiştir (51,52). Buna ek olarak EBV enfeksiyonlarında ilk olarak Matuoba ve arkadaşları (53) ön ve derin olmak üzere 2 tip stromal keratit tariflemiştir. Birinci tipte ön ve orta stromada granüler, multifokal keskin sınırlı halkasal opasiteler görülür bu form adenoviral opasiteleri ile karışabilir. Ancak adenoviral opasiteler daha belirsiz sınırlı, epitel altında ve epiteli içerebilen yüzeysel opasiteler olarak görünürler. İkinci tipte derin, tüm katları etkileyebilen mürekkep lekesi benzeri periferik korneada lokalize ve vaskülarizasyon içerebilen opasiteler görülür. Bu form HSV ve sifilitik keratitle karışabilir. Yakın zamanda Iovieno ve arkadaşları (54) EBV'nin neden olduğu enfeksiyöz mononükleozu takiben kronik bilateral periferik stromal keratit gelişen genç iki olgu bildirmiştir. Son olarak Yamashita ve arkadaşları (55) periferik stromal keratitli bir olguda mononükleoz tablosu olmaksızın EBV enfeksiyonu saptamıştır. Ayrıca EBV enfeksiyonunda CMV benzeri bir endotelit varlığı bir in vivo konfokal mikroskopi çalışmasında gösterilmiştir (56).

Tanı

EBV enfeksiyonu tanısı sıklıkla klinik belirtilere, periferik kan yaymasında atipik lenfositlerin varlığına ve pozitif heterofil antikor testine dayanır. Akut ve latent EBV enfeksiyonunun teşhisi genel olarak serolojiktir ve akut enfeksiyon da tek başına Viral Kapsid Antijene (VCA) latent hastalıkta ise hem VCA'ya hem de EBV Nükleer Antijene (EBNA) karşı antikorlar araştırılır. Atipik klinik özelliklere sahip hastalar ve kronik tekrarlayan enfeksiyonu olan şüpheli hastalarda PCR yapılabilir. EBV-DNA veya anti-EBV antikorlarının oküler seviyeleri yüksek bulunursa, göz içi EBV ile ilişkili malignite ve bağımsız olarak HIV koenfeksiyonu düşünülmelidir (48,57).

Tedavi

ACV, GCV, cidofovir ve foscarnet gibi antiviral ilaçlar, CMV'nin yanısıra EBV tedavisinde de kullanılmıştır. ACV, EBV enfeksiyonunu tedavi etmek için birinci basamak ilaç olarak önerilir. ACV tedavisinden sonra EBV ile enfekte B lenfositlerinde önemli azalma bulunmuştur. Buna göre, sistemik ACV tedavisi, EBV ile ilişkili oküler tutulum ve akut retinal nekrozun tedavisinde başarı elde etmiştir (58). EBV stromal keratitinin tedavisinde topikal steroid ajanlar ile birlikte sistemik antiviral verilebilmekle birlikte etkinliği net değildir.

Adenoviral keratit

Epidemiyoloji

Adenovirüsler (ADV) enfeksiyöz konjoktivitlerin en yaygın viral etkeni olup , tüm vakaların %6-75'ini ve tüm viral konjoktivitlerin %65-90'ını oluşturur. Adenovirüs oküler enfeksiyonları epidemik keratokonjoktivit (EKK), faringokonjoktival ateş şeklinde olabilir. Kornea tutulumu yalnızca EKK'de görülür. EKK'in %25-50'si kronik/rekürren formdadır. Adenoviral keratokonjoktivit insidansının 100 000 popülasyonda 0,2 ila 0,8 arasında olduğu bildirilmiştir (59).

