



T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(UZMANLIK TEZİ)

SİTOMEGALOVİRUS RETİNİTİ'NDE RİSK
FAKTÖRLERİ, TANI, TEDAVİ VE PROGNOZ

DR. MUHAMMED TALHA SADIK

TEZ DANIŞMANI : PROF. DR. N. İLKNUR TUTKUN

İSTANBUL-2019

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim; başta tezimin her aşamasında büyük emek veren, tecrübelerini benimle paylaşan ve manevi desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. N. İlknur Tutkun'a, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Belgin İzgi'ye, Prof. Dr. Nur Kır'a, Prof. Dr. Nilüfer Gözüm'e, Prof. Dr. Samuray Tuncer'e, Doç. Dr. Merih Oray'a, Uzm. Dr. Can Öztürker, Uzm. Dr. Zafer Cebeci'ye, Uzm. Dr. Şerife Bayraktar'a, Uzm. Dr. Emre Altinkurt'a, Uzm. Dr. Turgay Özbilen'e, Uzm. Dr. Nihan Aksu Ceylan'a, beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum Yrd. Doç. Dr. M. Derda Özer'e, Uzm. Dr. Yusuf Cem Yılmaz'a, Uzm. Dr. Önder Aslan'a, emekleri ve yardımlarıyla her daim destek olan canım aileme, hayatımın her anında sevgi ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Dr. Zeynep Züleyha Tek Sadık'a, ihtisasım süresince birlikte çalıştığım, sevgili eşkıdemim Dr. M. Eren Güner başta olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma, tüm klinik hemşire ve personellerine sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Muhammed Talha Sadık

İSTANBUL 2019

KISALTMALAR

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Miyeloid Lösemi

ARN: Akut Retinal Nekroz

CMV: Sitomegalovirus

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDA: Food and Drug Administration

FFA: Fundus Fluorecein Angiography

GİB: Göz içi basınç

GVHD: Graft Versus Host Disease

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA: Human Leukocyte Antigen

IL: Interlökin

IFN: Interferon

IRU: Immune Recovery Uveitis

KLL: Kronik Lökositik Lösemi

KP: Korneal Presipitat

LogMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution

OCT: Optical Coherence Tomography

PCR: Polymerase Chain Reaction

RNA: Ribo Nükleik Asit

RPE: Retina Pigment Epiteli

TGF- β : Transforming Growth Factor- Beta



ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

Şekil 1 Tanı anı ve 1. ay flare karşılaştırması ($p<0,05$)	24
Şekil 2 Görme kaybı riskini ($\log\text{MAR}\geq 1$) gösteren sağkalım eğrisi	26
Şekil 3 HIV ve Non-HIV Karşılaştırılması	28
Şekil 4 CMV retinitinin nüks riskini gösteren sağkalım eğrisi	29
Tablo 1 Hastaların genel özelliklerini içeren özet tablo.....	32



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1	20
Resim 2.....	21



İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	i
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ	iii
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Etyopatogenez	4
2.2. Klinik	6
2.2.1. Konjenital CMV Enfeksiyonu	6
2.2.2. Edinsel CMV Enfeksiyonu	8
2.3. Komplikasyonlar	12
2.4. Tanı-Laboratuvar	13
2.5. Tedavi	13
3. METOT.....	16
3.1. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR.....	45

ÖZET

Amaç: Sitomegalovirus retinitis (CMV) tanısı konulan hastaların tedavi ve prognozunu değerlendirmek

Metot: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilimdalı Uvea departmanına 2009 ile 2019 yılları arasında başvuran ve CMV retinitis tanısı almış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların ilk vizitinde; başvuru şikayetleri, genel durumları, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, kullandıkları topikal ve sistemik ilaçlar not edildi. Hastaların takiplerinde de en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basınç değerleri ve flare ölçümleri alındı. Hastaların takip başında alınmış olan fundus görüntüleri, retinitin lokalizasyonu, tipi ve tutulan retinal alanın tüm retinaya oranı açısından iki bağımsız gözlemci tarafından değerlendirildi. HIV ve non-HIV grup bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 33 hastanın 47 gözü dahil edilmiştir. Hastaların 7' sini (% 21,2) kadın hastalar, 26' sını (%78,8) erkek hastalar oluşturmaktadır. Presdispozan hastalık olarak 8 hastada (%24,2) HIV bulunurken, 25 hastada (%75,8) HIV dışı hastalıklar bulunmuştur. Retinitin lokalizasyonu, genişliği ve tipi her iki grupta benzer iken vitreus bulanıklığı non-HIV grubunda daha sık bulunmuştur. Başlangıç görme keskinliği retinal tutulum alanı %25' den geniş olan gözlerde daha düşük bulunmuştur. Hastaların son muayenedeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerini etkileyen tek faktörün tanı anında sahip oldukları en iyi düzeltilmiş görme keskinliği olduğu görülmüştür. Gözlerin %76,9' unda antiviral tedavi başladıktan sonra 5 hafta içinde retinit gerilemiştir. Birinci aydaki flare ortalamaları tanı anındaki flare ortalamalarına göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. İki grup arasında başlangıç ve sonuç görme keskinliği ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca her iki grup içindeki hastalarda takiplerde immun düzelme üveiti (IRU) gelişimi saptanmıştır.

Sonuç: CMV retinitis hem HIV olan hem de HIV olmayan hastalarda değişken bulgular gösterebilir. Retinal tutulum alanının büyüklüğü görsel sonucu etkileyen en önemli faktördür. IRU tüm hastalarda gelişebilir.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the treatment outcomes and prognosis of patients with cytomegalovirus (CMV) retinitis

Method: We reviewed the charts of patients with CMV retinitis who were seen at the Uveitis Service of the Department of Ophthalmology, Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine between 2009 and 2019. Complaints at the time of admission, family history, topical and systemic medication history were noted at the first visit. The best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure and anterior chamber flare measurement of the patients were recorded at each visit. Fundus images taken at the beginning of follow-up were evaluated by two independent observers for the localization of the retinitis and the ratio of the retinal involvement to the entire retina. The clinical findings of HIV and non-HIV groups were compared.

Results: Forty-seven eyes of 33 patients were included in the study. Seven patients (21.2%) were female and 26 (78.8%) were male. While HIV was positive in eight patients (24.2%) various other predisposing conditions were found in the rest of them (n=25, 75.8%). While location, extent and type of CMV retinitis were similar in HIV positive and negative patients, vitreous haze was more common in the latter group. Initial BCVA was worse in eyes with CMV retinitis involving more than 25% of the retina. The only factor affecting the final BCVA was the initial BCVA. In 76.9% eyes retinitis resolved within 5 weeks after initiation of antiviral treatment. The mean flare in the first month was significantly lower than the mean flare at first visit. There was no difference between the two groups in mean BCVA at the time of diagnosis and the last visit. In addition, immune recovery uveitis (IRU) was detected in both groups.

Conclusion: CMV retinitis may present with various findings in HIV infected and uninfected patients. The area of retinal involvement is the most important factor determining visual outcome. IRU may complicate the course in all cases

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sitomegalovirus (CMV) geniş zarflı ve çift sarmallı deoksiribonükleik asit (DNA) yapısına sahip Herpes virüs grubunda yer alan bir virüstür. İnsanlarda bulaş yolları arasında idrar, tükürük, vücut sekresyonları ile temas, cinsel ilişki, doğum sırasında ya da intrauterin enfeksiyon geçirilmesi ve kan transfüzyonu yer almaktadır ¹. Sitomegalovirus, mevsimsel değişiklik göstermeyen endemik bir virüstür. Seroprevalans çalışmaları CMV enfeksiyonunun tüm insan popülasyonlarında meydana geldiğini göstermiştir. Gelişmiş ülkelerde, yetişkin nüfusun yaklaşık yüzde 50'sinin geçmiş enfeksiyonun serolojik kanıtlarına sahip olacağı öngörülmektedir. Dünyanın gelişmekte olan bölgelerinde, seroprevalans; büyük çocuklar ve yetişkinlerde yüzde 90 ila 100 kadar yüksek olabilir ². CMV retinitisi ise virüse karşı primer T hücre yanıtı üretemeyen hastalarda (solid organ nakli veya allojenik kemik iliği nakli sırasında) veya CMV taşıyıcısı olan ancak Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), malignite ya da immunsupresif tedavi gibi immunsupresyona sebep olan durumlar nedeniyle CMV'ye özgü etkili T hücre yanıtının bozulduğu hastalarda görülmektedir ³. Ağırlıklı olarak tedavi edilmezse körlüğe yol açan retinite neden olur. Bu hastalarda ön segment tutulumu daha az görülür ve genellikle hafiftir ⁴. Virüsün immünokompetan insanlarda, yüksek göz içi basıncı ile ilişkili ön üveit (hipertansif anterior üveit) ve kornea endoteliti yaptığı bulunmuştur. 2004 yılından bu yana, bu tür hastaların önemli bir kısmında hümor aközde CMV enfeksiyonu olduğuna dair kanıtlar gösterilmiştir ⁵.

CMV retinitisi son yıllarda immunsupresif tedavilerin artması ile prevalansı artmakta olan ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilen fırsatçı bir enfeksiyondur. Çalışmamızın amacı bu enfeksiyona zemin hazırlayan faktörleri değerlendirmek, hastaların tanı anındaki muayene bulgularını incelemek, uygulanan tedaviler, gelişen komplikasyonlar ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir. Bu çalışma ile kliniğimizde tanı konulan ve tedavisi yapılan hastaların tedavi öncesi ve sonrası muayene bulgularının farklılıklarının ortaya konulması hedeflenmektedir. Hastaların tedavi protokollerinin ayrıntılı olarak gösterilmesi ve bu sonuçların diğer çalışmalar ile kıyaslanması da çalışmamızın amaçlarından biridir. Kısa ve uzun dönemde görülen komplikasyonların ve bunların tedavilerinin de ortaya konulması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Etyopatogenez

İmmün ayrıcalıklı bölge terimi 1940' larda Sir Peter Medawar tarafından tanımlandı. Barker ve Billingham 1977' de bu terimi beyin, yumurtalık, testis, hamile uterus, plasenta, göz gibi farklı bölgelerin immün yanıtlardan muaf tutulduğunu ifade etmek için kullanmışlardır. Örneğin, yabancı doku greftlerinin, gözün ön kamarası ve beyin gibi immün ayrıcalıklı bölgelere yerleştirildiklerinde, reddetme olmadan uzun süreli hayatta kalabildikleri gözlemlenmiştir. Patojen aracılı oküler enflamasyon için benzer etkiler tanımlanmıştır ⁶. Oküler immün ayrıcalık, büyük ölçüde, transforme büyüme faktörü- β 2 (TGF- β 2) olarak adlandırılan anti-enflamatuar sitokine dayanmaktadır. Gözün arka segmentinde, TGF- β 2, insan lökosit antijeni (HLA) sınıf II' nin (HLA) IFN-gamma aracılı upregülasyonunu inhibe ederek, retina pigment epitelyal hücrelerinin (RPE) antijen sunan özelliklerini T yardımcı hücreler tarafından değiştirebilir ⁷. Oküler immün ayrıcalıklı bölgenin sürdürülmesi için en belirgin yollardan biri RPE hücrelerinde bulunan FasL ekspresyonunun rolü gibi görünmektedir. FasL, Fas eksprese eden aktive edilmiş lökositlerde "programlanmış hücre ölümü" (apoptozu) uyarır ve bu nedenle oküler enflamasyonu sınırlamada önemli role sahiptir ⁸. Virüs hücre içine girdiğinde viral DNA hücre nükleusuna girerek daha sonra hastalığın seyrini belirleyecek olan bir dizi kaskad başlatır. Kopyalanacak ilk viral genler, diğer viral genlerin ekspresyonunu düzenleyen viral DNA-bağlanma proteinlerini kodlayan erken genlerdir; bunu yeni virüs parçacıklarını oluşturan viral yapısal proteinleri kodlayan geç genler takip eder³. Virüsün enfekte ettiği hücrelerde viral replikasyon, ardışık üç faz aşamasına göre gerçekleşir: hemen erken (IE), erken (E) ve geç (L). IE gen ürünleri enfeksiyondan hemen sonra sentezlenir ve erken genlerin önemli işlemcileridir. Erken faz sırasında, genler, E fazının sonunda meydana gelen viral DNA replikasyonunun kendisi için önemli olan proteinleri kodlar. Geç genler, yalnızca virütik DNA replikasyonunun başlangıcından sonra bolca kopyalanır ve yapısal virion bileşenlerini kodlayanları içerir ⁹. Bu yapısal değişiklikler kemik iliğinde CMV CD34+ myeloidprogenitor hücreleri enfekte eder. Hücrede bulunan spesifik insan hücresel DNA-bağlayıcı protein CMV erken proteinlerini bağlayarak kendi yapısal protein sentezi için gerekli olan enfeksiyöz parçacıkların oluşmasını engeller. Böylece CMV, myeloid hücre nükleusunda kendi replikasyonunu sağlamadan latent olarak kalır ve immün sistem tarafından tanınmaz. Latent olarak enfekte olmuş miyeloidprogenitör hücreleri monositlere bölünür ve farklılaşır. Virüs kemik iliğinden dolaşımdaki monositlere ve daha sonra vücuttaki doku makrofajları ile dendritik hücrelere taşınır ³. Retina, iç ve dış kan-retina bariyeri ile invaziv patojenlerden ve enflamatuar

