

Sistemik İdame Asiklovir Dozuna Bağımlı Tekrarlayan Herpetik Stromal Keratit

Systemic Acyclovir Therapy Dependent Recurrent Herpetic Stromal Keratitis

Uğur ÇELİK¹, Abdullah ÖZKAYA², Burcu GÜLERYÜZ¹, Ahmet AĞAÇHAN³, Ulviye YİĞİT³

ÖZ

Herpes simplex virüs keratiti, korneal enfeksiyon nedenli görme kayıplarına sebep olan bir hastalıktır. Virüs duyuşal ganliyonlarda yerleşen ve tekrarlayan bir enfeksiyon oluşturur. Hastalığın tedavisinde oral ve topikal yolla uygulanan bir antiviral ajan olan Asiklovir kullanımı olumlu sonuçlar vermektedir. Bazı hastalarda hastalığın ataklarla seyrediyor olması, hekimleri hastalığın aktif olduğu dönemlerin dışında profilaktik amaçlı tedavi uygulamalarına yönlendirmiştir. Bu doğrultuda profilaktik olarak verilen düşük doz oral Asiklovir tedavisi yüz güldürücü sonuçlar vermektedir. Bu çalışmada, tekrarlayan herpetik keratit ataklarıyla karakterize olan 30 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur. Hastanın atak sıklığı ve korneal dendritik yayılım paterni nedeniyle, profilaktik Asiklovir tedavisi günlük 800 mg belirlenmiştir. Dokuz yıllık takip süresi boyunca, profilaktik asiklovir tedavisi ile hastanın keratit ataklarında belirgin azalma gözlemlenmiş, ve olası görme kaybı önlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: HSV, keratit, asiklovir.

ABSTRACT

Herpes simplex virus keratitis is a disease which is related to vision loss secondary to infection. Virus infection is settled on sensory ganglions and causes recurrent infections. Oral and topical administration of acyclovir as an antiviral agent may give positive results. Periods of active relapsing of the disease have directed the physicians outside the prophylactic treatment applications. Therefore, low-dose oral acyclovir maintenance therapy provides positive outcomes results. In this study, a thirty years old male patient who is characterized with recurrent herpetic keratitis is reported. The patient's pattern of attack frequency and corneal dendritic propagation taken into consideration of a maintenance dose of 800 mg daily oral acyclovir. In a follow-up period of 9 years, we have observed a significant reduction in the exacerbations of keratitis and potential visual loss was avoided by the use of prophylactic acyclovir therapy.

Key Words: HSV, keratitis, acyclovir.

GİRİŞ

Herpes Simpleks Virüs (HSV) keratiti enfeksiyon nedenli korneal opasifikasyonlara ve bunun sonucunda görme kayıplarına sebep olan bir hastalıktır.¹ İlk kez maruz kalma veya asemptomatik geçirilen dönem sonrasında HSV trigeminal veya başka bir duyuşal gangliyonda uyku döneminde bir enfeksiyon oluşturur. Burada uzun yıllar kalan HSV, tekrarlayan enfeksiyonlarda ilk olduğu gözde veya her iki gözde enfeksiyon oluşturabilir. HSV, yerleştiği gangliyonun yüzdeki dağılımına bağlı olarak göz kapaklarını (blefarit), konjonktivayı (konjonktivit), daha ciddi bir form olarak kornea yüzeyini (dendritik veya epitelyal keratit), derin korneayı (stromal keratit) ve anterior uveayı (iritis) tutup görme kaybına neden olabilir.²⁻⁴

Herpetik enfeksiyonlarının tekrarlamasının önlenmesi için gösterilmiş bir tedavi henüz yoktur. Mevcut tedaviler hastalığın akut döneminden sonra rutin olarak reçete edilen antiviral ilaçlardan ibarettir.⁵ Asiklovir göz dışı HSV enfeksiyonuna karşı tedavi ve profilaksiste etkili güçlü ve spesifik antiviral ajandır. Kontrollü çalışmalar oral asiklovirin önemli ölçüde tekrarlayan genital^{6,7} ve oral^{8,9} HSV enfeksiyon sıklığını azalttığını göstermiştir.^{10,11} Literatürde hayvanlarda sistemik asiklovirin oküler HSV hastalığının reaktivasyonunu önlediğini gösteren örnekler olduğu gibi,¹² bir yararının olmadığını gösterenler de vardır.¹³ Sistemik asiklovir kullanımı insanlarda oküler HSV hastalığını önlemeye yardımcı olabilir.^{5, 14-16} Bu çalışmada amacımız ancak idame asiklovir tedavisi ile kontrol altında tutulabilen bir HSV keratiti olgusunun sunulmasıdır.