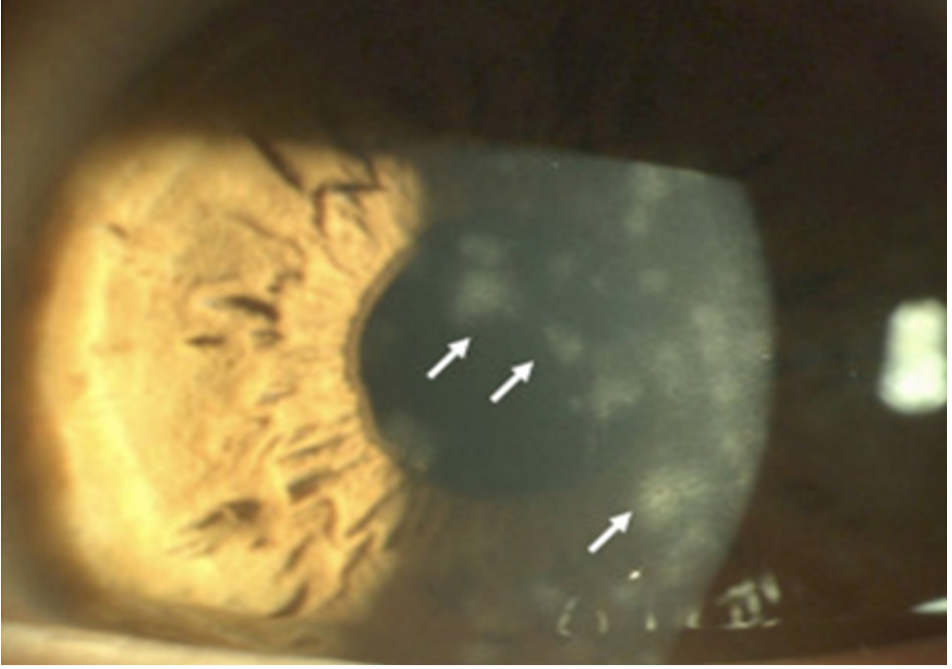
Patogenez

ADV, ikosahedral, zarfsız, çift sarmallı DNA virüsleridir. Bu virüsler filogenetik olarak 7 türe (A–G) ve 104 serotipe ayrılır . 104 serotip'in 73'ü kornea tutulumu oluşturan D türüne girer. Bunlar arasında kornea patojenleri ADV-D8, 37, 53, 54, 56, 64 (önceden 19a olarak bilinir), 82 ve 85 (en yeni olanlarıdır) olarak bildirilmiştir. Oküler bulaş damlacık yoluyla veya sıklıkla oküler sekresyonlara temas yoluyla olur.

EKK patogeneğinde erken dönemde virüsün çoğalması ile yüzeysel punktiye keratit, geç dönemde ise ile enfekte kornea keratositlerine verilen immün yanıtın sonucu olarak subepitelyal infiltratların (SEİ) geliştiği düşünülmektedir. Buna göre kornea-trofik bir ADV tarafından akut enfeksiyon sonrasında kornea epiteli virüsün neden olduğu sitopatik etki ile bozulur. Yüzeysel keratositlerin enfeksiyonu üzerine CXCL8 gibi kemokinler kornea epitelyal bazal membran seviyesinde multifokal olarak birikir. Enfekte olmuş gözlerin bir alt grubunda, epitel iyileştikten sonra nötrofiller ve diğer monositler limbal kan damarlarından multifokal bölgelere SEİ oluşturmak üzere göç eder (60).

Klinik bulgular

2-14 günlük bir enkübasyon süresini takiben akut fazda konjoktival hiperemi, subkonjoktival hemoraji, kemozis, kapak ödemi, sulu pürulan olmayan akıntı, ağrılı preauriküler lenf nodu görülür. Çoğu vakada (%70) önce bir göz, 2-7 gün sonra da diğer göz tutulur. Virus yüksek transmisyon hızına sahip (%20-50) olup 2-3 hafta viral saçılım devam eder. Keratit genellikle epitelyal mikrokist olarak enfeksiyonun 2. gününde başlar takiben punktiye epitelyal keratopati gelişir. SEİ en erken 4, genellikle 7-10 günde görülmesine rağmen aylarca devam edebilir (Şekil 8). Bu aşamada hastada görme keskinliğinde azalma, fotofobi, glare, yabancı cisim hissi gibi semptomlar gelişir (61).



Şekil 8. Adenoviral keratitte SEİ görülmekte (ok)

Devilliers MJ, Ben Hadj Salah W, et al. *Atteintes ophtalmologiques des infections virales [Ocular manifestations of viral diseases]*. Rev Med Interne. 2021 Jun;42(6):401-410.(26.02.2022 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646372/> adresinden alınmıştır).