hücrelerden korunmaktadır. İç kan-retina bariyeri mikrovasküler endotelial hücrelerden, dış kan-retina bariyeri ise RPE hücrelerinden oluşur. Her iki hücre tipi de fonksiyonel sıkı bağlantılar oluşturur. Bu bağlantılar temel moleküllerin seçici taşınmasından ve istenmeyen patojenlerin veya aktive edilmiş lökositlerin uzak tutulmasından sorumludur. Kan-retina bariyerinin, endotel hücrelerinin primer CMV replikasyonundan sonra yapısal olarak bozulduğu ve bunun sonucunda CMV partiküllerin retinal glial hücrelere ulaşmasına neden olduğu öne sürülmüştür. Daha sonra CMV RPE' ye doğru yayılabilir. Glial hücreler, mikrovasküler endotel hücreleri ve RPE CMV' nin hedefindeki ana hücreler olsa da virüs diffuz olarak retinanın tüm katmanlarında nekroza yol açmaktadır¹⁰. Nekroz, hücre şişmesi (tek tek hücrelerden ziyade hücre grupları şeklinde gözlenir) zar hasarı ve hücrel eksudalarla karakterizedir. Genellikle enflamatuar tepkiler oluşturmayan apoptotik hücrelerin aksine, nekroz hücre parçalanmasına ve spesifik olmayan ve / veya spesifik bir immün yanıtın indüklenmesine yol açar. Oftalmoskopik muayenede bu retinit alanları kanamanın eşlik ettiği beyaz kama şekilli lezyon, nokta şekilli granüler lezyonlar ve daha nadir olmak üzere kılıflı damarların eşlik ettiği buzlanmış dal anjiti (frosted branch angitis) lezyonları şeklinde görülür¹¹. Virüs ile enfekte olmuş RPE hücrelerinin doğrudan CMV ile indüklenmiş sitopatik etkiler sonucu ya da virüse yönelik hücrel bağışıklık tarafından imha edilmesi, kan-retina bariyerinin parçalanmasına neden olabilir ancak altta yatan mekanizmalar belirsizdir. Histolojik olarak, CMV retinitinin, düşük mononükleer hücrelere ve nötrofillere sahip kronik enflamasyon ile karakterize olduğu belgelenmiştir. Bununla birlikte Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında retinit özellikleri açısından bazı farklılıklar vardır. Örneğin, HIV enfeksiyonu olmayan hastalar otopside retina dokusunda nötrofil invazyonu göstermezler. Niteliksel granülosit fonksiyon bozukluğu olan bebekler ve organ nakli alıcılarının aksine, AIDS hastalarında granülosit fonksiyonu ve kemotaksi bozukluğu olmadığı gösterilmiştir. Bu aynı zamanda CMV' nin retinit de dahil olmak üzere ortaya çıkan komplikasyonlarının, viral enfeksiyonu kontrol etmesi gereken bağışıklık sisteminin işlevsizliği nedeniyle ortaya çıktığının bir kanıtıdır. Diyabetik sıçanlarda, lökosit özelliklerinde ve diyabetik retinopatideki mikrovasküler yapıda meydana gelen değişikliklerden dolayı lökosit tutulumunda artış görülmüştür. Bunun sonucunda CMV ile son zamanlarda enfekte olmuş lökositlerin retinada sıkışabileceği ve böylece görünürde sistemik immunsupresyon olmamasına rağmen CMV retinitini oluşabileceği tahmin edilmektedir¹². Bu mekanizma, hipertansiyon dahil diğer hiperkoagülasyona sebep olan durumlarda CMV retinitini aktivasyonunda rol oynayabilir. Ayrıca, intravitreal enjekte edilen steroidler, retinada CMV ile latent olarak enfekte olmuş lökositleri aktive edebilir¹³.

2.2. Klinik

Tüm insan herpes virüsleri gibi, CMV de primer enfeksiyonun ardından virüsün yayılmasıyla periyodik olarak yeniden aktif olabilen, yaşam boyu süren bir latent enfeksiyon oluşturur. Çocuklarda ve yetişkinlerde, hem primer CMV enfeksiyonu hem de reaktivasyonlar tipik olarak asemptomatiktir. Sonuç olarak, birçok kişi bu hastalığa yakalandıklarının farkında değildir. Klinik semptomlar genellikle bulunmadığından, bir popülasyondaki enfeksiyon prevalansını tahmin etmenin tek güvenilir yolu laboratuvar testleridir. CMV seropozitifliği, geçirilmiş enfeksiyonun en iyi laboratuvar ölçüsü olarak kabul edilmektedir ¹⁴.

İmmünokompetan CMV enfeksiyonu olan bireylerde hastalık genellikle iyi huylu, asemptomatik bir seyir izler; ancak zaman zaman, bir heterofil negatif mononükleoz sendromu ile ilişkilidir. Her iki durumda da, akut enfeksiyondan sonra birkaç ay ila birkaç yıl boyunca idrarda ve oral salgılarda virüs prezentasyonu olabilir. Bununla birlikte virüse primer maruziyet sonrası gizli bir enfeksiyon oluşturabilir. Virüs genomu hücre içinde var olmaya devam eder fakat geleneksel kültür deneyleriyle tespit edilemez. Primer enfeksiyon her yaştan insanı etkilemektedir. Çocuklarda yetişkinlere oranla daha az semptom veren hastalık yetişkinlerde ateş ile birlikte yaklaşık 1-3 hafta süren lenfositoz ve karaciğer enzim yüksekliği yol açabilmektedir. Primer enfeksiyon sırasında meydana gelen viremi kan yoluyla virüsün kemik iliği de dahil olmak üzere vücudun her bölgesine yayılmasına neden olur. Enfeksiyon insanların yaklaşık % 50-90'ı arasında hayat boyu kalıcı olmaktadır ⁹. İmmünokompetan olan bu hastalarda uzun dönemde kronik CMV enfeksiyonuna bağlı aterosklerotik damar hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalığı, periodontal hastalık ve romatolojik bazı hastalıklar da bildirilmiştir ¹⁵. Nakil alıcıları veya AIDS hastaları gibi immün sistemi baskılanmış hastalarda, CMV özofajit, kolit, ensefalit ve retinit gibi ciddi komplikasyonlara yol açar ⁹.

2.2.1. Konjenital CMV Enfeksiyonu

CMV enfeksiyonunun bebeğe iletimi (vertikal geçiş) üç yoldan gerçekleşir: transplasental, intrapartum ve emzirme yoluyla. Transplasental transmisyon, enfekte bebeklerde konjenital enfeksiyon ve nörolojik sekeller ile sonuçlanabileceği için en önemli yoldur. Natal ve post natal CMV alımı, genellikle erken doğmuş bebekler dışında yenidoğan döneminde sekel bırakıcı hastalık edinimi ile ilişkili değildir. Amerika Birleşik Devletleri'

ndeki (ABD) tüm yenidoğanların yaklaşık yüzde 0,5 ila 1' i her yıl konjenital CMV enfeksiyonu ile doğar ve bu insidans bazı popülasyonlarda yüzde 2,2' ye kadar çıkar ¹⁶. Türkiye'de ise konjenital CMV enfeksiyonu prevalansı %1.91 olarak bulunmuştur ¹⁷. Epidemiyolojik çalışmalar, hamilelik sırasında primer CMV enfeksiyonu olan annelerin fetüslerinin yüzde 30 ila 60' ının virüsün transplasental geçişi ile doğuştan enfekte olduğunu göstermiştir ¹⁶. Bununla birlikte, rubella ve toksoplazma gibi diğer konjenital enfeksiyonlardan farklı olarak, hamilelikten önce CMV (-) seroimmün olan kadınlarda, çok daha düşük bir sıklıkla da olsa CMV' nin intrauterin geçişi ortaya çıkabilir. Doğumsal CMV enfeksiyon oranları, seroprevalansı yüksek popülasyonlarda daha yüksek olma eğilimindedir ¹⁸. Konjenital CMV enfeksiyonu ile ilgili maternal immün durumla ilgili daha önceki yıllarda çıkan yayınlar, yalnızca primer maternal CMV enfeksiyonunun ardından oluşan konjenital enfeksiyonun önemli nörogelişimsel sekeller ile sonuçlandığını bildirmiştir ¹⁹. Bununla birlikte, son veriler gebelikten önce CMV (-) seroimmün olan annelerden doğan natal ya da postnatal enfekte bebeklerin de yenidoğan hastalığı ve advers nörogelişimsel sorun riski taşıdığını göstermektedir ²⁰. Sitomegalovirus ile konjenital enfeksiyon, sensorinöral işitme kaybının ve nörolojik bozuklukların önemli bir nedenidir. Primer maternal enfeksiyonun sonucu olarak enfekte olan fetüsün kalıcı hasara uğraması muhtemeldir ²¹. Her yıl konjenital CMV enfeksiyonu ile doğan 40.000 çocuktan yaklaşık % 10- 15' i klinik anormallikler sergiler ve bu nedenle semptomatik konjenital enfeksiyon olarak sınıflandırmada yerlerini alırlar. Enfeksiyon özellikle retiküloendotelial ve merkezi sinir sistemini tutan çoklu organ hasarına sebep olur. En sık gözlenen fiziksel bulgular peteşi, sarılık ve hepatosplenomegalidir. Yine bununla birlikte hastaların önemli bir bölümünde nörolojik anormalliklere eşlik eden mikrosefali ve letarji gibi semptomlar yer almaktadır. Bu çocuklarda laboratuvar bulguları, hepatobiliyer ve retiküloendotelial sistemlerin tutulumunu yansıtır. Ayrıca semptomatik yenidoğanların yarısından fazlasında konjuge hiperbilirubinemi, trombositopeni ve hepatik transaminaz yükseklikleri görülmektedir ²². Semptomatik doğuştan CMV enfeksiyonu olan çocuklarda mikrosefali, koriyoretinit, doğumda veya erken bebeklik döneminde bilgisayarlı tomografide saptanan diğer kranial anormallikler bulunması kötü prognoza işaret etmektedir ²³. Konjenital CMV enfeksiyonu ile doğan çoğu bebek, yaklaşık % 90 doğumda klinik anormallikler göstermez ve bunlar asemptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olarak adlandırılır. Genel olarak, bu asemptomatik çocuklar semptomatik konjenital enfeksiyonu olan çocuklardan daha iyi prognoza sahiptir. Bununla birlikte, asemptomatik çocuklarda yaklaşık % 10 oranında sensorinöral işitme kaybı gelişir. Bu insidans, genel popülasyonda % 0,1 ila 0, 4 oranındaki işitme kaybı insidansından çok daha yüksektir ²⁴. Diğer nörolojik komplikasyonlar da

asemptomik konjenital CMV enfeksiyonunda, semptomatik enfeksiyona oranla çok daha düşük bir sıklıkta görülmektedir. Aseptomatik enfeksiyonlu doğan çocukların yaklaşık % 5' inde mikrosefali ve nöromuskuler defekt gelişir ve yaklaşık % 2' sinde koriyoretinit görülür ²⁵. Semptomatik CMV enfeksiyonu olan hastaların ise % 5-30' unda koriyoretinit görülmektedir ²⁶. Tipik olarak koriyoretinitin genellikle yenidoğan döneminde bulunmadığı takdirde daha sonra gelişeceği beklenmese de doğumdan sonra koriyoretinit görülen vakalar da bildirilmiştir ²⁷. Viral enfeksiyonun immun sistemi baskılanmış çocuklarda yaptığı koriyoretinite tipik hemorajik komponent eşlik etmektedir. Ancak aktif CMV retiniti olan konjenital olgularda retinite eşlik eden hemoraji genellikle beklenen bir bulgu değildir. Bununla ilgili literatürde hemorajinin de eşlik ettiği bildirilen farklı vaka serileri de mevcuttur ²². Zamanla bu tam kalınlıkta retinit alanları, onu çevreleyen hiperpigmentasyon ile birlikte atrofik koriyoretinal skarlara dönüşür. Nadir olarak bu atrofik alanların yaygın intraretinal kalsifikasyon ile birlikte görüldüğü hastalar da bildirilmiştir ²⁸. Aseptomatik olan hastalarda da makula ve periferde geçirilmiş koriyoretinitlere bağlı atrofik alanlar görülebilmektedir. Koriyoretinit ile birlikte optik atrofi daha önce konjenital CMV hastalarında bildirilmiştir ve görme azlığının semptomatik hastalarda daha şiddetli olduğu bilinmektedir. Kortikal görme bozukluğu ile birlikte seyreden optik atrofi, bilateral ciddi görme bozukluğunun en yaygın nedenleridir. Kortikal görme bozukluğunun nedeni bilinmemektedir, ancak ilk trimesterde erken dönemde merkezi sinir sisteminin, optik sinirlerin veya her ikisinin virüs tarafından doğrudan enfeksiyonu ile ilgili olduğu iddia edilmekte olup bu konuyla ilgili kanıtlar yetersizdir ²⁹. Konjenital CMV enfeksiyonu ile ilişkili diğer oftalmolojik anormallikler bildirilmiştir. Bunlar arasında strabismus, lökokori, anoftalmi, Peter's anomali gibi çeşitli hastalıklar mevcuttur ³⁰. Genel yenidoğan popülasyonunda konjenital CMV enfeksiyonunun yüksek prevalansı nedeniyle, oftalmolojik malformasyonlarla ilişkisinin tam olarak belirlenmesi çok güçtür. Bu nedenle, ciddi oküler malformasyonlu çocuklarda CMV enfeksiyonu araştırması yapmak, konjenital CMV enfeksiyonu ile tutarlı sistemik bulgular ve semptomlar aynı anda mevcut olmadıkça gerekli değildir ²⁹.

