

# Sistemik Asiklovir Tedavisine Bağımlı Herpes Simpleks Keratoüveitine Sekonder Glokom Olgusu

## A Glaucoma Case Secondary to Herpetic Keratouveitis with Systemic Acyclovir Therapy Dependence

Uğur ÇELİK<sup>1</sup>, Ahmet AĞAÇHAN<sup>2</sup>, Abdullah ÖZKAYA<sup>3</sup>, Ulviye YİĞİT<sup>2</sup>

### ÖZ

HSV'e eşlik eden hastalıkların klinik dağılımı blefarit, keratokonjunktivit, dendritik epitelyal keratit, herpetik kornea ülserasyonu, stromal keratit, endothelit-trabeculit, keratoüveit ve akut retinal nekroz sendromundan oluşur. Viral ön üveitlerde en sık görülen komplikasyon sekonder glokom gelişmesidir. İyi prognozlu bir kliniğe sahip olmasının yanında nadiren cerrahi müdahale gerektirir. Olgumuzda aktif dönemlerde gelişebilecek olan glokom riski gözönüne alınıp tedavi sürecinde dendritik ülser tablosu dışındaki zamanlarda topikal steroid kullanıldı. Bu olgunun klinik gidişatı göstermektedir ki, herpetik keratoüveit tedavisinde oral Asiklovir kullanımının dozu ve süresi ve topikal kullanılacak steroid ve antiviral ilaçların kullanımı her hasta için dikkatlice değerlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Herpetik keratit, üveit, glokom.

### ABSTRACT

HSV associated ocular diseases comprise a number of clinical entities: blepharitis, keratoconjunctivitis, dendritic epithelial keratitis, herpetic corneal ulcerations, stromal keratitis, endothelitis-trabeculitis, keratouveitis, and acute retinal necrosis syndrome. The most common complication of viral anterior uveitis is the secondary glaucoma. Surgical intervention is rarely taken into consideration because of the good prognosis of the disease. In this case the risk of glaucoma development has been considered and topical steroids were used in the active periods except on dendritic ulcer complication. The clinical course of patients showed us in the treatment of herpetic keratouveitis the dose and duration of using oral, topical acyclovir and topical steroids should be carefully evaluated for each patient.

**Key Words:** Herpetic keratitis, uveitis, glaucoma.

- 1- M.D. Asistant, Beyoglu Eye Training and Research Hospital, İstanbul/TURKEY  
CELİK U., h.ugurcelik@gmail.com
- 2- M.D., Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY  
AGACHAN A.,  
YIGIT U., uy@gmail.com
- 3- M.D., Beyoglu Eye Training and Research Hospital, İstanbul/TURKEY  
ÖZKAYA A., ao@gmail.com

**Geliş Tarihi - Received:** 03.06.2012  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 24.07.2012  
**Glo-Kat 2012;7:197-200**

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:** M.D. Asistant, Uğur ÇELİK  
Beyoglu Eye Training and Research Hospital, İstanbul/TURKEY

**Phone:** +90 505 361 33 77  
**E-Mail:** h.ugurcelik@gmail.com

## GİRİŞ

Herpes Simplex Virus (HSV) keratiti enfeksiyon nedenli korneal opasifikasyonlara ve bunun sonucunda görme kayıplarına sebep olan bir hastalıktır.<sup>1</sup> İlk maruz kalma ve ya asemptomatik geçirilen dönem sonrasında HSV trigeminal ve ya başka bir duyuşsal ganliyonda uyku döneminde bir enfeksiyon oluşur. Burada uzun yıllar kalan HSV, tekrarlayan enfeksiyonlarda ilk oluştuğu ve ya her iki gözde enfeksiyon sebebi olabilir. HSV yerleştiği gangliyonun yüzdeki dağılımına bağlı olarak göz kapaklarını (blefarit), konjonktivayı (konjunktivit) , daha ciddi bir form olarak kornea yüzeyini (dendritik veya epitelyal keratit), derin korneayı (stromal keratit) ve anterior uveayı (iritis) tutup görme kaybına neden olabilir.