Tanı

EKK tanısı klinik olarak konur. Kesin tanı için konjonktivadan virüs izolasyonu gerekir. Son zamanlarda hızlı immünoassay testleri ve PCR umut verici tanı yöntemleridir. Özellikle HSV şüphesi olan atipik olgularda konjonktiva örneklerinden gimza boyama faydalı olur. ADV enfeksiyonunda mononükleer hücreler baskınken HSV enfeksiyonlarında multinükleer dev hücreler görülmesi ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Tedavi

Hastalara solunum veya oküler salguların temasını en aza indiren hijyenik önlemler hakkında bilgi verilmelidir. Akut semptomlar için suni gözyaşı damlaları, soğuk kompres, viral yükü azaltmak için %5 povidon iodin solüsyonu önerilebilir (62). SEİ olan olgularda immün reaksiyonu baskılamak için topikal steroidler ve antiinflamatuvarlar verilebilir. Ancak steroidler enfeksiyonu uzatıp oküler yan etkilere neden olabilir. Son yıllarda bu yan etkilerin üstesinden gelmek için topikal immün modülatör ilaçlar kullanılmaktadır. Kalsinörin inhibitörü olan topikal siklosporin A %0.05 veya %1, takrolimus %0.03 veya %0.02 tedavisinin yan etki

olmaksızın SEİ azalttığı bildirilmektedir (63). Ayrıca SEİ görülen tedaviye dirençli olgularda eximer lazer fototerapötik keratektomi (PTK) etkin ve güvenilir bir alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (64).

KAYNAKLAR

1. Koganti R, Yadavalli T, Naqvi RA, et al. *Pathobiology and treatment of viral keratitis*. Exp Eye Res. 2021 Apr;205:108483. doi: 10.1016/j.exer.2021.108483.
2. Reynaud C, Rousseau A, Kaswin G, et al. *Persistent Impairment of Quality of Life in Patients with Herpes Simplex Keratitis*. Ophthalmology. 2017 Feb;124(2):160-169. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.10.001.
3. Stapleton F. *The epidemiology of infectious keratitis*. Ocul Surf. 2021 Aug 19:S1542-0124(21)00089-6. doi: 10.1016/j.jtos.2021.08.007.
4. Liesegang TJ. *Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance*. Cornea. 2001 Jan;20(1):1-13. doi: 10.1097/00003226-200101000-00001.
5. Kaye SB, Lynas C, Patterson A, et al. *Evidence for herpes simplex viral latency in the human cornea*. Br J Ophthalmol. 1991 Apr;75(4):195-200. doi: 10.1136/bjo.75.4.195.
6. Poon SHL, Wong WHL, Lo ACY, et al. *A systematic review on advances in diagnostics for herpes simplex keratitis*. Surv Ophthalmol. 2021 May-Jun;66(3):514-530. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.09.008.
7. Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. *Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation*. Ocul Surf. 2019 Jan;17(1):40-49. doi: 10.1016/j.jtos.2018.10.002
8. Hill GM, Ku ES, Dwarakanathan S. *Herpes simplex keratitis*. Dis Mon. 2014 Jun;60(6):239-46. doi: 10.1016/j.disamonth.2014.03.003.
9. Carrillo-Arroyo I, Gutiérrez-Díaz E, Mencía-Gutiérrez E, et al. *Endotelitis y trabeculitis herpética con afectación corneal tardía [Herpetic endotheliitis and trabeculitis with delayed corneal involvement]*. Arch Soc Esp Oftalmol. 2012 Feb;87(2):47-9. Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2011.06.018.
10. Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-Del-Castillo JM, Hossain PN, Shortt AJ, Geerling G, Nubile M, Figueiredo FC, Rauz S, Mastropasqua L, Rama P, Baudouin C. *Neurotrophic keratopathy*. Prog Retin Eye Res. 2018 Sep;66:107-131. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.003.
11. Alkatan HM, Al-Essa RS. *Challenges in the diagnosis of microbial keratitis: A detailed review with update and general guidelines*. Saudi J Ophthalmol. 2019 Jul-Sep;33(3):268-276. doi: 10.1016/j.sjopt.2019.09.002.
12. Faria-E-Sousa SJ, Antunes-Foschini R. *Herpes simplex keratitis revisited*. Arq Bras Oftalmol. 2021 Jul 14;84(5):506-512. doi: 10.5935/0004-2749.20210082.
13. Barron BA, Gee L, Hauck WW, et al. *Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis*. Ophthalmology. 1994 Dec;101(12):1871-82. doi: 10.1016/s0161-6420(13)31155-5.
14. Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, et al. *Herpetic Eye Disease Study Group. Herpetic Eye Disease Study: A Controlled Trial of Topical Corticosteroids for Herpes Simplex Stromal Keratitis*. Ophthalmology. 2020 Apr;127(4S):S5-S18. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.01.037.
15. Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, et al. *Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents*. Clin Exp Ophthalmol. 2016 Dec;44(9):824-837. doi: 10.1111/ceo.12785.
16. Chodosh J, Ung L. *Adoption of Innovation in Herpes Simplex Virus Keratitis*. Cornea. 2020 Nov;39 Suppl 1(1):S7-S18. doi: 10.1097/ICO.0000000000002425.
17. Kaufman HE, Haw WH. *Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: safety and efficacy of a new treatment for herpes simplex keratitis*. Curr Eye Res. 2012 Jul;37(7):654-60. doi: 10.3109/02713683.2012.692846.