2.2.2. Edinsel CMV Enfeksiyonu

CMV retiniti, virüse karşı primer T hücre yanıtı üretemeyen hastalarda (solid organ nakli veya allojenik kemik iliği nakli sırasında) veya CMV taşıyıcısı olan ancak daha önce CMV' ye özgü ve etkili T hücre yanıtı olan hastalarda, AIDS veya immun sistemi baskılayıcı

tedavi (malign hastalık için kemoterapi dahil) nedeniyle bu yanıtın azalması sonucu görülür ³. CMV retinitinin üç klinik formu vardır. Klasik form (pizza dilimi retinopatisi veya ketçaplı süzme peynir görüntüsü) çoğunlukla arka retinada gelişen kanamalı ve birleşme eğiliminde olan retina nekrozu ile karakterizedir. Bu lezyonların ilerleyen kenarı genellikle çok keskindir ve bitişik olarak yayılır. Tipik olarak, birkaç hafta boyunca tedavi edilmeyen lezyonlar, sonuçta ortaya çıkan retinal gliosis ve pigment epitel atrofi ile tam kalınlıkta retina nekrozuna ilerler. Hastalar genellikle görme alanı kaybına bağlı skotom ve/veya görme keskinliği kaybı yaşarlar. Buna karşılık, ikinci form olan indolent form periferik retinada, genellikle az kanama olan veya hiç olmayan, granüler lezyon şeklinde görülmektedir. Hastalar uçuşma ve ışık çakması fark edebilir veya asemptomatik olabilir ³¹. Aktif CMV retinitli hastaların yaklaşık % 15' i asemptomatik olduğundan, CD4+ sayıları 50 hücre/ μ l' den az olan hastalarda üç aylık aralıklarla dilate indirekt oftalmoskopi ile rutin tarama önerilmiştir ³². Sık görülmeyen üçüncü klinik form buzlanmış dal anjiti şeklindedir. Bu formda retinal damarların retinit odağından uzak bir alanda karakteristik damar kılıflanması görülmektedir ³³. Optik nöropati, tüm CMV vakalarının % 4'ünde görülür ve prognozu kötüdür. Sıklıkla konvansiyonel antiretroviral tedaviye rağmen vizyonun ışık hissi kaybına düşmesine neden olur. Hastaların yarısından fazlasında (%54) CMV retinitisi asemptomatiktir ve bu vakalara detaylı fundus muayenesi ile tanı konulmaktadır ³⁴. Retinit sınır opaklığı, sınır sadece soluksa ve altta yatan koroidi gizlememişse veya yalnızca uydu lezyonlardan oluşuyorsa, ılımlı (+1); daha yoğun retina beyazlaması ile birlikte izole segmentlerin koroidi kısmen gizlediğinde, orta (+2); yine altta yatan koroidin kısmen gizlenmiş olduğu ve retinal beyazlaşma görülen alanların birleşme eğilimi gösterdiğinde ciddi (+3); eğer opaklık çok yoğun ve alttaki koroid dokusunun görülmesini engelliyorsa şiddetli (+4) olarak sınıflandırılmaktadır. İntralezyonal kanamalar ise birkaç dağınık nokta şeklinde kanamalar varsa minimum; altta kalan yapıları engellemeyen çok sayıda olan yoğun kan lekeleri için, ılımlı; altta yatan yapıları gizleyen yoğun, birleşmiş, koyu kırmızı kan lekeleri için ise belirgin tanımlaması kullanılmaktadır ³⁵. Hastalığın klinik sınıflaması subjektif kriterlere dayanmaktadır ve bununla ilgili ortak bir görüş yoktur. Bazı çalışmalarda CMV retinitinin klinik sınıflaması, yeni retina lezyonları olup olmadığına, önceden var olan lezyonların genişlemesine ve lezyon sınırlarının görünümündeki değişime göre deneyimli oftalmologlar tarafından değerlendirilmiştir. Buna göre 0; hastalık yok, 1; stabil, 2; yangı ve 3; aktif olarak kabul edilir. Remisyon durumu retinit sınıf 1 olarak tanımlanmıştır. CMV retinitinin nüksü, sınıf 1'den, sınıf 2 veya 3'e (yanan veya aktif retinit) ilerleyen klinik spektrumdan oluşmaktadır ³⁶.

Klasik olarak CMV retinitisi AIDS ile ilişkilendirilmiştir. CMV retinitisi AIDS olan hastalarda en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur ³⁷. Modern kombinasyonlu Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) öncesinde, AIDS'li bir hastanın yaşam boyu CMV retinit riski % 30 olarak tahmin edilmekteydi ³⁸. HAART' ın 1990' ların ortalarındaki ortaya çıkışı, ABD'nde CMV retinitisi insidansında > % 90' lık bir azalma sağlamıştır ³⁹. Bu tedavi ile HIV Ribonükleik Asit (RNA) (HIV viral yükünü gösteren parametre) plazma seviyeleri baskılanabilir ve CD4+ T lenfosit hücrelerinde artış ile kendini gösteren immun iyileşme meydana gelebilir. İmmun sistemin iyileşmesi, hastanın kronik baskılayıcı antimikrobiyal/ antiviral tedavi (ikincil profilaksi veya "bakım" tedavisi) almadan da fırsatçı enfeksiyonları kontrol etmesini sağlamaktadır ⁴⁰. Akiz immun yetmezlik sendromu olan hastalarda CMV retinitisi gelişme riski CD4 lenfosit sayısı ile korele bulunmuştur. CD4 lenfosit T helper hücrelerdir ve immun sistemin bir ölçütü olarak kullanılmaktadır ⁴¹. Akiz immun yetmezlik sendromu olan hastalarda primer olarak CD4 lenfosit sayısı 50' nin altına indiğinde retinit riskinin arttığı bilinmektedir. Bu bağlamda yapılan çalışmada CD4 lenfosit sayısı 50-99 arasında ise 6.4 kat; 50' nin altında ise 136 kat CMV retinitisi gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir ³⁹. Hastaların büyük çoğunluğunda spesifik tedavi öncesi CMV yükü ile retinit progresyonu arasında yüksek bir korelasyon olmasına rağmen bazı raporlar, bazı durumlarda HAART ile immun aktivitenin restorasyonunun retinit gelişimi ile birlikte üveit, kistoid maküler ödem, vitritis ve papillit dahil olmak üzere diğer göz içi enflamatuvar hastalıklar ilişkili olabileceğini göstermiştir ⁴². CMV retinitisi tipik olarak periferik retinada başlar ve günde ortalama 24 mikron hızla santrifugal tipte arka kutuba doğru ilerler. Makula veya optik siniri (zon 1' i tutan hastalık) belirgin görme azlığına neden olur ³⁵. Vizyon kaybının diğer sebepleri arasında retina dekolmanı, katarakt ve epiretinal membran gelişimi gösterilmektedir ⁴³.

Anti retroviral tedavi öncesinde AIDS hastalarının yaklaşık olarak %40'ında görülen hastalık ilaç tedavisinin ilerlemesi ve modern immunsupresif tedavilerin yaygınlaşmasıyla AIDS hastalığı haricinde görülme sıklığında artış görülmektedir ^{44,45}. Non- HIV olarak tanımlanan bu grup hastalıklar içerisinde kemik iliği transplantasyonu, lenfoma, lösemi, romatoid artrit, multiple skleroz, Wegener granulomatozis, Behçet hastalığı, diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon gibi hastalıklar mevcuttur. Son yapılan bir çalışmada çoğunluğunu vaka sunumu veya retrospektif vaka serilerinin oluşturduğu toplam 170 vaka içinde etyolojide yer alan yaklaşık 45 farklı hastalık gösterilmiştir. Genel olarak bakıldığında bu grup hastalar immun disfonksiyon, immunsupresyon ve lokal immunsupresyon şeklinde üç başlık altında toplanabilir ⁴⁶. İmmundisfonksiyon sebepleri arasında DM, hipertansiyon ve hiperkoagülasyon

gibi faktörler sıralanabilir. Fakat daha önce CMV maruziyeti olan ve diyabet olan hastalar, hem sistemik hem de bazı durumlarda intravitreal steroidlerle tedavi edildiklerinde lokal olarak CMV retiniti riski altında olduklarından bu durum etyoloji konusunda farklılık oluşturuyor gibi görünmektedir. Bu birliktelik, daha önce CMV retiniti gelişen immunokompetan hastaların% 50' sinde gösterilmiştir ⁴⁷. Kanıtlar yaşlıların, ilişkili ko-morbiditelerde, birkaç belirgin ek risk faktörü ile birlikte CMV retiniti için risk altında olan büyük bir popülasyonu oluşturduğunu göstermektedir ⁴⁸. Son yıllarda immunsupresyona neden olan durumlar içerisinde sistemik immunsupresyon tedavisi alan ya da hematopoetik kök hücre nakli olmuş hastalarda CMV retiniti oranında artış görülmektedir ⁴⁹. Bu grup hastalarda CMV retinit gelişimi açısından risk faktörleri arasında genellikle bağışıklık durumu ile ilgili faktörler ile birlikte pik CMV DNA seviyesi dahil viral yükler ve viremi süresi gösterilmektedir ⁵⁰. Solid organ nakli ve kök hücre nakli yapılan hastalarda CMV retiniti, özellikle transplantasyon sonrası nispeten erken bir dönemde, multi organ invaziv bir CMV hastalığının bir bileşeni olabilir. Toplu olarak, bu gözlemler transplant sonrası CMV retiniti ile ilişkili karmaşık klinik seyri ve ciddi morbiditeyi gösterebilmektedir ⁵¹. Solid organ nakli alıcıları arasında CMV enfeksiyonlarının gelişmesi açısından en büyük risk, CMV pozitif donörlerden organ alan CMV negatif bireylerdedir. Bu hastalar CMV enfeksiyonuna cevap vermek için gerekli primer T hücrelerine sahip değildir ve greft reddini tedavi etmek veya önlemek için sıklıkla yaşam boyu immun sistemin baskılanması gerekmektedir. Bu sebepten dolayı, bu hastalar CMV enfeksiyonuna bağışıklık tepkisi gösterememektedir ve organ nakli sonrası CMV profilaksisi gerektirmektedir. Bu ortamda, aktif CMV retiniti genellikle profilaksi durdurulduktan sonra, nakil sonrası ortalama 9 ayda ortaya çıkar ve sıklıkla bilateralidir. Allojenik kemik iliği naklinde, sitotoksik kemoterapi, lösemi ve lenfomada görülen anormal çoğalan hücreleri yok eder. Ancak alıcının bağışıklık sistemini de ortadan kaldırır; tedavi amaçlı olarak T hücrelerini içeren donör kemik iliğinin hastaya infüzyonu sonucunda Greft Versus Host Disease' i (GVHD) önlemek için terapötik immunosüpresyon gerekmektedir. CMV retinit riski, T hücreleri daha önce CMV ile karşılaşmamış olan CMV negatif bir donörden kemik iliği alan CMV pozitif hastalarda en fazladır ve nakil sonrası ortalama 8 ayda (3-12 ay arasında) görülmektedir. Özellikle nakil sonrası ilk 3 ayda daha önce CMV viremisi olan ve ayrıca daha yoğun immunosüpresif gerektiren kronik GVHD' si olan donör negatif (-) alıcı pozitif durumlarda görülür ³. Diğer bir grup olan lokal immunsupresyona bağlı retinit olguları hemen her zaman tek taraflı görülmektedir. Buna neden olan ilaçların başında da intravitreal olarak enjekte edilen triamsinolon gelmektedir ^{52,53}. Bu ilaç 4 mg ile 20 mg dozları arasında kullanılmaktadır ve doz arttıkça ilacın göz içerisinde kalma zamanı uzamaktadır. Sonuç olarak da latent olarak kalan

virüsün aktif hale geçme riski artmaktadır ⁵⁴. Literatürde fluosinolon asetonid implantı ⁴⁷, topikal %0,05 siklosporin damlası ⁵⁵, intravitreal deksatmetazon implantasyon sonrası ⁵⁶ ve intravitreal bevacizumab enjeksiyon sonrası ⁵⁷ bildirilen vakalar da mevcuttur.

Karşılaştırılmalı olarak bakıldığında HIV ile ilişkili tipik CMV retinitinde, enflamatuar vasküler tutulum genellikle retinit alanlarında tıkaçıcı olmayan venöz kılflanma ile sınırlıdır. Uveal doku ve vitre enflamasyonu, özellikle retinitin boyutuyla ilişkili olarak, genellikle hafiftir. HIV ile ilişkili olmayan CMV retinitisi ise farklı bir klinik seyir göstermektedir. Her ne kadar karakteristik granüler retinitisi mevcut olsa da retinitten uzak alanları içeren panretinal tıkaçıcı vaskülit en belirgin muayene bulgusu olarak göze çarpmaktadır. Ek olarak, sınırlı retinit derecesi ile karşılaştırıldığında intraoküler inflamasyon nispeten şiddetlidir ⁵⁸.

2.3.Komplikasyonlar

CMV retinitine sekonder komplikasyonlar içinde en önemlisi retina dekolmanıdır. Retina dekolmanı, CMV retinitinde önemli bir görme kaybı nedenidir ve HAART öncesi dönemde yılda %33'lük bir insidansa yaklaşmaktaydı. Fakat HAART tedavisi, bu insidansı %1-8 oranına kadar düşürmüştür. Buna rağmen yine de retina dekolmanı, CMV retinitli hastalarda önemli bir görme kaybı nedeni olmaya devam etmektedir ⁵⁹. Retina dekolmanı ortaya çıktığında, sonuçlar hem HAART öncesi hem de HAART sonrası dönemdeki hastalar arasında benzerdir. Tipik olarak bu tip dekolmanlar regmatojendir ve nekrotik retinadaki kopmalardan kaynaklanır. Bu ayrılımlar, aktif veya atrofik retinit alanlarında bulunan bozulmuş retina alanlarından kaynaklanmaktadır. Risk faktörleri arasında geniş retinit alanı, bilateral hastalık ve vitre bazı yakınında ortaya çıkan aktif retinit bulunmaktadır. Periferik retinanın %25'ini içeren retinitin görüldüğü gözde, % 10 periferik retinanın dahil olduğu bir göze göre 5 kat daha fazla retina dekolmanı riski mevcuttur⁶⁰. Immun düzelme üveiti Immun Recovery Uveitis (IRU)] de görmeyi tehdit edici potansiyele sahip bir başka komplikasyondur. Hematopoetik kök hücre nakli olmuş hastalarda immun sistem yeniden aktifleşmeye başladığında ve AIDS hastalarında HAART tedavisi başlangıcında görülmektedir. Bu hastalarda immun sistemin aşırı cevabı sonucunda CD4+ T hücrelerinin 50/ ml seviyesinin üstüne çıkmasıyla ön üveit, vitritis, makular ödem ve epiretinal membran gelişmektedir ⁶¹. En önemli risk faktörleri arka kutbu veya geniş retina alanlarını etkileyen CMV retinitisi bulunmasıdır. İntravitreal sidofovir kullanımı (ancak sistemik sidofovir değil) ayrıca IRU' nun gelişimi ile de ilişkilidir ⁶².