HSV keratoüveiti herpetik göz hastalıklarının bir bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>2</sup> Herpes simpleks virüsü (HSV) veya varicella zoster virüsü (VZV) enfeksiyonuna bağlı herpetik ön üveit son basamak sağlık kurumlarına başvuran tüm üveit olgularının %5-10 unu oluşturur, bu oran en sık bulaşıcı ön üveit sebebidir.<sup>3</sup> Bir çok yazar tarafından akut göz içi basıncı (GİB) artışı trabeküler ağdaki inflamasyonla ilişkilendirilmiştir ve bu durum steroid tedavisine yanıt olarak normalleşmektedir.<sup>4</sup> HSV enfeksiyonlarının tekrarlamasının önlenmesi için gösterilmiş bir tedavi henüz yoktur. Mevcut tedaviler hastalığın akut döneminden sonra rutin olarak reçete edilen antiviral ilaçlardan ibarettir.<sup>5</sup> Asiklovir nonocular HSV enfeksiyonuna karşı tedavi ve profilaksiste etkili güçlü ve spesifik antiviral ajandır. Kontrollü çalışmalar oral asiklovirin önemli ölçüde tekrarlayan genital<sup>6,7</sup> ve oral<sup>8,9</sup> HSV enfeksiyon sıklığını azalttığını göstermiştir. Sistemik asiklovir kullanımı insanlarda oküler HSV hastalığını önlemeye yardımcı olabilir.<sup>5,10-12</sup>

Bu çalışmada amacımız polikliniğimize akut glokom krizi ile başvuran ve akut herpetik keratoüveit atağı baskılandıkatan sonra 3 yıllık takip süresince oral asiklovir tedavisine bağımlı kalan bir herpes simpleks keratoüvetine sekonder gelişen glokom olgusunun sunulmasıdır.

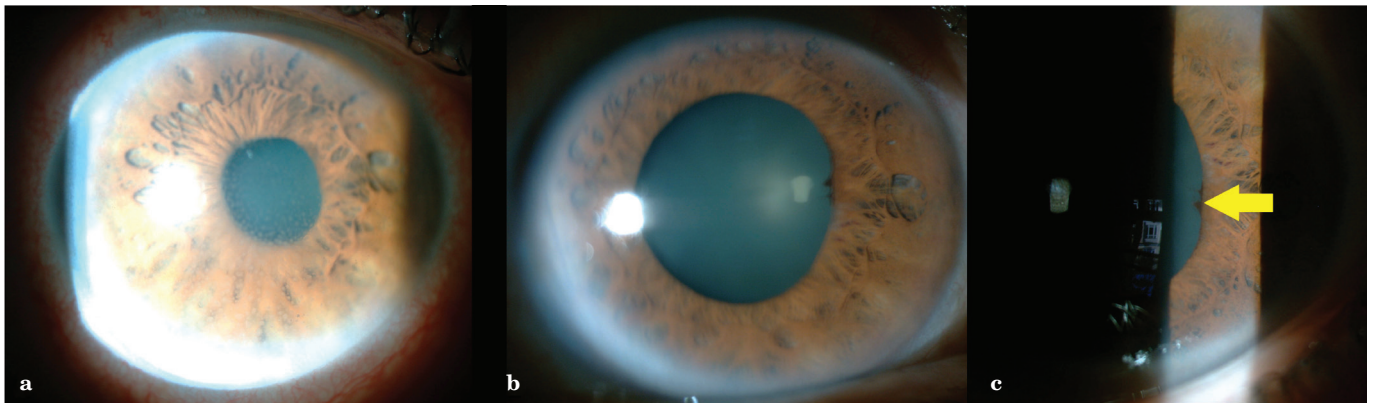
## OLGU SUNUMU

Kırk beş yaşında erkek hasta, Mart 2008'de polikliniğimize sağ gözünde kızarıklık, ağrı ve bulanık görme şikayetleri ile başvurdu. Hasta şikayetlerinin bir önceki gün sabah başladığını, fakat ağrının aynı gün sabah ilave olduğunu ifade etti. Hastanın oküler ve sistemik hikayesinde herhangi bir özellik yoktu. Muayenede; sol gözde görme keskinliği tam düzeyinde, ön ve arka segment olağandı.