- 1- M.D. Assistant, Beyoğlu Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
ÇELİK U., h.ugurcelik@gmail.com
GÜLERYÜZ B.,
- 2- M.D. Beyoğlu Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
ÖZKAYA A., abdozkaya@gmail.com
- 3- M.D. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
AĞAÇHAN A., ahmetagachan@gmail.com
YİĞİT U., ulviyeyigit@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 09.02.2013
Kabul Tarihi - Accepted: 02.03.2013
Glo-Kat 2013;8:131-133

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Assistant,
Uğur ÇELİK
Beyoğlu Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY

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

OLGU SUNUMU

Otuz yaşında erkek hasta Eylül 2003'te polikliniğimize sol gözünde yanma, batma, kızarıklık ve bulanık görme şikayetleri ile başvurdu. Hastanın hikayesinden 1.5 yıldır dış merkezde 'göz uçuğu' tanısı takip ve tedavi edilmekte olduğu öğrenildi. Hasta tedavi olarak, son 1 aydır asiklovir tablet 400 mg 2x2 (1600 mg/gün) kullanmaktaydı. Hastanın öz ve soy geçmişinde belirgin bir özellik yoktu. Sağ gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 1.0, sol gözde ise 0.6 düzeyindeydi.

Biomikroskopik muayenede, sağ göz doğaldı, sol gözde ise yaygın konjonktival injeksiyon, korneada punktata epitelyopati, dentritik boya tutulumu, alt yarıda endotelde çizgisel keratik birikimler ve ön kamarada 2+ hücre izlenmekteydi. Arka segment muayenesinde; her iki gözde de vitreus ve retina normaldi. Her iki gözde göz içi basıncı (GİB) normal düzeydeydi. Hastaya herpetik stromal keratit tanısı kondu ve tedavisi asiklovir tablet 800mg 5x1/gün (4000 mg/gün), prednisolon asetat damlası %1 5x1/gün (sol göze) ve prezervansız suni göz yaşı damla 6x1 /gün (sol göze) olacak şekilde düzenlendi.

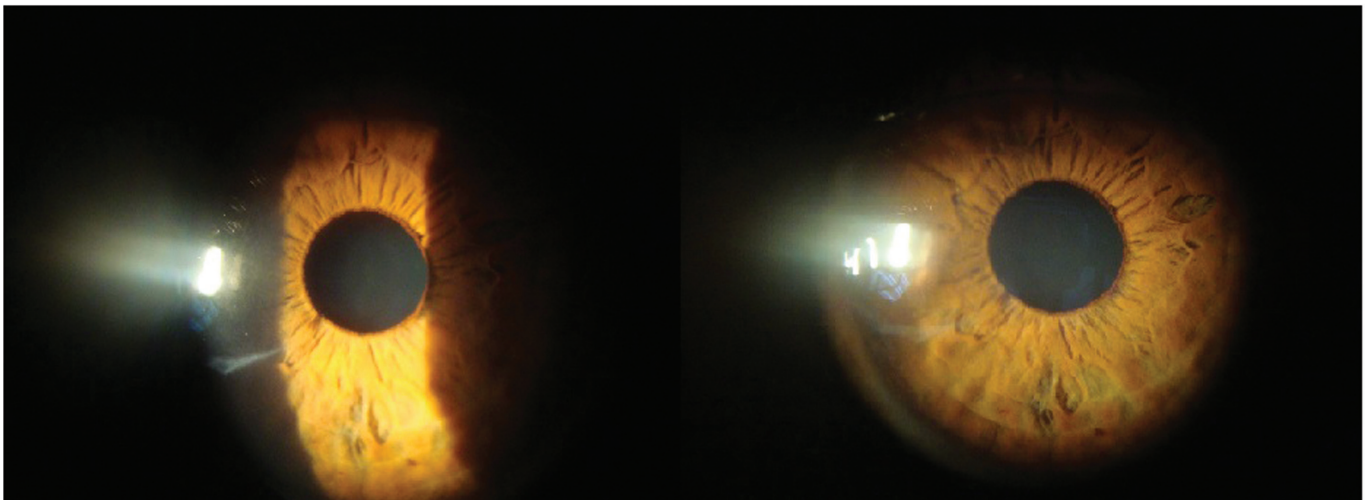
Yapılan takiplerde tedaviye hızla cevap alındı ve 7. günde sol göz görme keskinliği 1.0 düzeyine çıktı, ön segment muayenesinde konjonktival enjeksiyon, punktata epitelyopati ve keratik birikimler tamamıyla geriledi. Ön kamarada eser hücre gözlenmekteydi. Bu bulgularla hasta takibe alındı. Takip süresince asiklovir dozu ve prednisolon asetat göz damlası sırası ile; 14. günde 3200 mg/gün ve 4x1 damla/gün, 20. günde 2000 mg/gün ve 3x1 damla/gün, 1. ayda 1200 mg/gün ve 2x1 damla/gün, 2. ayda da 800mg/gün ve 1x1 damla/gün şeklinde azaltıldı. Bu dönem içerisinde hastanın herhangi bir şikayeti yoktu, klinik bulgulardaki gerileme devam etmekteydi ve herhangi bir nöks bulgusu izlenmemekteydi. Bu nedenle, 3. ay kontrolünde asiklovir dozu 400mg/gün olacak şekilde azaltıldı, topikal steroid tedavisine ise 1x1 damla/gün olacak şekilde devam edildi.