2.4. Tanı-Laboratuvar

Hastanın anamnezi alındıktan sonra göz muayene bulguları en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biomikroskopik bulgular ve retina muayenesi şeklinde not edilmektedir. Retinal tutulum oranı %25' den az, %25 ile % 50 arası ve %50' nin üzeri olmak üzere üç kategori şeklinde ayrılmıştır. Bununla birlikte lezyonun tamamının retinadaki lokasyonu da belirtilmektedir. Bu amaçla kullanılan bölgeler üç zona ayrılmaktadır. Zon 1; foveayı merkez alacak şekilde 3000 mikron çaplı olan alanı ya da başka bir ifadeyle optik disk merkezli 1500 mikron çaplı alanı kapsamaktadır. Yaklaşık olarak bu temporal damar arkı içinde kalan alandır. Zon 2; zon 1' den başlayıp vorteks venlerinin ampullasına, yani klinik olarak ekvator hizasına kadar olan alana karşılık gelmektedir. Zon 3 ise zon 2' den ora serrataya kadar olan alanı oluşturmaktadır ⁶³. Tanı için genellikle fundus muayenesi ve fundus fotoğrafı ile görüntüleme yeterli olmaktadır. Ancak bazı tanı konulamayan ve arada kalınan durumlarda humor aköz ve/veya vitreus örneği alınması gerekmektedir. Bu bölgelerden alınan örneklerden polimeraz zincir reaksiyonu Polymerase Chain Reaction (PCR) çalışılarak tanı konulabilir. Bu yöntem ile yüksek duyarlılık ve özgüllükte aktif ve inaktif CMV retinitini ayırt edilebilmektedir. Oküler numunelerin PCR-bazlı analizi, retinitin geçiş aşamaları sırasında (yani, erken reaktivasyon sırasında veya iyileşme sırasında) aktif CMV retinitini yansıtmayabilir. Bu durumlarda, “düşük dereceli” CMV retinitini, PCR ile saptanması için oküler sıvılara yeterli CMV DNA salınımı olmadığından testte düşük CMV DNA sayısı saptanabilir. Oküler örneklerden PCR çalışılabildiği gibi kan ve idrardan CMV kültürü ile plazmadan PCR örneği de kullanılmaktadır ⁶⁴. Ancak bu yöntemler retinit saptanmasında ve özellikle de antiviral tedavi almamış hastalarda oküler örneklerden çalışılan PCR kadar hassas değildir ve genellikle antiviral tedavi alan hastaların sistemik yanıtının izlenmesinde kullanılır ⁶⁵. Tanı PCR amplifikasyonu ile doğrulanabilir. Humor aközden alınan örneklerden çalışılan PCR testinde duyarlılık oranı %100'e yakın bir oranda doğrulanabilmektedir. Yapılan bir çalışmada humor aközde bulunan CMV miktarının vitreustakine kıyasla on kat düşük olduğu ve humor aközdeki viral yükün aktif CMV retinitini ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir ⁶⁴.

2.5. Tedavi

1980'li yılların erken dönemlerinde AIDS epidemisi ile birlikte artan CMV retinitini veya sistemik sekonder enfeksiyonlar için etkili bir tedavi yoktu. CMV retinitini tanısı aynı zamanda yüksek oküler morbidite ve yüksek mortaliteye işaret etmekteydi. Bu kasvetli görünüm, takip

eden yıllar boyunca, sistemik ve intraoküler kullanım için etkili antiviral ajanların ortaya çıkmasıyla ve ayrıca HAART protokolünün ortaya çıkmasıyla immun sistemin yeniden aktif hale gelmesinin sağlanması sonucu dramatik biçimde değişti⁶⁶. Gansiklovir, 1984 yılında CMV enfeksiyonunun tedavisi için geliştirilen ve etkinliği gösterilen ilk ilaç oldu¹¹. Bunun akabinde 1989 yılında Food and Drug Administration (FDA) onayı alan gansikloviri takiben foscarnet (1991), siddofvir (1996), ve fomivirsen (1998) FDA tarafından onaylandı. CMV retinit tedavisine olan talebin azalması ile birlikte, 2004’de fomivirsen üretimi durduruldu. Bu sayılan ilaçların tamamı intravenöz yolla uygulanmaktaydı. Oral bir gansiklovir formu 1994’te onaylandı. Ancak düşük biyoyararlanım nedeniyle daha az etkiliydi. Daha yakın zamanlarda 2001 yılında, bir ön ilaç olan valgansiklovir, oral kullanım için uygun hale geldi. Valgansiklovir ile indüksiyon tedavisinde ulaşılabilen kandaki ilaç seviyesi, intravenöz gansiklovir tedavisi ile ulaşılabilen kandaki ilaç seviyesi ile karşılaştırılabilir hale gelmiştir. Bu ilaçların hepsi CMV’yi etkisiz hale getirir, fakat hiçbirisi gözdeki virüsü ortadan kaldırmaz; bu nedenle, ciddi bir şekilde immun yetmezliği olan hastalar için tedaviye süresiz devam edilmelidir.

Bu ilaçlar aynı zamanda sistemik yan etkiler nedeniyle gerek görüldüğünde çeşitli dozlarda intravitreal olarak da yapılabilir. İntravitreal gansiklovir implantı da bu amaçla 1995 yılında piyasaya çıkmış fakat azalan talep nedeniyle 2013 yılında kaldırılmıştır.

CMV retinit gelişimi; yeni retinal lezyonların gelişmesi, var olan lezyonların genişlemesi ve lezyon sınırındaki beyazlığın değişmesi şeklinde olmak üzere üç yolla gerçekleşmektedir. Bazı lezyonların ara yüzünde homojen, yoğun, opak, retinit bölgeleri ve normal retina dokusu arasında küçük beyaz leke grupları olabilir. Bu lekeler erken hastalık bölgeleri olarak kabul edilir ve bir lezyonun sınırının bu beyaz lekelerin dışında olduğu ve etrafını da kapsadığı düşünülür. Progresyon kararı lezyonun görünümüne göre değil retinal beyazlaşmadan bağımsız olarak lezyon sınırının gelişimine göre verilir. Sınırdaki alanın beyazlaşması viral aktivite göstergesi olarak kabul edilir.

Standart tedavi rejimini tedavinin etkisi ve ilaç toksisitesi arasındaki denge oluşturmaktadır. Valgansiklovir ve gansiklovirin primer kemik iliği supresyonu, foscarnet ve siddofvirin renal toksisite yan etkileri vardır. Hastalığı kontrol altına almak için iki ila üç haftalık yüksek doz indüksiyon tedavisi uygulanır, ardından bu kontrolü sürdürmek için sürekli, düşük doz idame tedavisi uygulanır. Bazı klinisyenler başlangıçtaki yükleme dozunun süresinin uzatılmasının hastalığın inaktive olmasında etkili olduğu görüşünü savunmaktadır⁶⁷. Sistemik tedavinin yanı sıra gansiklovir ve foscarnet göz içine doğrudan enjekte edilebilmektedir. Bu

şekilde yüksek dozda antiviral ilaç göz içine ulaşabilmektedir. Ancak bu tedavi kronik rutin tedavide pratik değillerdir. Bu amaçla geliştirilmiş olan gansiklovir implantı (Vitraserit; Bausch&Lomb, Inc, San Dimas, Kaliforniya, ABD) 1996 yılında piyasaya çıkmıştır. İmplant, pars plana içine yerleştirilmekte olup 8 ay boyunca görece daha yüksek dozlarda ilacın vitreusa geçmesini sağlamaktadır. Gansiklovir implantları ile tedavi, intravenöz gansiklovir tedavisine kıyasla, ilk ilerlemeye önemli ölçüde daha fazla etki etmektedir. Hastalar muhtemelen vitreus bazının bozulması nedeniyle implantasyon prosedüründen hemen sonraki dönemde retina dekolmanı riski altındadır, ancak artan risk, sonuçta artmış hastalık aktivitesinin daha iyi kontrolü sonucu azalan retina dekolmanı riski nedeniyle dengelenir. Bu nedenle, rapor edilen çalışmaların çoğunda, genel retina dekolmanı riski, gansiklovir implantlı hastalarda, sadece IV gansiklovir ile tedavi edilen hastalara göre yüksek değildi ⁶⁸. Lokal tedavinin diğer dezavantajları, CMV enfeksiyonunun göz dışı bulgularının tedavi edilememesi ve tutulum olmayan gözde koruma sağlamamasıdır. CMV retinitinin zaman içinde yeniden aktif hale gelmesi ve kontrol altına alınmasını daha da zorlaştıran birkaç potansiyel sebep vardır. Bunlar, immunsupresyonun derinleşmesi, yetersiz göz içi ilaç seviyeleri ve ilaç direncidir.

Her ne kadar ilk tedavi HAART öncesi dönemde oldukça standart hale getirilmiş olsa da, başka bir ilaca geçmek veya intravenöz gansiklovir ve foscarnetin kombine kullanımı seçenekler arasındadır. Bununla birlikte sistemik ilaç tedavisinin intravitreal gansiklovir ve/veya foscarnet enjeksiyonları ile kombine kullanımı da tercih edilen tedavi şekilleri arasındadır. CMV retiniti tedavisinde en iyi tedavi veya en iyi ilaç yoktur. Tedavide kullanılacak ajan, lezyonun yeri ve yayılımı, hastanın medikal durumu (lökosit sayısı, böbrek hastalığı, başka ilaç kullanımı ve potansiyel toksisite açısından değerlendirilmesi vb.) ve yaşam tarzı gibi faktörler göz önünde bulundurularak seçilmektedir ⁶⁸.

3. METOT

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilimdalı Uvea departmanına 2009 ile 2019 yılları arasında başvuran ve CMV retinit tanısı almış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. CMV retinit tanısı konulan fakat 3 ay içerisinde primer hastalığına bağlı komplikasyonlar sonucu ex olan, hastanemizde takip süresi 3 aydan az olan, tedavisine başka merkezde devam etmek isteyen hastaların ilk vizitinde; hastaneye başvuru şikayetleri, genel durumları, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, kullandıkları topikal ya da sistemik ilaçlar, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri not edildi. Daha sonra Haag-Streit BM900 yarıklı lamba mikroskobu ile yapılan biyomikroskopik muayene ile ön segment bulguları ve Haag-Streit AT900 Goldmann Aplanasyon Tonometresi ile ölçülen göz içi basınç düzeyleri milimetre-civa (mmHg) birimi şeklinde kayıt altına alındı. Ön segment değerlendirmesi üveit terminolojisi çalışma grubunun standardizasyon kriterlerine göre yapıldı ⁶⁹. Bu kriterler doğrultusunda ön kamarada 1 milimetre eninde ve 1 milimetre boyunda yarıklı lamba ışığında bakılan alanda 1-5 arası hücre varlığında +0,5, 6-15 hücre varlığında +1, 16-25 hücre varlığında +2, 26-50 hücre varlığında +3, 50 ve daha üzeri hücre varlığında +4 reaksiyon not edildi. Vitreus bulanıklık skorlamasında ise +1; optik disk ve retinal damarların seçilebildiği, +2; sadece retinal damarların hayali seçilebildiği, +3; optik diskin hayali seçilip sınırlarının kaybolduğu, +4; optik diskin tamamen seçilemediği durumlarda kullanılmıştır. Her hastaya ilk vizitten itibaren tüm takiplerinde KOWA FC-2000 veya KOWA FM-700 (Tokyo, Japonya) Laser Flare Fotometri cihazı ile ön kamara bulanıklık (flare) ölçümü kantitatif olarak yapılmıştır. Fundus muayenesi indirekt oftalmoskop yardımı ile yapılmıştır. Retinit tespit edildiğinde retinitin lokalizasyonu ve retinal tutulum alanının tüm retinaya oranı iki bağımsız göz doktoru tarafından fundus fotoğraflarına bakılarak not edilmiştir. Eğer iki doktor arasında farklılık saptanmış ise iki doktor bir araya gelip tekrar değerlendirme yapıp nihai karar not edilmiştir. Bunun sonucunda retinit alanının yerleşimi zon 1, zon 2 zon 3 olacak şekilde not edilmiştir. Retinal tutulum oranı ise %25' den az, %25 ile % 50 arası ve %50' nin üzeri olmak üzere üç kategori şeklinde ayrılmıştır. Bununla beraber optik disk ve makula tutulumu, hemoraji varlığı gibi muayene bulguları da not edildi. Hastaların hepsine makula volum Optical coherence tomography (OCT Spectralis, Heidelberg Engineering, Almanya) ve Zeiss F450 Plus (Zeiss, Almanya) Cihazı ile fundus fotoğrafı çekilmiştir. İlk muayene sonrası takiplerde de hastalara, objektif belgelendirme ve

karşılaştırma amacıyla fundus fotoğrafı çekilip hastalığın seyri izlenmiştir. Hastalar aktif retinit bulguları gerileyene kadar haftada bir takip edildi. Ayrıca takip muayenelerinde hastaların komplikasyon ve IRU gelişimi de not edildi. Komplikasyonlar; optik diskte atrofi, makulada atrofi, makular ödem, glokom, vitre içi hemoraji, retina dekolmanı şeklinde kategorize edilmiştir. Takip sırasında tedavi ile CMV retinitinin gerilediği dönemde ön kamarada artan reaksiyon ve/veya vitritis saptanan, makula ödemi gelişen hastalara IRU tanısı konulmuştur. Hastaların başvuru anında ve son vizitlerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerinin az görme ve körlük şeklinde sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ) uluslararası hastalıkların ve sakatlıkların kategorize edilmesi şemasına göre yapılmıştır ⁷⁰. Bu doğrultuda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/400 ile 20/60 arası olan hastalar az görme, 20/400' den kötü olanlar kör olarak kabul edilmişlerdir. Unilateral az görme ise tek gözde az görme kriterlerine uyan ancak diğer gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/60' tan iyi olduğu duruma karşılık gelmektedir. Unilateral körlükte tek gözde körlük kriterlerinin karşılandığı diğer gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/400' den iyi olduğu duruma karşılık gelmektedir.