Sağ gözde ise, görme keskinliği 20/63 düzeyinde, ön-segment muayenesinde konjonktiva hiperemik ve kornea yoğun ödemliydi. Yoğun korneal ödem nedeniyle ön kamara detayları ve fundus seçilemedi. Sol göz GİB 14 mmHg, sağ GİB ise 55 mmHg idi. Fundus muayenesi yapılamaması nedeniyle sağ oküler ultrasonografi yapıldı, ultrasonografide patolojik bulgu görülmedi. Bu bulgularla hastaya akut GİB yüksekliği nedeniyle, intravenöz %20 Mannitol 300 ml ve Asetozolamid 250 mg tablet 4x½ tedavisi verildi, topikal tedavi olarak ise Timolol Maleat+Dorzolamid Hidroklorid sabit kombinasyon damla 2x1 başlandı.

Aynı gün GİB 19 mmHg'ye geriledi fakat ön segment bulgularında gerileme olmadı. Hasta takibe alındı. Üçüncü gün kontrol muayenesinde kornea ödemi tam olarak geriledi ve ön segment muayenesinde dendritik ülserasyonla beraber endotelde yaygın ince keratik presipitelerin olduğu görüldü. GİB 16 mmHg idi. Bu bulgularla hastaya herpetik keratoüveit ve sekonder glokom tanıları kondu. Tedaviye Asiklovir tablet 800 mg 5x1 (4000 mg/gün) ve dendritik ülserlerin tamamen gerilemesinin ardından (11. günde) topikal %1 Rimeksolon damla 5x1 eklendi.

Bu tedavileri ardından 3. haftada hastanın tüm bulguları geriledi ve GİB 14 mmHg'ya düştü. Takipler esnasında oral asiklovir dozu ve topikal steroid dozu yavaşça azaltıldı, topikal Timolol Maleat+Dorzolamid Hidroklorid sabit kombinasyon damla tedavisi ise kesildi. 4. ayda, Asiklovir dozu 800 mg/gün seviyesine azaltıldığında, hastada nüks herpetik keratoüveit bulguları görüldü ve GİB yüksekliği meydana geldi.



**Resim a:** Dendritik ülserasyonların izlenmediği, yoğun endotelial presipitatların izlendiği aktif dönem. **b:** Tüm bulguların gerilediği, nekahat dönemi. **c:** Nasal pupil kenarında izlenen ön sineşi bulgusu.

Asiklovir dozu yeniden 4000 mg/gün seviyesine yükseltildi, topikal %1 Rimeksolon damla 5x1, topikal Timolol Maleat+Dorzolamid Hidroklorid sabit kombinasyon damla 2x1 başlandı. Bu tedavinin ardından 10 günde yine tüm bulgular geriledi ve GİB normal sınırlara döndü.

Sonraki bir yıllık takip süresi içerisinde, Asiklovir dozu 2000 mg/gün seviyesinin altına düşürüldüğünde benzer şekilde 3 yeni herpetik keratoüveit ve glokom atağı oluştu. Tüm ataklar Asiklovir dozu 4000 mg/gün dozu ile kontrol altına alınabildi. Son atağın (5. atak) ardından Asiklovir dozu 2000 mg/gün'ün altına düşürülmedi. Hasta son atak kontrolünden beri 2000 mg/gün Asiklovir, topikal %1 Rimeksolon 1x1 tedavisi almaktadır ve bu idame tedaviyle 1 yıldır herhangi bir nöks gözlenmemiştir (Resim).