Üç ay kontrolünden 6 gün sonra, hasta yine sol gözde kızarıklık ve batma şikayeti ile kliniğimize başvurdu, yapılan muayenesinde sol gözde yine HSK bulguları izlenmekteydi. Hastanın tedavisi asiklovir tablet 2000 mg/gün, prednisolon asetat göz damlası 5x1 damla/gün olacak şekilde yeniden arttırıldı. Takip döneminde verilen tedaviye yine hızlı bir cevap görüldü, 8. gün itibari ile tüm bulgularda gerileme olduğu izlendi. Sonraki 5 yıllık takip süresi içerisinde, farklı zamanlarda hastanın sistemik asiklovir tedavisi azaltılıp kesilmeye çalışıldıkça, özellikle toplam günlük doz olarak 800 mg'ın altına inildiğinde hızla tekrarlayan ataklar görüldü (5 yılda 6 atak). Ataklar esnasında görmeye hafif-orta azalma ve HSK bulguları tespit edildi. Atak tedavilerinde Asiklovir dozu, atağın şiddetine göre 1600-4000 mg/gün arasında ve topikal steroid tedavisi 4-8x1 damla/gün olacak şekilde düzenlendi. Ataklar esnasında doz artırımına yanıt yeterli ve iyi düzeyde olduğundan diğer antiviral preparatların kullanımı düşünülmedi. 5 yıllık takip süresinin ardından hasta son 4 yıldır asiklovir tablet 800 mg/gün 1x1, prednisolon asetat %1 1x1 damla/gün, ve suni göz yaşı damla 4x1 damla/gün tedavisi ile takip edilmektedir (Resim). Asiklovir toksisitesine yönelik 3 ayda bir periyodik olarak yapılan karaciğer, böbrek fonksiyon testleri halen normal değerlerdedir.

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.

Bileşiğin seçiciliği, ilk basamakta viral timidin kinazlar (HSV-1 TK) tarafından fosforillenmesine dayanmaktadır. Asiklovir viral DNA polimerazlarla etkileşerek DNA zincir sonlandırıcısı olarak rol oynar.



Resim: Herpetik stromal keratit olgusunun güncel biyomikroskopik fotoğrafları.