3.1. İstatistiksel Analiz

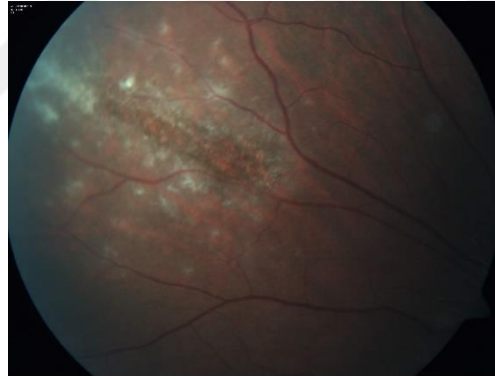
Hastaların ilk muayene, 1. Ay, 3. Ay, 6. Ay, 9. Ay ve 12. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basınç değerleri ve flare ortalamaları alındı. Bu değerler içerisinde normal dağılım göstermeye değerlerden bağımlı gruplar için Wilcoxon testi uygulandı. Bağımsız gruplar için ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Vizyon ile retinal tutulum oranlarının karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Hastalar iki gruba ayrılıp incelendiğinde ise her değer için ayrı ayrı olmak üzere Fisher's exact ve Pearson ki kare testleri uygulanmıştır. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve nüks görülme parametreleri açısından sağkalım istatistiği için ise Kaplan Meier testi kullanıldı. Hastaların son muayenelerinde sahip oldukları en iyi düzeltilmiş görme keskinliğine etki eden faktörleri değerlendirmek amacıyla regresyon analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

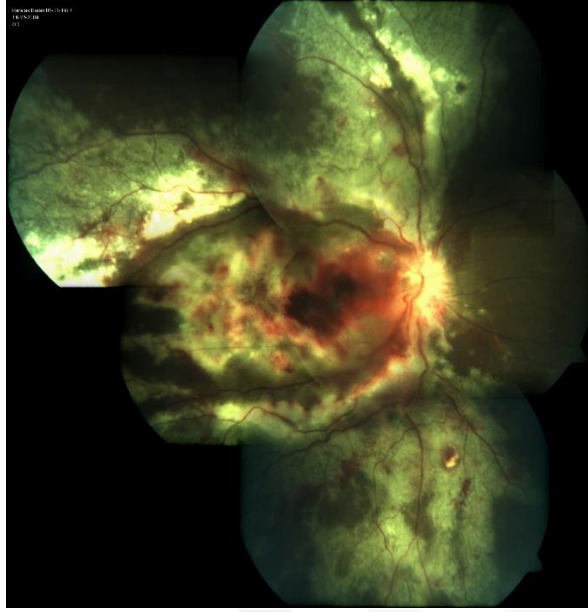
Uvea Departmanımızda 2009 – 2019 yılları arasında 37 hastanın 55 gözüne CMV retiniti tanısı konulmuştur. Bu hastalar arasından dosyalarına ulaşılabilen 33 hastanın 47 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı konulan hastaların 7' sini (% 21,2) kadın hastalar, 26' sını (%78,8) erkek hastalar oluşturmaktadır. Hastaların ortalama yaşı $44,59 \pm 21,50$ ' dir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama takip süresi $16,01 \pm 2,91$ aydır. Hastaların başvuru anında iki temel şikayeti bulunmaktaydı. Bunlar az görme ve bulanık görme idi. Otuz iki hastanın 18'inde (%56,25) az görme, 14 (% 43,75) hastada da bulanık görme şikayeti mevcuttu. Kadın hastaların 4' ünde (%57,15) az görme, 3' ünde (%42,85) bulanık görme şikayeti mevcutken; erkek hastaların 14' ünde (%43,75) az görme, 18 'inde (% 56,25) bulanık görme şikayeti mevcuttu. Sistemik hastalıklar incelendiğinde 8 hastada (%24,2) HIV, 7 hastada Non – Hodgkin Lenfoma, 1 hastada Hodgkin Lenfoma, 3 hastada Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), 1 hastada Akut Myeloid Lösemi (AML), 1 hastada Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), 1 hastada renal transplantasyon sonrası immunsupresyon, 1 hastada karaciğer transplantasyon sonrası immunsupresyon, 1 hastada rabdomyosarkom, 1 hastada DM ve lokal olarak intravitreal triamsinolona bağlı immunsupresyon, 1 hastada Waldenstrom Makroglobulinemisi, 1 hastada spinal kord tümörü, 1 hastada transvers myelit, 2 hastada romatoidartrit, 1 hastada temporal arterit, 1 hastada Wegener Granulomatozu, 1 hastada IL21 reseptör eksikliği mevcuttu. HIV+ olan hastaların tamamı daha önce AIDS tanısı almış olup şikayetleri üzerine departmanımıza yönlendirilen hastalardan oluşmaktadır. Başvuru anında 14 hastada hem sağ hem sol gözde olmak üzere bilateral retinit odağı görüldü. Unilateral tutulum olan 11 hastada sağ göz, 8 hastada sol gözde CMV retiniti saptandı. Hastaların ilk vizitlerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (logMAR) $0,845 \pm 0,142$ idi. Ön segment muayene bulgularında, 9 hastanın 14 gözünde toz Korneal Presipitat (KP), 10 hastanın 13 gözünde granulatöz KP, 2 hastanın 4 gözünde korneada pigment görülürken 11 hastanın 14 gözünde kornea saydam olarak izlendi. Bir hastanın sağ gözünde korneada toz KP görülürken sol göz korneası saydam olarak görüldü. Ön kamara hücre skorlamasına göre hastalar incelendiğinde 8 hastanın 10 gözünde hiç hücre görülmedi. İki hastanın 4 gözünde +0,5 reaksiyon, 2 hastanın 3 gözünde +1 reaksiyon, 7 hastanın 8 gözünde +2, 5 hastanın 7 gözünde +3 reaksiyon, 4 hastanın 5 gözünde de +4 reaksiyon not edildi. Bir hastanın sağ gözünde +3 reaksiyon görülürken sol gözünde +2 reaksiyon saptandı. Bir hastanın sağ gözünde +2 sol gözünde +0,5 reaksiyon izlendi. Bir hastanın sağ gözünde +3 reaksiyon görülürken sol gözünde ön kamara reaksiyonu görülmedi. Bir hastanın sağ gözünde +1 reaksiyon görülürken sol

gözünde ön kamara reaksiyonu saptanmamıştır. Bir hastanın da sağ gözünde +4 reaksiyon görülürken sol gözünde ön kamara reaksiyonu saptanmamıştır. Ortalama göz içi basınç değeri $14,77 \pm 0,89$ mmHg' idi. Laser Flare Fotometri ile ölçülen 34 gözün flare değerleri ortalaması $58,28 \pm 20,74$ ph/ms (median = 24,95) idi. Zon tutulumu açısından hastalar değerlendirildiğinde zon 1 tutulumu 21 hastanın 27 gözünde (% 60), zon 2 tutulumu 25 hastanın 33 gözünde (% 73), zon 3 tutulumu 23 hastanın 27 gözünde (% 60) mevcuttu. Bununla birlikte 13 hastanın 14 gözünde ilk muayenede optik disk tutulumu gözlemlendi. On beş hastanın 15 gözünde zon 1 tutulumu olmasına rağmen optik disk tutulumu gözlenmemiştir.

Hastalarda aynı zamanda retinal tutulum alanının tüm retina alanına oranı da hesaplanmıştır. Buna göre 34 gözde (% 72,3) % 25' in altında (Resim 1), 11 gözde (% 23,4), % 25-50 arasında, 3 gözde (% 4,3) ise % 50'in üzerinde olduğu hesaplanmıştır.(Resim 2) Tanı anında 47 gözün 29'unda (% 61,7) granuler tip retinit, 15'inde (% 31,9) fulminan tip retinit görülmüştür. Bir gözde (% 2,1) granuler tip ve buzlanmış dal anjiti, 2 gözde (% 4,3) fulminan tip ve buzlanmış dal anjiti olmak üzere 3 gözde de mikst tip retinit gözlemlenmiştir.



Resim 1 On numaralı hastanın sol gözüne ait fundus görüntüsünde üst nazalde granuler retinit görülmektedir. Hastanın AML tanısı mevcut olup kemoterapi tedavisi altında CMV retinitisi görülmüştür. retinal tutulum alanı %25' in altında olduğu görülmektedir.



Resim 2 Üç numaralı hastanın sağ gözüne ait fundus görüntüsünde fulminan tipte retinite eşlik eden görülmektedir. Retinal tutulum oranının % 50' nin üzerinde olduğu görülmektedir.

hemorajiler

Vaskülitik tutulum açısından bakıldığında, 47 gözün 13'ünde (% 27,7) herhangi bir arter ya da ven tutulumu görülmemiştir. Yirmi dört gözde (%51,1) sadece arteriolit, 1 gözde (% 2,1) sadece periflebit, 9 gözde (% 19,1) ise hem arteriolit hem periflebit gözlemlenmiştir. Altı hastanın 8 gözünde retinit alanından bağımsız, okluziv vaskülit ve yaygın retinal hemorajiler görüldü. Bu hastaların tümü non-HIV grubunda yer almaktadır. Kırk yedi gözün 13'ünde (%27,7) vitreus bulanıklığı saptanmıştır. Geride kalan 34 gözün (%72,3) vitreusu saydam olarak değerlendirilmiştir. Tanı anında retinal hemoraji varlığına bakıldığında ise 47 gözün 26'sında (% 55,3) retinal hemoraji saptanırken, 21 gözde (%44,7) retinal hemoraji saptanmamıştır. Tüm bu parametrelerin dışında 4 gözde (%8,5) tanı anında eksudatif tipte retina dekolmanı görülmüştür. Bilateral tutulumu olan 14 hastanın 12' sinde her iki gözdeki retinit tipinin aynı olduğu görülmüştür. Diğer 2 hastada ise bir gözde granüler tip retinit saptanırken

diğer gözde fulminan tipte retinit saptandı. Bu hastaların etyolojisi incelendiğinde bir hastanın renal transplantasyon sonrası immunsupresyona bağlı CMV retinit olduğu, diğer hastanın ise HIV enfeksiyonu sonrası CMV retinit olduğu görülmüştür.

İlk muayenede CMV retinit tanısı düşünülen 16 hastadan, parasentez yapılarak humor aköz örneği alınmıştır. Bu hastaların 7' ine real time PCR yapılırken 9' una konvansiyonel PCR yapılmıştır. Real time PCR yapılan hastalarda CMV kopya sayısı, 200 ile 1.500.000 değişen değerlerde saptanmıştır. Bu hastalardan ikisine hem tanı anında hem de tedavi sonrası real time PCR yapılmıştır. İlk hastanın tanı öncesi CMV kopya sayısı 1.500.000 iken tedavi sonrası bu değer 68'e gerilemiştir. Diğer hastanın tanı öncesi CMV kopya sayısı 1.370.000 iken tedavi sonrası bu değer 10'a gerilemiştir. Sadece tedavi sonrası örnek alınan diğer bir hastanın real time PCR sonucu ise 0 bulunmuştur. Konvansiyonel PCR yapılan 9 hastanın tamamında ilk muayene sırasında tanı amaçlı parasentez yapılmış olup tümünde CMV DNA pozitif saptanmıştır.

Hastaların birinci aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması logMAR $0,70 \pm 0,152$ ' tir. On sekiz hastanın 25 gözünde reaksiyon görülmemiştir. Bir hastanın 1 gözünde +0,5, 6hastanın 7 gözünde +1, 1 hastanın her iki gözünde +2, 2 hastanın 2 gözünde +3, 1 hastanın her iki gözünde +4 ön kamara reaksiyonu görülmüştür. Ortalama göz içi basınç $13,05 \pm 0,47$ mmhg bulunmuştur. Flare ölçümü yapılan 24 gözün ortalama flare değeri $25,55 \pm 5,65$ ph/ms'dir. Vitreus hücre skoru 1 hastanın 1 gözünde 0 olarak ölçülmüştür. On altı hastanın 22 gözünde +1, 1 hastanın 1 gözünde +3 reaksiyon görülmüştür. Üçüncü aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması logMAR $0,72 \pm 0,16$ 'dır. On altı hastanın 23 gözünde ön kamarada reaksiyon görülmemiştir. Üç hastanın 4 gözünde +1, 1 hastanın her iki gözünde +2 ön kamara reaksiyonu görülmüştür. Ortalama göz içi basınç $12,44 \pm 0,39$ mmhg bulunmuştur. Flare ölçümü yapılan 19 gözün ortalama flare değeri $26,98 \pm 6,07$ ms/ph (median = 17,20) tir. Vitreusta 1 hastanın 1 gözünde hiç reaksiyon görülmezken 1 hastanın 1 gözünde +0,5, 8 hastanın 10 gözünde +1, 1 hastanın 1 gözünde +2, 1 hastanın 1 gözünde +3, 1 hastanın her iki gözünde +4 reaksiyon görülmüştür. Altıncı aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması $0,72 \pm 0,18$ logMAR (median = 0,30) dur. Bir hastanın 1 gözünde +2 ve başka bir hastanın 1 gözünde +3 ön kamara reaksiyonu görülmüştür. Ortalama göz içi basınç $13,46 \pm 4,06$ mmHg bulunmuştur. Flare ölçümü yapılan 5 gözün ortalama flare değeri $36,00 \pm 1,89$ ph/msdir. Vitreus hücre skoru 4 hastanın 4 gözünde +1, 1 hastanın her iki gözünde +3 bulunmuştur. Dokuzuncu aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması $0,78 \pm 0,22$ logMAR (median = 0,39) dur. Hiçbir hastada ön kamara reaksiyonu görülmemiştir. Ortalama