18. Labetoulle M, Boutolleau D, Burrel S, et al. *Herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus keratitis: Facts for the clinician*. Ocul Surf. 2021 Jul 24;S1542-0124(21)00073-2. doi: 10.1016/j.jtos.2021.07.002.
19. Liu S, Pavan-Langston D, Colby KA. *Pediatric herpes simplex of the anterior segment: characteristics, treatment, and outcomes*. Ophthalmology 2012;119(10):2003-8. doi: 10.1016/j.jtos.2021.07.002.
20. Perry CM, Faulds D. Valaciclovir. *A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections*. Drugs. 1996 Nov;52(5):754-72. doi: 10.2165/00003495-199652050-00009
21. Burrel S, Topalis D, Boutolleau D. *Résistance des virus herpes simplex aux antiviraux [Herpes simplex virus resistance to antivirals]*. Virologie (Montrouge). 2020 Oct 1;24(5):325-342. French. doi: 10.1684/vir.2020.0864.
22. Peyman A, Nayeبزadeh M, Peyman M, Afshari NA, Pourazizi M. *Topical cyclosporine-A versus prednisolone for herpetic stromal keratitis: a randomized controlled trial*. Acta Ophthalmol. 2019 Mar;97(2):e194-e198. doi: 10.1111/aos.13913. Epub 2018 Oct 3.
23. Lomholt JA, Baggesen K, Ehlers N. *Recurrence and rejection rates following corneal transplantation for herpes simplex keratitis*. Acta Ophthalmol Scand. 1995 Feb;73(1):29-32. doi: 10.1111/j.1600-0420.1995.tb00008.x .transplantation for herpes simplex keratitis. Acta Ophthalmol Scand 1995;73:29-32.
24. Bhatt UK, Abdul Karim MN, Prydal JI, et al. *Oral antivirals for preventing recurrent herpes simplex keratitis in people with corneal grafts*. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 30;11(11):CD007824. doi: 10.1002/14651858.CD007824.pub2.
25. Wu SQ, Zhou P, Zhang B, et al. *Long-term comparison of full-bed deep lamellar keratoplasty with penetrating keratoplasty in treating corneal leucoma caused by herpes simplex keratitis*. Am J Ophthalmol. 2012 Feb;153(2):291-299.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2011.07.020.
26. Kalezic T, Mazen M, Kuklinski E, Asbell P. *Herpetic eye disease study: lessons learned*. Curr Opin Ophthalmol. 2018 Jul;29(4):340-346. doi: 10.1097/ICU.0000000000000482.
27. Azher TN, Yin XT, Tajfirouz D, et al. *Herpes simplex keratitis: challenges in diagnosis and clinical management*. Clin Ophthalmol. 2017 Jan 19;11:185-191. doi: 10.2147/OPTH.S80475.
28. Koganti R, Yadavalli T, Shukla D. *Current and Emerging Therapies for Ocular Herpes Simplex Virus Type-1 Infections*. Microorganisms. 2019 Oct 10;7(10):429. doi: 10.3390/microorganisms7100429.
29. Liesegang TJ. *Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity*. Ophthalmology. 2008 Feb;115(2 Suppl):S3-12. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.009.
30. Kong CL, Thompson RR, Porco TC, Kim E, Acharya NR. *Incidence Rate of Herpes Zoster Ophthalmicus: A Retrospective Cohort Study from 1994 through 2018*. Ophthalmology. 2020 Mar;127(3):324-330. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.10.001.
31. Li JY. *Herpes zoster ophthalmicus: acute keratitis*. Curr Opin Ophthalmol. 2018 Jul;29(4):328-333. doi: 10.1097/ICU.0000000000000491.
32. Yawn BP, Wollan PC, St Sauver JL, et al. *Herpes zoster eye complications: rates and trends*. Mayo Clin Proc. 2013 Jun;88(6):562-70. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.03.014.
33. Niederer RL, Meyer JJ, Liu K, et al. *Herpes Zoster Ophthalmicus Clinical Presentation and Risk Factors for Loss of Vision*. Am J Ophthalmol. 2021 Jun;226:83-89. doi: 10.1016/j.ajo.2021.02.002.
34. Guda SJM, Sontam B, Bagga B, et al. *Evaluation of multiplex real-time polymerase chain reaction for the detection of herpes simplex virus-1 and 2 and varicella-zoster virus in corneal cells from normal subjects and patients with keratitis in India*. Indian J Ophthalmol. 2019 Jul;67(7):1040-1046. doi: 10.4103/ijo.IJO_1700_18.
35. Han LSM, Lam LYW. *Herpes zoster ophthalmicus pseudodendrites: For topical antivirals or not?* Clin Exp Ophthalmol. 2019 Aug;47(6):808-809. doi: 10.1111/ceo.13495.
36. Vadoothker S, Jeng BH. *Management of chronic complications associated with herpes zoster ophthalmicus*. Curr Opin Ophthalmol. 2018 Jul;29(4):334-339. doi: 10.1097/ICU.0000000000000492.

37. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. *Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis*. Rev Med Virol. 2019 May;29(3):e2034. doi: 10.1002/rmv.2034.
38. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, et al. *Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment*. Microorganisms. 2020 Oct 1;8(10):1516. doi: 10.3390/microorganisms8101516.
39. Kandori M, Inoue T, Takamatsu F, et al. *Prevalence and features of keratitis with quantitative polymerase chain reaction positive for cytomegalovirus*. Ophthalmology. 2010 Feb;117(2):216-22. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.059.
40. Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. *Japan Corneal Endotheliitis Study Group. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study*. Br J Ophthalmol. 2015 Jan;99(1):54-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304625.
41. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. *The pathogenesis of human cytomegalovirus*. J Pathol. 2015 Jan;235(2):288-97. doi: 10.1002/path.4437.
42. Büyüktepe TÇ, Yalçındağ N. *Cytomegalovirus Endotheliitis After Penetrating Keratoplasty*. Turk J Ophthalmol. 2020 Oct 30;50(5):304-307. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.47568.
43. Relvas LJM, Antoun J, de Groot-Mijnes JDF, et al. *Diagnosis of Cytomegalovirus Anterior Uveitis in Two European Referral Centers*. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(1):116-121. doi: 10.1080/09273948.2017.1411952.
44. Koizumi N, Miyazaki D, Inoue T, et al. *The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal endotheliitis*. British J. Ophthalmol. 2017;101:114-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308238.
45. Takhar JS, Joye AS, Somkijrungrroj T, et al. *A double masked randomised 4-week, placebo-controlled study in the USA, Thailand Taiwan to compare the efficacy of oral valganciclovir and topical 2% ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus anterior uveitis: study protocol*. BMJ Open 2019;9:e033175. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033175.
46. Nowalk A, Green M. *Epstein-Barr Virus*. Microbiol Spectr. 2016 Jun;4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015.
47. Slobod KS, Sandlund JT, Spiegel PH, et al. *Molecular evidence of ocular Epstein-Barr virus infection*. Clin Infect Dis. 2000 Jul;31(1):184-8. doi: 10.1086/313932.
48. Cunningham ET, Zierhut M. *Epstein-Barr Virus and the Eye*. Ocul Immunol Inflamm. 2020 May 18;28(4):533-537. doi: 10.1080/09273948.2020.17605
49. Park GB, Kim D, Kim YS, et al. *The Epstein-Barr virus causes epithelial-mesenchymal transition in human corneal epithelial cells via Syk/src and Akt/Erk signaling pathways*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Mar 20;55(3):1770-9. doi: 10.1167/iovs.13-12988.
50. Park GB, Hur DY, Kim YS, et al. *TLR3/TRIF signalling pathway regulates IL-32 and IFN- β secretion through activation of RIP-1 and TRAF in the human cornea*. J Cell Mol Med. 2015 May;19(5):1042-54. doi: 10.1111/jcmm.12495.
51. Wilhelmus KR. *Ocular involvement in infectious mononucleosis*. Am J Ophthalmol. 1981;91:117-118. doi: 10.1016/0002-9394(81)90358-5.
52. Sajjadi H, Parvin M. *A case of severe symptomatic superficial keratitis associated with Epstein-Barr virus*. Eye (Lond). 1994;8 ((Pt 3)):362-364. doi: 10.1038/eye.1994.80.
53. Matoba AY. *Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection*. Surv Ophthalmol. 1990 Sep-Oct;35(2):145-50. doi: 10.1016/0039-6257(90)90069.
54. Iovieno A, Coassin M, Viscogliosi F, et al. *Delayed-onset Bilateral Peripheral Posterior Interstitial Keratitis Associated with Epstein-Barr Virus-Induced Infectious Mononucleosis*. Ocul Immunol Inflamm. 2020 Sep 18:1-4. doi: 10.1080/09273948.2020.1811351.
55. Yamashita K, Sato R, Fukumoto R, et al. *Epstein-Barr viral corneal stromal keratitis occurring during rheumatoid arthritis treatment: a case report*. BMC Ophthalmol. 2022 Jan 21;22(1):31. doi: 10.1186/s12886-022-02257-6.
56. Peng RM, Guo YX, Xiao GG, et al. *Characteristics of Corneal Endotheliitis among Different Vi-*