## TARTIŞMA

Asiklovir HSV enfeksiyonu tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan güçlü ve etkili bir tedavi seçeneğidir. Guanozin türevlerinin ilk örneği olup, 1977 yılında Welcome grubu tarafından geliştirilmiş, güçlü ve seçici anti-herpes etkisi ve düşük toksisitesi ile önemli bir yere sahip olmuştur. Bileşiğın seçiciliği, ilk basamakta viral timidin kinazlar (HSV-1 TK) tarafından fosforillenmesine dayanmaktadır. Asiklovir viral DNA polimerazlarla etkileşerek DNA zincir sonlandırıcısı olarak rol oynar. Asiklovir, HSV-1, Herpes labialis, H.genitalis Varicella Zoster ve Eppstein-Barr virüslerine karşı etkilidir.<sup>13</sup>

Kronik HSV enfeksiyonu mevcut bulunan hastalarda oral asiklovir tedavisi tercih edilen bir tedavidir. Immünkompetan hastalarda HSV gangliyonda uyku halinde olduğu için viral replikasyonun olmadığı nekahat döneminde kullanılan asiklovir minimal hücrel fonksiyonları kontrol altında tutmakta ve profilaksi sağlamakta, aktif dönemde ise virüsün çoğalmasını ve yine hücrel fonksiyonlarını engelleyerek görev yapmaktadır.<sup>14</sup>

Chin ve ark.,<sup>5</sup> HSV enfeksiyonu bulunan 703 vaka ile yapmış olduğu çalışmada kronik oküler HSV olgularında idame oral asiklovir kullanımı ile plasebo verilen grup kıyaslandığında %45 oranında nökslerde azalma olduğu görülmüştür. Unutulmamalıdır ki HSV keratiti tekrarlaması sıklığı bir önceki episodların çokluğu ile ilişkilidir, işte bu noktada hastaların idame bir antiviral şemsiyesi altında olması, korneanın yüzeysel ve stromal etkilenmesini azaltıp hastanın görme kaybını engelleme adına önemli bir tedavi seçeneğidir.<sup>5</sup> Aktif HSV enfeksiyonu olan bir hastada uygulanan oral Asiklovir hızlı epitel iyileşmesini sağlamakta, epitel bozukluklarının onarılmasını hızlandırmakta, nekrotizan keratit gelişimini ve buna bağlı korneal incelme oranını azaltmaktadır.<sup>5</sup>

HSV'e eşlik eden hastalıkların klinik dağılımı blefarit, keratokonjonktivit, dendritik epitelyal keratit, coğrafi ya da besinsel herpetik kornea ülserasyonu, stromal keratit, endothelit-trabeculit, keratoüveit ve akut retinal nekroz sendromundan oluşur.<sup>2,15</sup>

HSV nedenli anterior üveit hemen hemen her zaman aktif epitelyal keratit veya interstisyel keratit ile ilişkilidir.<sup>16</sup> HSV enfeksiyonu ile keratoüveitinin nöks oranları ilk 2 yıl içinde %20, ilk 5 yıl içinde %50, ilk 7 yıl içinde ise %67 olarak bildirilmiştir.<sup>17</sup> Viral ön üveitlerde en sık görülen komplikasyon sekonder glokom gelişmesidir.<sup>18-19</sup> Artmış GİB'nın HSV inflamasyon ilişkisi literatürde önceden belirtilmiştir.<sup>18-20</sup>

Van der Lelij ve ark.,<sup>2</sup> yaptığı bir araştırmada aktif viral enfeksiyon sırasında hastaların tedavi altında yaklaşık %90'ında artmış GİB tespit edilmiştir. Sekonder glokom viral üveitin sık bir komplikasyonu olarak kabul edilebilir. İyi prognozlu bir kliniğe sahip olmasının yanında nadiren cerrahi müdahale gerektirir.