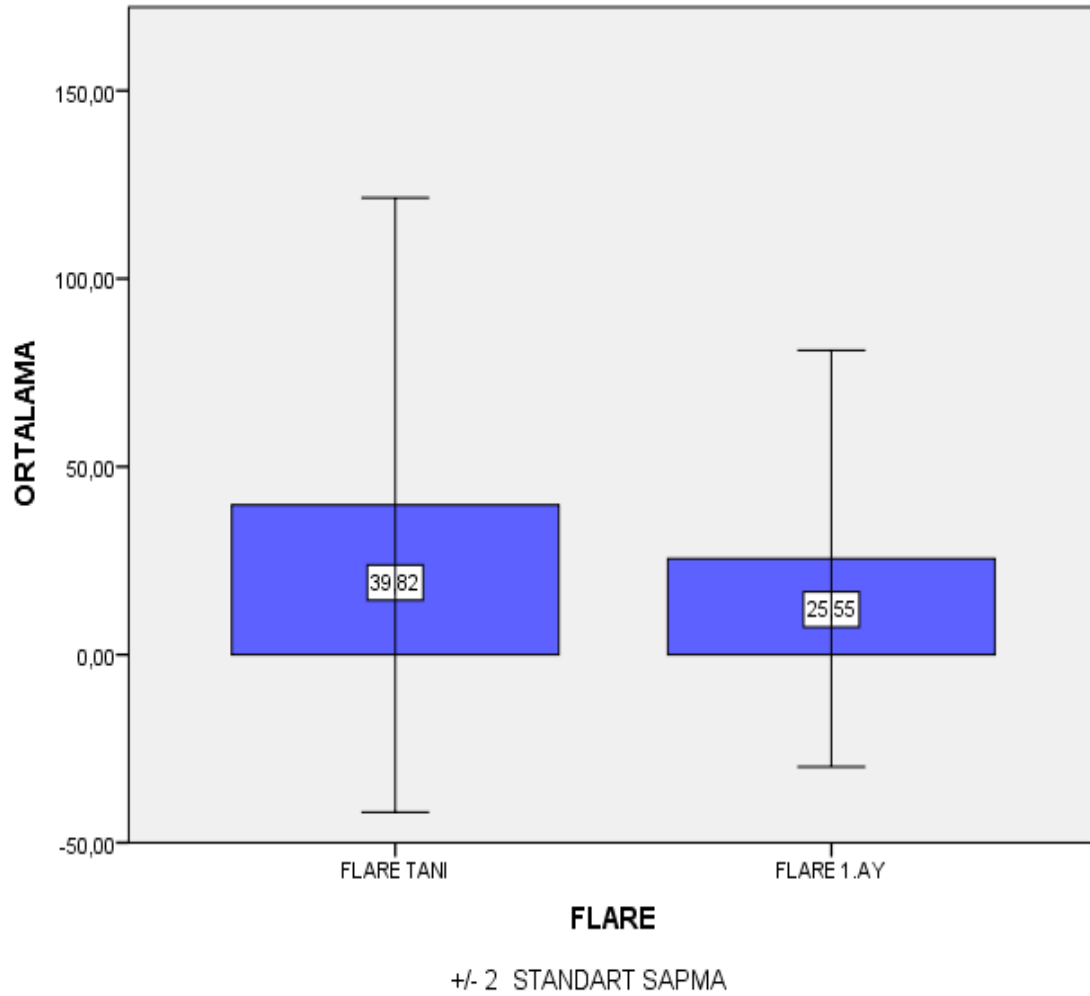
göz içi basınç $12,23 \pm 3,50$ mmhg bulunmuştur. Flare ölçümü yapılan 5 gözün ortalama flare değeri $35,60 \pm 7,82$ ph/ms(median = 32,00)dir. Vitreus hücre skoru 4 hastanın 6 gözünde +1, 1 hastanın her iki gözünde +3 bulunmuştur. On ikinci aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması $0,89 \pm 0,20$ logMAR (median =0,52)' dir. Bir hastanın 1 gözünde +1, 1 hastanın 1 gözünde +3, 1 hastanın her iki gözünde +4 ön kamara reaksiyonu görülmüştür. Ortalama göz içi basınç $13,38 \pm 1,22$ mmhg bulunmuştur. Flare ölçümü yapılan 14 gözün ortalama flare değeri $29,83 \pm 5,14$ ph/msdir. Vitreus hücre skoru 2 hastanın 3 gözünde +1, 1 hastanın 1 gözünde +2, 1 hastanın her iki gözünde +3 bulunmuştur.

Tedavi protokolleri incelendiğinde, intravenöz tedavi alan 31 hastadan 30' unun ortalama tedavi süresi $25,68 \pm 2,75$ gün olarak bulunmuştur. Tedavi almayan 2 hasta ilk muayeneden sonra takiplere gelemeyen hastalardı. Diğer hasta ise HIV tanısı olan ve ilk muayenesinde CMV retinitine bağlı inaktif değişiklikleri olup oral valgansiklovir tedavisi verilen hastaydı. Otuz hastanın tamamına intravenöz gansiklovir tedavisi başlanmıştır. Bu hastaların 27' i (% 90) sadece gansiklovir, 2'sine (% 6,6) gansiklovir ve foscarnet, 1'ine (% 3,4) gansiklovir, foscarnet ve sidofovir tedavisi verilmiştir. IL21 reseptör eksikliği olan hasta ortalamaya dahil edilmemiş olup, bu hasta sistemik olarak 149 gün gansiklovir, 8 gün foscarnet tedavisi almıştır. On yedi hastanın 20 gözüne toplamda 139 olmak üzere ortalama $6,12 \pm 1,30$ intravitreal ilaç enjeksiyonu yapılmıştır. Bu 20 gözün 7' sine (% 35) gansiklovir, 17' sine (% 65) foscarnet enjeksiyonu yapılmıştır. Dört göze intravitreal enjeksiyon olarak hem gansiklovir hem foscarnet yapılmıştır. Ortalamaya alınmayan IL21 reseptör eksikliği tanısı olan hastanın sağ gözüne 2 doz foscarnet, sol gözüne ise 30 doz foscarnet ve 2 doz sidofovir enjeksiyonu intravitreal olarak yapılmıştır. Hastalarda aktif retinit geriledikten sonra idame tedavi amacıyla oral valgansiklovir tedavisine geçilmiştir. Sadece bir hastaya tanı anından itibaren valgansiklovir tedavisi verilmiştir. Otuz üç hastanın 22'sine ortalama $5,63 \pm 1,43$ ay olmak üzere oral valgansiklovir tedavisi verilmiştir. Yirmi dokuz hastanın 14' ünde (%48,27) sistemik gansiklovir kullanımı sonucu sitopeni gelişmiştir. Bir hastada lokal intravitreal sidofovir enjeksiyonu sonucu o gözde hipotoni görülmüştür. Uzun dönem komplikasyonlar optik diskte atrofi, makulada atrofi, glokom, vitre içi hemoraji, makula ödemi ve retina dekolmanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna göre takipler yapılan muayeneler sonucunda 4 hastanın 5 gözünde optik diskte atrofi, 14 hastanın 21 gözünde makulada atrofi, 7 hastanın 10 gözünde glokom, 3 hastanın 4 gözünde vitre içi hemoraji, 5 hastanın 6 gözünde makula ödemi, 1 hastanın 1 gözünde retina dekolmanı görülmüştür. Bir hastanın retinit görülen gözünde neovasküler glokom ve buna bağlı vitre içi hemoraji gelişmiştir. Glokom gelişen bilateral CMV retiniti olan

hastanın sol gözüne trabekulektomi operasyonu yapılmıştır. Vitre içi hemoraji gelişen 2 hastanın 3 gözüne takipleri sırasında pars plana vitrektomi + silikon tamponad operasyonu uygulanmıştır. Retina dekolmanı gelişen hastaya da tedavi amacıyla pars plana vitrektomi + silikon tamponad operasyonu yapılmıştır.

Bütün hastalar içinde toplam 47 gözün 18' ine (% 38,2) IRU tanısı konulmuştur. Tanı için hastaların takiplerinde ön kamara reaksiyonu, vitritis gibi üveit bulgularının mevcut olması ve kistoid makula ödemi görülüp Fundus Fluorescein Anjiography (FFA) çekilen hastalarda IRU bulgularının görülmesi kıstas olarak kabul edilmiştir. Bu hastalardan 6' sında (% 33,3) IRU' ne sekonder kistoid makula ödemi görülmüştür. İmmun düzelme üveiti tanısı olmayan hiçbir hastada, takiplerde, makula ödemi görülmemiştir. İmmun düzelme üveiti tanısı konulan 5 hastanın 6 gözüne periferdeki iskemik alanların tedavisi amacıyla laser fotokoagulasyon tedavisi, 2 hastanın her iki gözüne intravitreal deksametazon implantı (Ozurdex, Allergan, ABD), 3 hastanın 4 gözüne intravitreal bevacizumab (Avastin, Genentech, ABD) enjeksiyonu yapılmıştır. Bir hastaya sistemik interferon alfa 2a (Roferon, Roche, İsviçre) başlanmıştır. Bilateral retiniti olan 1 hastanın 1 gözüne subtenon triamsinolon (Kenacort, Deva, Türkiye) enjeksiyonu yapılmıştır. Toplamda 9 göze ise sadece topikal steroid tedavisi verilmiştir.

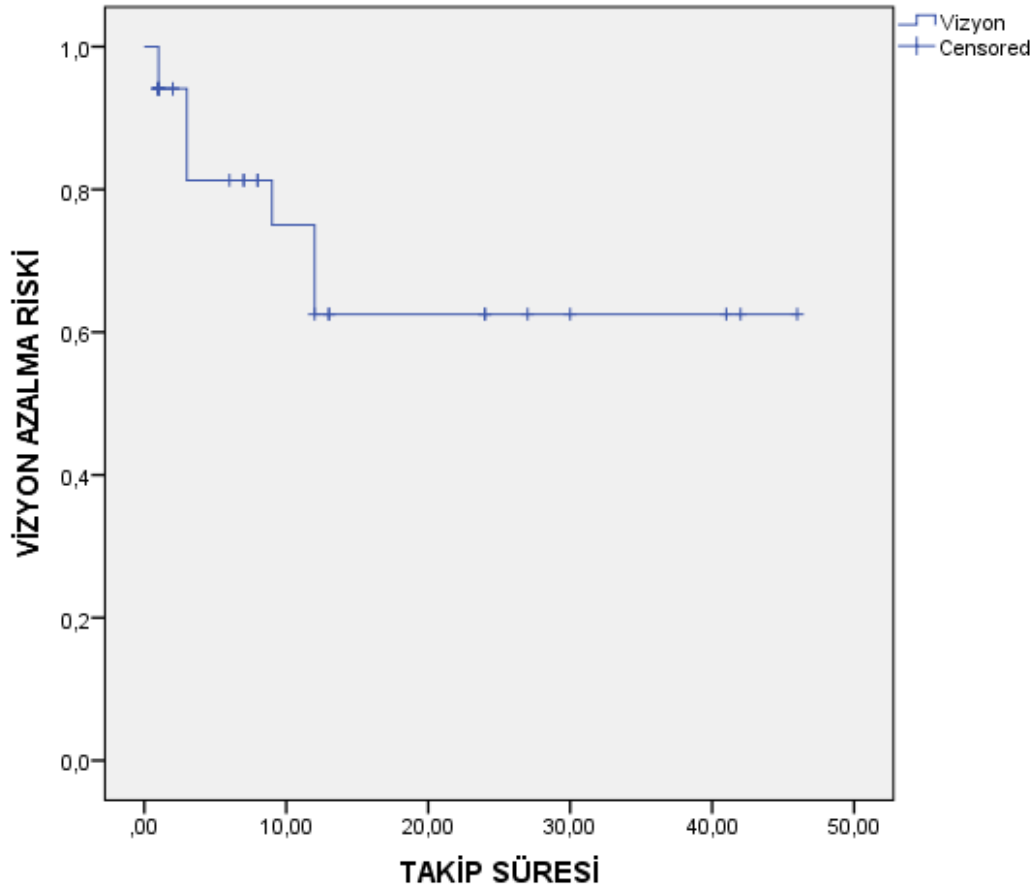
Tanı anındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve retinal tutulum alanının büyüklüğü Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmüştür ($p=0,04$). Bunun sonucunda retinal tutulum oranı % 25' in altında olan hastalar ile bu oranın % 25' in üstünde olduğu hastalar arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir ($p=0,027$). Hastaların tanı anındaki ve son muayenelerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,433$). Otuz hastanın 44 gözü vizyon değişimini etkileyen faktörler regresyon analizi değerlendirildiğinde ise zon 1 tutulumu ($p=0,862$), optik disk tutulumu ($p=0,383$) ve IRU gelişiminin ($p=0,518$) son muayenedeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği üzerinde etkiye sahip olmadığı görülmüştür. Sadece başlangıç en iyi düzeltilmiş görme keskinliği logMAR 1 ve üzerinde olmasının son muayenedeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin logMAR 1 ve üzerinde olması ile ilişkili olduğu görülmüştür ($p=0,028$). Başka bir ifadeyle son vizyon ile ilişkili tek önemli faktörün tanı anında hastanın sahip olduğu en iyi düzeltilmiş görme keskinliği olduğu görülmüştür. Tanı anındaki göz içi basınç değerleri ile 12. ay göz içi basınç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,150$). Hastaların tanı anındaki flare ortalaması $58,28 \pm 20,74$, 1. aydaki flare ortalaması ise $25,55 \pm 5,65$ ph/ms olarak bulunmuştur. Her iki değer arasında yapılan Wilcoxon testinde anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 1)



Şekil 1 Tanı anı ve 1. ay flare karşılaştırması ($p<0,05$)

Etyolojik faktörler açısından değerlendirme yapıldığında ise hastalar HIV+ ve non-HIV grupları olarak ikiye ayrılıp incelenmiştir. Tanı anındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği HIV+ olan gruptaki 10 gözün en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması logMAR $0,5150 \pm 0,2975$, non-HIV olan gruptaki 37 gözün en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması logMAR $0,9346 \pm 0,1613$ olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından fark saptanmamıştır ($p=0,233$). Tanı anında HIV+ olan 10 gözün 5'inde granuler tipte, diğer 5'inde fulminan tipte retinit saptanmıştır. Yine aynı grupta 7 gözde (% 70) sadece arteriolit, 1 gözde (%10) periflebit, 1 gözde (% 10) hem arteriolit hem periflebit saptanmış olup, 1 gözde de (% 10) damar tutulumu saptanmamıştır. Non-HIV grubunda yer alan 37 gözün 24'ünde (%64,9) granuler, 10'unda (% 27) fulminan tipte retinit görülmüştür.