Asiklovir, HSV-1, Herpes labialis, H.genitalis Varicella zoster ve Eppstein-Barr virüslerine karşı etkilidir.¹⁷ Kronik HSV enfeksiyonu mevcut bulunan hastalarda oral asiklovir tedavisi tercih edilen bir tedavidir. İmmünkompetan 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.¹⁸

Chin ve ark.,² HSV enfeksiyonu bulunan 703 vaka ile yapmış olduğu çalışmada kronik oküler HSV olgularında idame oral asiklovir kullanımı ile plasebo verilen grup kıyaslandığında %45 oranında nükslerde 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.⁵ Aktif HSV enfeksiyonu olan bir hastada uygulanan oral Asiklovir hızlı epitel iyileşmesini sağlamakta, epitel bozukluklarının onarılmasını hızlandırmakta, nekrotizan keratit gelişimini ve buna bağlı korneal incelleme oranını azaltmaktadır.⁵

Asiklovir uygulama dozu hastalığın aktif dönemi ile nekahat dönemleri arası farklılık göstermekle birlikte literatürde farklı tedavi protokollerini görmek mümkündür. Olgumuzun da ilaç dozu değerlerinin bu farklı tedavi protokollerinin uygulanması halinde sık nüks gelişimi ile karşımıza çıkması, ilgimizi çekmiştir. Hastamıza birçok yayınlarda desteklenmiş olan, hastalığın aktif döneminde 2000mg, nekahat döneminde 800 mg oral Asiklovir protokolü uygulanmış, ve hastalık kontrol altına alınmıştır.^{19,20} Hastamızda olası nüks nedeni olarak topikal steroid bağımlılığı ve düşük doz steroid tedavisi uygulanması da düşünülebilir, fakat, nükslerin topikal steroid azaltma döneminde değil de, sistemik asiklovir dozu azaltılma dönemlerinde olması bu olasılığı dışlamaktadır.

Sonuç olarak HSV keratiti olgularında ve nükslerinde, özellikle öncesinde sık atak geçirme hikayesi olan, immunité problemi olan hastalarda sistemik Asiklovir kullanımı gerekmektedir. Fakat olgumuzda ki gibi Asiklovir idame dozu önem taşımaktadır. HSV hastalarında devamlı bir eşik doz kullanımı gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Şu anda Asiklovir tedavisi altında 6 yılını dolduran hastamızın takibi devam etmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Liesegang TJ, Melton LJ 3rd, Daly PJ, et al. Epidemiology of ocular herpes simplex: incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. Arch Ophthalmol 1989;107:1155-9.
2. Ertan A, Akova Y. A, Tayanç E, ve ark. Herpetik üveitlerde klinik tanı ve yaklaşım. T.Oft. Gaz 2002;32:539-43.
3. Çelik U, Ağaçhan A, Özkaya A, ve ark. Sistemik asiklovir tedavisine bağımlı herpes simpleks keratoüveitine sekonder glokom olgusu. Glo-Kat 2012;7:197-200.
4. Cingü AK, Şahin A, Şahin M, ve ark. Tekrarlayan herpetik keratoüveit ve sklerit birlikteliği; nadir bir olgu sunumu. Glo-Kat 2011;6:132-4.
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. Kemer Ö. E. Viral keratitis T. Klin. Oftalmol, Özel Sayı 2012;5:47.
11. Serter D. Herpes simpleks virüs enfeksiyonları. T Klin J Int Med Sci 2006;2:19-24.
12. Blatt AN, Laycock KA, Brady RH, et al. Prophylactic acyclovir effectively reduces herpes simplex virus type 1 reactivation after exposure of latently infected mice to ultraviolet B. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993;34:3459-65.
13. Kaufman HE, Varnell ED, Centifanto-Fitzgerald YM, et al. Oral antiviral drugs in experimental herpes simplex keratitis. Antimicrob Agents Chemother 1983;24:888-91.
14. Colin J, Robinet A, Malet F. Preventive treatment of herpetic keratitis with acyclovir tablets. J Fr Optalmol 1993;16:6-9.
15. 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;103:1399-405.
16. 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.
17. Erik De Clercq. Antiviral drug discovery and development: Where chemistry meets with biomedicine Antiviral Research 2005;67:56-75.
18. 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.
19. 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;101:1871-82.
20. Yanoff Myron, Duker Jay S. Part 4: Cornea And Ocular Diseases Chapter-Section 6:Corneal Diseases: Herpes Simplex Keratitisby Sanal S. Tuli 2004:281-3(table:4-15-2).