Biz bu olguda hastanın idame Asiklovir tedavisine bağımlı olduğunu ve eşik dozunda yaklaşık olarak 2000 mg/gün olduğunu düşünmekteyiz. Bu olgunun klinik gidişatı göstermektedir ki, herpetik keratoüveit tedavisinde Asiklovir kullanımının dozu ve süresi her hasta için değişebilmektedir, bu nedenle her hasta klinik gidişat göz önüne alınarak dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir, aktif dönemlerde gelişebilecek olan glokom riski gözönüne alınıp tedavi protokolleri buna göre düzenlenmelidir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Liesegang TJ, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Daly PJ, et al. Epidemiology of ocular herpes simplex: incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. Arch Ophthalmol 1989;107:1155-9.
2. Van der Lelij A, Ooijman FM, Kijlstra A, et al. Anterior uveitis with sectorial iris atrophy in the absence of keratitis. Ophthalmology 2000;107:1164-70.
3. Cunningham ET Jr. Diagnosing and treating herpetic anterior uveitis. Ophthalmology 2000;107:2129-30
4. Falcon MG, Williams HP. Herpes simplex keratouveitis and glaucoma. Trans Ophthalmol Soc UK 1978;98:101-4
5. Wu X, Chen X. Acyclovir for the treatment and prevention of recurrent infectious herpes simplex keratitis. Chin Med J (Engl) 2002;115:1569-72.
6. Mertz GJ, Jones CC, Mills J, et al. Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection: a multicenter double-blind trial. JAMA 1988;260:201-6.
7. Mattison HR, Reichman RC, Benedetti J, et al. Double-blind, placebocontrolled trial comparing long-term suppressive with short-term oral acyclovir therapy for management of recurrent genital herpes. Am J Med 1988;85:20-5.
8. Spruance SL, Hamill ML, Hoge WS, et al. Acyclovir prevents reactivation of herpes simplex labialis in skiers. JAMA 1988;260:1597-9.

9. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, et al. Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;118:268-72.
10. Colin J, Robinet A, Malet F. Preventive treatment of herpetic keratitis with acyclovir tablets. *J Fr Ophtalmol* 1993;16:6-9.
11. Simon AL, Pavan-Langston D. Long-term oral acyclovir therapy: effect on recurrent infectious herpes simplex keratitis in patients with and without grafts. *Ophthalmology* 1996;103:1399-1405.
12. Rodriguez A, Power WJ, Neves RA, et al. Recurrence rate of herpetic uveitis in patients on long-term oral acyclovir. *Doc Ophthalmol* 1995;90:331-40.
13. Erik De Clercq. Antiviral drug discovery and development: Where chemistry meets with biomedicine *Antiviral Research* 2005;67:56-75.
14. Lairson DR, Begley CE, Reynolds TF, et al. Prevention of herpes simplex virus eye disease: a cost-effectiveness analysis. *Arch Ophthalmol* 2003;121:108-12.
15. Womack LW, Liesegang TJ. Complications of herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol* 1983;101:42-5.
16. Baltatzis S, Romero-Rangel T, Foster CS. Sectorial keratitis and uveitis: differential diagnosis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:2-7.
17. Uchoa UB, Rezende RA, Carrasco MA, et al. Long-term acyclovir use to prevent recurrent ocular herpes simplex virus infection. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1702-4.
18. Moorthy RS, Mermoud A, Baerveldt G, et al. Glaucoma associated with uveitis (review). *Surv Ophthalmol* 1997;41:361-94.
19. Fong Choong Y, Austin MW. Secondary glaucoma associated with anterior uveitis, iris pigment epithelitis and herpetic eye infection. *Acta Ophtalmol Scand* 2002;80:672-74.
20. Miserochi E, Waheed NK, Dios E, et al. Visual outcome in herpes simplex virus and varicella zoster virus uveitis: a clinical evaluation and comparison. *Ophthalmology* 2002;109:1532-37.