Aynı grupta 17 gözde (% 45,9) arteriolit, 8 gözde (% 21,6) hem arteriolit hem periflebit gözlemlenmiştir. On iki gözde (% 32,4) vaskulitik tutulum saptanmamıştır. HIV grubundaki hiçbir hastada vitreus bulanıklığı saptanmamıştır. Non-HIV grubundaki gözlerin 13'ünde (% 35,1) vitreus bulanıklığı saptanırken geri kalan 24 gözde (% 64,9) saptanmamıştır. İki grup karşılaştırıldığında sadece vitreus bulanıklığı açısından Fisher's exact testinde anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,028$). Her iki grupta retinit tipi ($p= 0,567$) ve vaskulit tutulumu ($p= 0,120$) açısından fark saptanmamıştır. Buzlanmış dal anjiti saptanan 3 hastadan 2' sinde fulminan tipte retinit eşlik etmekte olup bu hastalardan birinin tanısı rabdomyosarkom, diğerinin ise Non-Hodgkin lenfomaydı. Diğer hastada ise buzlanmış dal anjiti görünümüne granuler tipte retinit eşlik etmekte olup, hastanın tanısı karaciğer transplantasyon sonrası immunsupresyondur. Üçüncü aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması HIV+ grubunda logMAR $0,5752\pm0,3733$, non-HIV grubunda logMAR $0,7791\pm0,1927$ olarak hesaplanmıştır. Her iki grup Mann Whitney U testi ile değerlendirildiğinde tanı anındaki ($p= 0,884$), 3.aydaki ($p= 0,921$), 6. aydaki ($p= 0,650$), 9. aydaki ($p= 0,927$) ve 12. Aydaki ($p= 0,994$) en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri arasında da fark saptanmamıştır. Tanı anındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve 12. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasındaki Spearman korelasyon analizinde korelasyon katsayısı 0,469 bulunmuştur. Tanı anındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 1 logMAR' dan daha düşük olan 35 gözün takiplerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 1 logMAR ve üzerine çıkması Kaplan Meier analizi ile değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda 24. ay itibarıyla en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 1 logMAR ve üzerine çıkma riski % 37,5 bulunmuştur (Şekil 2).



Şekil 2 Görme kaybı riskini ($\log\text{MAR} \geq 1$) gösteren sağkalım eğrisi

Tanı anındaki flare değeri ortalaması HIV+ olan grupta $26,00 \pm 3,03$ ph/ms, non-HIV olan grupta $66,65 \pm 25,97$ ph/ms olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki tanı anındaki flare değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuç görülmemiştir ($p = 0,815$). HIV+ grubundaki 10 gözün 4'ünde (% 40) optik disk tutulumu görülürken non-HIV grubundaki 37 gözün 11'inde (% 29,7) optik disk tutulumu görülmüştür. Her iki grup Fisher's exact testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,397$). Zon 1 tutulumu olup olmama durumu değerlendirildiğinde ise HIV+ olan grupta 8 gözde (% 80) zon 1 tutulumu görülürken non HIV grubunda ise 23 gözde (% 62,2) zon 1 tutulumu görülmüştür ($p = 0,457$). Herhangi bir komplikasyon gelişme oranı HIV+ olan hastalarda % 50 iken non-HIV olan hastalarda %75,7 olarak görülmüştür ($p = 0,247$). İntravenöz tedavi süreleri ortalaması HIV+ olan grupta $28,16 \pm 4,94$, non-HIV olan grupta $32,60 \pm 6,24$ gün olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,262$).

HIV+ olan gruptaki 10 gözün 7'sine (% 70) intravitreal enjeksiyon tedavisi yapılmazken 3'üne (% 30) enjeksiyon tedavisi yapılmıştır. Non-HIV grubundaki 37 gözün 16'sına (% 43) intravitreal enjeksiyon yapılmazken 21'ine (% 57) enjeksiyon tedavisi yapılmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,168$). HIV+ grubunda intravitreal enjeksiyon yapılan 3 göz için ortalama enjeksiyon sayısı $5,33\pm 2,60$ olarak bulunmuştur. Non HIV grubunda yer alan ve intravitreal enjeksiyon yapılan 16 göz için ortalama enjeksiyon sayısı ise $6,23\pm 1,46$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır ($p= 0,825$). İmmun düzelme üveiti gruplara göre ayrılıp incelendiğinde HIV+ olan grupta 10 gözün 6'sında (% 60) görülürken, non-HIV olan grupta 37 gözün 12'sinde (% 32,40) görülmüştür. Her iki grup arasında IRU gelişme oranı açısından fark görülmemiştir ($p= 0,150$).

Hastaların 47 gözünün 23'üne takipleri sırasında intravitreal enjeksiyon yapılmamıştır. Bu gözlerin ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tanı anı, 1. Ay, 3. Ay ve 6. Ay da sırası ile logMAR $0,8768\pm 0,2289$, $0,6614\pm 0,2543$, $0,5120\pm 0,3000$, $0,4779\pm 0,3331$ olarak bulunmuştur. Bu grup hastalar arasında sadece zon 1 tutulumu olan 2 göz, zon 1 ve zon 2 tutulumu olan 4 göz, zon 1 ve zon 3 tutulumu olan 1 göz, zon 1, zon 2 ve zon 3 tutulumu olan 7 göz bulunmuştur. Başka bir ifadeyle 23 gözün 14 gözde zon 1 tutulumu görülürken, 9'unda zon 1 tutulumu hiç görülmemiştir. İntravitreal enjeksiyon yapılan 24 gözün ise ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tanı anı, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda sırası ile logMAR $0,8517\pm 0,1859$, $0,7579\pm 0,2006$, $0,8698\pm 0,2136$, $0,8929\pm 0,2333$ olarak bulunmuştur. Yine bu grup hastaların başlangıç fundus tutulumları incelendiğinde sadece zon 1 tutulumu olan 3 göz, zon 1 ve zon 2 tutulumu olan 7 göz, zon 1 ve zon 3 tutulumu olan 1 göz ve zon 1, zon 2 ve zon 3 tutulumu olan 6 göz saptanmıştır. Başka bir ifadeyle 24 gözün 17'sinde zon 1 tutulumu saptanmış olup, 7 gözde zon 1 tutulumu görülmemiştir. Tanı anında zon 1 tutulumu olan 31 gözün en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin ortalaması logMAR $0,8868\pm 0,1749$ olup, zon 1 tutulumu olmayan 16 gözün en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması logMAR $0,7650\pm 0,2535$ bulunmuştur. Zon 1 tutulumu olan gözler ile zon 1 tutulumu olmayan hastalar intravitreal enjeksiyon yapılma açısından karşılaştırıldığında yapılan Fisher's exact testinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,400$). Zon 1 tutulumu ve/veya optik disk tutulumu olan ve olmayan gözler incelendiğinde intravitreal enjeksiyon tedavisi yapılması açısından Pearson ki-kare testinde anlamlı fark görülmemiştir ($p= 0,418$). Sadece optik disk tutulumu olan gözler, olmayan gözler ile karşılaştırıldığında intravitreal enjeksiyon tedavisi uygulanması açısından Fisher's exact testinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p= 0,833$). İntravitreal enjeksiyon yapılmamış gözlerin tanı anındaki flare değerleri ortalaması $28,38\pm 7,45$ ph/ms olarak bulunmuştur. İntravitreal

enjeksiyon yapılan hastaların tanı anındaki flare değerlerinin ortalaması $84,86 \pm 38,03$ ph/ms (median= 35,20) olarak bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,162$). Enjeksiyon yapılan hastaların tanı anındaki tutulum alanı incelendiğinde 23 gözün 21' inde tutulum alanı %50' inin altında görülmüştür. Enjeksiyon yapılmayan hastaların ise 24 gözün tamamında tutulum alanı % 50' inin altında bulunmuştur. Ayrıca IL21 reseptör eksikliği olan hastanın 32 enjeksiyon yapılan gözü dışlanıp IRU tanısı almış hastaların intravitreal enjeksiyon sayıları IRU olmayan hastalar ile karşılaştırılmıştır. İlk grupta yer alan IRU tanısı alan hastaların gözlerine ortalama $4,50 \pm 0,95$ ikinci grupta IRU tanısı almamış hastaların gözüne ortalama $1,21 \pm 0,43$ enjeksiyon yapılmıştır. Her iki grup arasında Mann Whitney U testi ile anlamlı fark saptanmıştır ($p= 0,002$).

	HIV	NON-HIV	p
TANI VİZYON ORT.	$0,5150 \pm 0,2975$	$0,9346 \pm 0,1613$	0,233
TANI ANI VİTREUS HAZE	% 0	% 35,1	0,028*
TANI FLARE ORT.	$26,00 \pm 3,03$	$66,65 \pm 25,97$	0,815
ENJEKSİYON SAYISI ORT.	$5,33 \pm 2,60$	$6,23 \pm 1,46$	0,825
INTRAVENÖZ TEDAVİ SÜRESİ ORT.	$28,16 \pm 4,94$	$32,60 \pm 6,24$	0,262
IRU	% 60	% 32	0,150

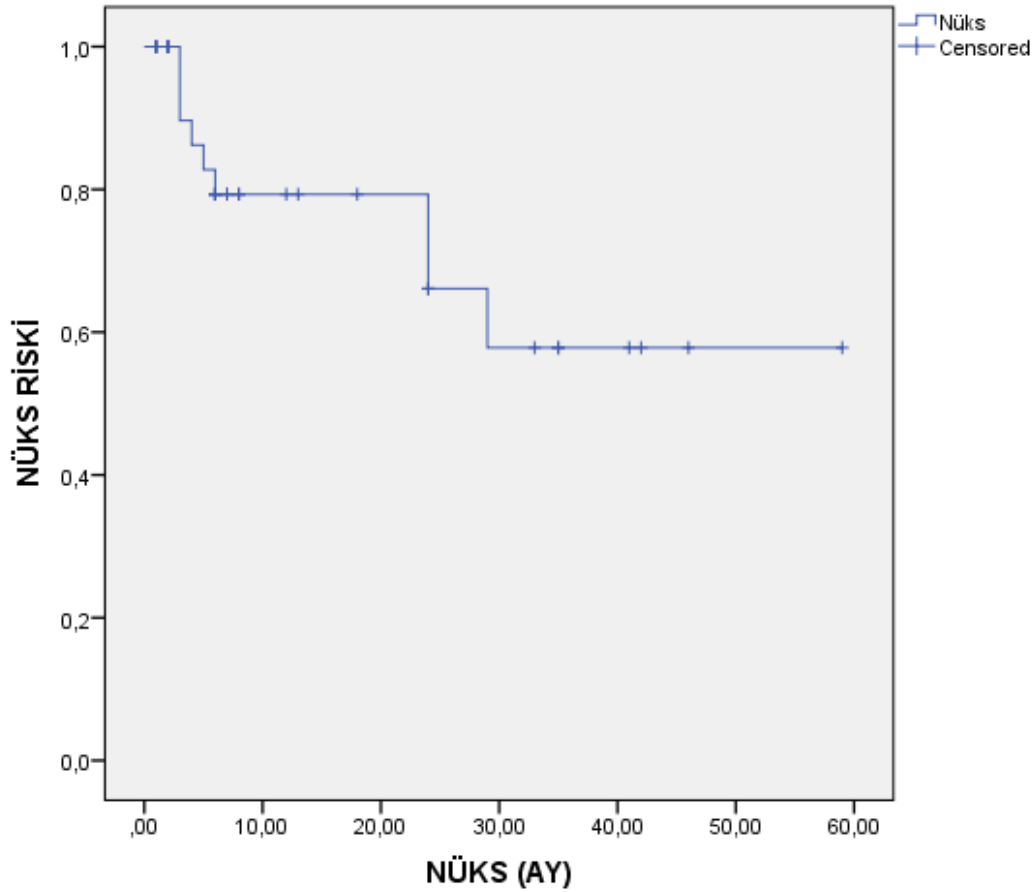
Şekil 3 HIV ve Non-HIV Karşılaştırılması

Fisher exact testi*, $p < 0,05$: İlişki anlamlı

Altı hasta ve sekiz gözü, hastaların ex olması veya takipleri devam etmemesi nedeniyle aktif retinit gerileme süresi ve nüks görülmeye açısından değerlendirmeye alınmamıştır. Ortalama aktif retinit gerileme süresi $4,53 \pm 0,25$ hafta olarak bulunmuştur. Değerlendirmeye alınan 39 gözün 30' unda (% 76,9) tanı anında itibaren 5 hafta içerisinde aktif retinitin tamamen gerilediği görülmüştür. Diğer 9 gözde ise 8 hafta içerisinde retinit odaklarının tamamen gerilediği görülmüştür.

Nüks görülmeye açısından değerlendirme yapıldığında ise 39 gözün 30' unda nüks görülmemiştir. Altı hastanın 9 gözünde (% 23,1) ise nüks görülmüştür. Beş hastanın 7 gözünde nüks sistemik tedavi almadıkları dönemde görülürken, IL21 reseptör eksikliği tanısı olan ve bilateral nüks görülen hastada ise sistemik antiviral tedavi almasına rağmen nüks

gözlemlenmiştir. İki hastanın 4 gözünde 12. haftada, 1 hastanın tek gözünde 16. haftada, 1 hastanın tek gözünde 20. haftada nüks saptanmıştır. Bilateral tutulumu olan HIV tanılı hastanın sadece sol gözünde 116. haftada nüks görülmüştür. IL21 reseptör eksikliği olan hastanın ise sağ gözünde 12. haftada sol gözünde ise 24. haftada nüks görülmüştür. Ortalama nüks görülme zamanı ise $26,22 \pm 11,31$ (median= 12) hafta olarak bulunmuştur. Nüks görülen 6 hastanın etyolojisi incelendiğinde bilateral nüks görülen üç hastadan birinin tanısı Non-Hodgkin Lenfoma, bir hastanın tanısı Wegener Granulomatozu, diğer hastanın tanısı ise IL21 reseptör eksikliği olarak görülmüştür. Tek taraflı nüks gözlenen 3 hastanın etyolojisinde ise HIV, DM ve ALL olduğu saptanmıştır. Nüks görülme zamanı Kaplan Meier analizi ile değerlendirildiğinde 12. ayda nüks gelişme riski % 13 bulunmuştur (Şekil 4).