- ruses by in Vivo Confocal Microscopy. Ocul Immunol Inflamm. 2021 Feb 17;29(2):324-332. doi: 10.1080/09273948.2019.1678648.
57. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. *Current diagnosis and management of infectious mononucleosis*. Curr Opin Hematol. 2012 Jan;19(1):14-20. doi: 10.1097/MOH.0b013e-32834daa08.
 58. Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, et al. *Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients*. J Clin Virol. 2010 Nov;49(3):151-7. doi: 10.1016/j.jcv.2010.07.008.
 59. Garcia-Zalinskak D, Rapuano C, Sheppard JD, et al. *Adenovirus Ocular Infections: Prevalence, Pathology, Pitfalls, and Practical Pointers*. Eye Contact Lens. 2018 Sep;44 Suppl 1:S1-S7. doi: 10.1097/ICL.0000000000000226.
 60. Rajaiya J, Saha A, Ismail AM, Zhou X, Su T, Chodosh J. *Adenovirus and the Cornea: More Than Meets the Eye*. Viruses. 2021 Feb 13;13(2):293. doi: 10.3390/v13020293.
 61. Omari AA, Mian SI. *Adenoviral keratitis: a review of the epidemiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis, and management*. Curr Opin Ophthalmol. 2018 Jul;29(4):365-372. doi: 10.1097/ICU.0000000000000485.
 62. Than T, Morettin CE, Harthan JS, et al. *Efficacy of a Single Administration of 5% Povidone-Iodine in the Treatment of Adenoviral Conjunctivitis*. Am J Ophthalmol. 2021 Nov;231:28-38. doi: 10.1016/j.ajo.2021.05.018.
 63. Arici C, Mergen B. *Late-term topical tacrolimus for subepithelial infiltrates resistant to topical steroids and ciclosporin secondary to adenoviral keratoconjunctivitis*. Br J Ophthalmol. 2021 May;105(5):614-618. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316196.
 64. Yamazaki ES, Ferraz CA, Hazarbassanov RM, Allemann N, Campos M. *Phototherapeutic keratectomy for the treatment of corneal opacities after epidemic keratoconjunctivitis*. Am J Ophthalmol. 2011 Jan;151(1):35-43.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.07.028.