Şekil 4 CMV retinitinin nüks riskini gösteren sağkalım eğrisi

HASTA	YAŞ	CİNS	GÖZ	PRED. HASTALIK	TANI VİZYON logMAR	RET. TUT.	ZON	RET. TİPİ	AKTİF RET. HAFTA	NÜKS HAFTA	TED IV GÜ N	LOK ENJ	ANTİ VİRAL TED PO AY	IRU	SON VİZYON logMAR	TAKİP
1	34	E	OU	NON HODGKIN	0,15/0	<%25/ <%25	1+2/ 1+2	FUL/ GRA	6/6	12/12	28	14	26	1	1/0,52	30
2	46	K	OD	ALL	0,8	<%25	2+3	GRA	4	0	29	4	11	1	0,7	42
3	11	E	OD	ALL	1,4	<%25	1+2+ 3	FUL	---	0	11	0	0	0	---	0,5
4	12	E	OU	RABDOMY OSARKOM	0/3,10	<%50/ %25- 50	2+3/ 1+2+ 3	FUL/ FUL VE BDA	4/4	0	60	0	12	0	1/0	13
5	19	E	OS	ALL	0,8	<%25	3	GRA	4	16	21	10	3	1	0,2	8
6	58	E	OU	NONHODG KİN	0,7/0,52	<%25/ %25- 50	1+2+ 3/3	GRA/ GRA	4/4	0	14	16	0	0	2,8/3,1	35
7	34	E	OD	NONHODG KİN	0,7	<%25	1+2+ 3	FUL	---	0	21	0	0	0	0,2	1
8	7	K	OU	NONHODG KİN	3,1/1,3	%25- 50/<% 25	1+2/ 1+3	FUL/ FUL	---	0	24	1	0	0	1,3/0,8	1
9	44	E	OU	WEGENER GRA.	0,22/0	<%25/ <%25	1+2/ 1+2	FUL/ FUL	4/4	12/12	60	8	0	1	3,1/0	24

10	9	K	OU	AML	0,22/0,15	<%25/ <%25	2/2	GRA/ GRA	4/4	0	21	0	5	1	0,2/0,2	7
11	59	E	OU	RENAL TX	0,15/0,3	%25- 50/<% 25	2+3/ 1+2	GRA/ FUL	6/6	0	30	1	3	0	0,2/0,2	1
12	54	E	OS	HIV	0,8	<%25	1+3	FUL	3	0	21	0	5	1	0,8	6
13	47	E	OD	HIV	0	<%25	1+2	GRA	0	0	0	0	6	0	0	6
14	60	E	OU	KLL	2,1/1,8	%25- 50/<% 25	1+2+ 3/1+ 2+3	GRA/ GRA	8/8	0	60	4	3	0	0,5/0,4	6
15	75	E	OD	DM VE IVTA	0,1	<%25	3	GRA	4	20	42	4	0	1	1,3	57
16	50	E	OD	HIV	0,15	<%25	1	GRA	---	0	0	0	0	0	---	1
17	68	E	OU	HIV	0,1/0,3	<%25/ %25- 50	1+2/ 1+2+ 3	FUL/ GRA	3/3	0	21	0	25	1	0,1/1	24
18	66	E	OS	HODGKIN	1,8	<%25	2+3	GRA	4	0	18	0	1	0	3,1	2
19	58	E	OS	NONHODG KIN	1	<%25	1+2+ 3	GRA	4	0	28	10	2	1	1	59
20	52	K	OD	NONHODG KIN	0,22	<%25	2+3	GRA	5	0	11	0	5	0	0	13

21	47	K	OU	KC TX	0/0	<%25/ <%25	1+2/ 3	GRA +BDA /GRA	5/5	0	34	0	0	0	0/0	2
22	58	E	OD	HIV	3,1	%25- 50	1+2+ 3	FUL	4	0	37	1	4	1	3,1	18
23	15	K	OD	NONHODG KIN	2,1	<%25	1	FUL	4	0	30	0	30	0	0,5	33
24	72	E	OU	WALDENST ROM	0,4/0,7	<%25/ <%25	2/1+ 2	GRA/ GRA	4/4	0	21	8	6	0	---	8
25	3	E	OD	SPİNAL KORD TM	3,1	%25- 50	1+2+ 3	FUL	---	0	0	0	0	0	---	1
26	62	E	OU	TRANSVERS MYELİT	0,7/0,8	%25- 50/ %25- 50	1+2+ 3/1+ 2+3	GRA/ GRA	---	0	21	0	2	0	0,7/0,8	1
27	17	E	OU	İL21 RES. EKSİKLİĞİ	1,8/0,15	<%25/ <%25	1+2+ 3/1	GRA/ GRA	4/4	12/24	157	32	5	0	3,1/1	27
28	48	K	OS	ROMATOİD ARTRİT	0,3	<%25	2+3	GRA	4	0	26	12	1	1	0,3	12
29	71	E	OS	TEMPORAL ARTERİT	3,1	%25- 50	2+3	GRA	4	0	27	2	0	0	3,1	2
30	54	E	OS	HIV	0	<%25	3	GRA	4	0	20	0	4	0	0,4	46
31	50	E	OU	HIV	0,3/0	<%25/ <%25	1+2/ 1	FUL/ FUL	8/8	0/116	49	15	14	1	3/1	41

32	56	E	OS	ROMATOİD ARTRİT	0,8	<%25	1	GRA	6	0	16	3	1	1	0,22	1
33	55	E	OS	HIV	0,4	<%25	2	GRA	3	0	21	0	1	0	0,4	1

Tablo 1 Hastaların genel özelliklerini içeren özet tablo

5. TARTIŞMA

Kliniğimizde tanı konulan ve tedavi alan hastaların sonuçlarının yer aldığı bu çalışmada hastaların etyolojik açıdan farklı gruplarda yer almaları dikkat çekicidir. Çalışmamızda % 21 olan HIV ve % 79 olan non- HIV olan grup oranları, daha önce Ho ve ark. yaptığı çalışmadaki HIV (%22) ve non-HIV (%78) olan hastaların oranlarına benzer bulunmuştur⁷¹. Non- HIV olan gruptaki hastaların etyolojisi incelendiğinde primer hastalıkların geniş bir spektrumda dağıldığı görülmektedir. Etiyolojisinde sadece HIV olmayan hastaların incelendiği diğer çalışmalarda genellikle hastaların yarısının hematolojik hastalıklara sahip olduğu ve diğer yarısının da solid tümörlere bağlı kemoterapi tedavisi alan hastalar olduğu bildirilmiştir⁷². Çalışmamızda lösemi ve lenfoma tanısı alan toplam 13 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların yanı sıra romatoid artrit, temporal arterit ve transvers myelit tanısı olan ve immunsupresyon tedavisi alan hastalar da mevcuttur. Wegener granülatozu ve IL 21 reseptör eksikliği olan hastalar da daha önce literatürde yayınlanmış vakalardır^{73 43}.

HIV+ olan hastaların HAART tedavisi alıp almama durumları ve tedavi süreleri, yetersiz veri nedeniyle çalışmamızda yer almamıştır. HIV+ olan hastaların CD4 lenfosit sayısının 50' in altına düşmesi ve HAART tedavisi almamasının CMV retinit gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir³⁵. Bu tedavi ile birlikte hastaların yaşam sürelerinde artış olduğu gibi fırsatçı enfeksiyonların insidansında da buna paralel azalma olduğu görülmektedir. Ancak CMV retinitinde durum biraz daha farklılık arz etmektedir. HAART tedavisi ile birlikte immun sistemin yeniden aktif hale geçme periyodunun uzaması ve hastaların artan yaşam süresi sonucu CMV retinit vakalarının da görülme sıklığında artış saptanmıştır⁷⁴. Öte yandan HAART tedavisi almayan veya tedaviyi yarıda bırakan hastaların klinik prezentasyonları da benzerlik göstermektedir. Bunun sebebi de immun sistemin tekrardan düzelmeye sürecinin yarıda kalıp CD4 lenfosit sayısının düşmesi ile ilişkilidir⁶⁷.

Çalışmamızda HIV+ ile non-HIV olan hastaların tanı anı en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasında fark saptanmamıştır. Yine takiplerinde de en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından fark görülmemiştir. Hastaların takiplerinde vizyon kaybı sebepleri arasında optik disk tutulumu, zon 1' de retinit görülmesi ve retina dekolmanı gibi faktörler rol oynamaktadır. İki gruba bakıldığında HIV+ olan grupta optik disk tutulumu % 40 iken diğer grupta bu oran % 30' dur. Diğer taraftan komplikasyon görülme oranı HIV+ olan grupta % 50 iken diğer grupta % 75,7' dir. Her iki faktörün de takiplerde vizyon azalması yaptığı düşünüldüğünde gruplar arası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından fark

saptanmamasının sebebinin her iki faktördeki gruplar arasında görülen bu değişkenlik olabileceği düşünülmüştür.

Tanı anında, non-HIV olan hastaların ön kamara reaksiyonu, vitritis gibi üveit bulgularının daha ön planda olması ve fulminan tip retinit görülme ihtimalleri HIV+ olan hastalara göre yüksektir. Bunun sonucu olarak flare değerlerinde fark olması beklenen bir bulgudur. Tanı anı veya takiplerinde CMV retinitini tanıyan HIV+ hastaların immun sisteminde yetersizlik yok ise (CD4 lenfosit sayısı 50' in üzerinde) klinik prezentasyonları non-HIV grubu ile benzerlik gösterebilmektedir. HIV+ olan hastaların içerisinde HAART tedavisi almayanlar veya alıp da tedavi ile immun sistemin iyileşmesi sağlanamayan hastalarda (CD4 lenfosit sayısı 50' in altında) ise tipik olarak bir perivasküler dağılım gösteren, tek odaklı veya çok odaklı retinit alanları görülmektedir. İnflamatuvar vasküler tutulum, retinit bölgelerinde vasküler tıkanıklık olmadan sadece venöz kılıflanma ile sınırlıdır. Ön kamara ve vitreus enflamasyonu genellikle hafiftir veya yoktur ³⁵. Sonuç olarak hastaların başlangıçtaki klinik bulguları primer olarak immun sistemin o anki durumuyla ilişkilidir ⁶⁷. Bu durumun bir sonucu olarak da göz içi enflamasyon bulguları ön planda olan, oklüziv arteriti bulunan ve fulminan tip retinitini olan hastaların tanılarının, Herpes Simplex ya da Herpes Zoster enfeksiyonu sonucu oluşan Akut Retinal Nekroz (ARN) ile karışması muhtemeldir. Daha nadir olan bu duruma, nispeten daha az baskılanmış immun sistem hücrelerinin CMV' ye karşı oluşan viral sitopatik yanıtının yol açtığı düşünülmektedir⁷⁵. Yapılan başka bir çalışmada ise HIV+ olan hastalarda ilk olarak retinal venlerde tutulum saptanırken etyolojide HIV olmayan hastalarda ise tıpkı ARN hastalarında olduğu gibi arter tutulumun daha ön planda olduğu gösterilmiştir. Pathanapitoon ve ark. yaptığı bu çalışmada dikkat çekici olan diğer bulgu ise 2 hastada DM dahil olmak üzere immunsupresyona neden olabilecek hiçbir hastalık görülmemesidir ⁷⁶. DM hastalığının da hücresel düzeyde immunsupresyona neden olabileceği de gösterilmiştir⁷⁷. Klinik olarak da DM' a sekonder gelişen immunsupresyona bağlı CMV retinitini gelişimi de literatürde bildirilmiştir ^{77 78}. Bizim çalışmamızda ise 1 hastada ileri yaş ve DM' a bağlı CMV retinitini görülmüştür.

Çalışmamızda tanı anında hastaların % 61,7' sinde granuler tipte, % 31,9' unda fulminan tipte retinit görülmüştür. Hastaların HIV+ olan hastaların %50' sinde granuler tip, geri kalan %50' sinde fulminan tipte retinit saptanmıştır. Non-HIV grubunda % 64,9 granuler, % 27' sinde fulminan tip görülmüştür. Bununla birlikte buzlanmış dal anjiti görülen 3 gözde non- HIV grubunda yer almaktaydı. Bu gözlerin ikisine fulminan tipte retinit, birine ise granuler tipte retinit eşlik etmekteydi. Granuler tipte eşlik eden hastanın etyolojisinde karaciğer

transplantasyonu sonrası immunsupresyon rol alırken, fulminan tipe eşlik eden hastaların etyolojisinde ise bir hastada rabdomyosarkom diğerinde ise non-Hodgkinlenfoma rol oynamaktadır. Literatürde bildirilen vaka sunumlarında buzlanmış dal anjiti ile prezente olan CMV retinit hastalarının HIV+ olduğu ve granuler retinite eşlik ettiği gösterilmiştir ^{33 79}. Bununla birlikte foliküler lenfoma tanısı olan ve kemoterapi gören, buna sekonder CMV retinit saptanan hasta da bildirilmiştir ⁸⁰. Vaskulitik tutulum olarak her iki gruptaki hastaların da literatürde belirtilenin aksine arter tutulumlarının ön planda olduğunu görmekteyiz. HIV+ grubunda toplamda % 80 olan arteriolit tutulum oranı non- HIV grubunda toplamda % 67,5 olarak görülmüştür. Beklenen bir bulgu olarak HIV+ olan hastaların hiçbirinde vitreus bulanıklığı saptanmamıştır. Diğer grupta vitreus bulanıklık oranı ise % 35,1 saptanmıştır. Her iki grup arasında diğer değerler açısından anlamlı fark saptanmamışken sadece vitreus bulanıklığı açısından anlamlı fark saptanmıştır (p= 0,028). Ho ve ark. yaptığı çalışmada arterit görülme sıklığı, damar tıkanıklığı ve vitreus bulanıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmuş ve non-HIV olan grupta fulminan retinitin ve vasküler tutulumun daha ön planda olduğu bildirilmiştir ⁷¹. Ancak bizim sonuçlarımızda granuler tutulum non-HIV grubunda daha ön planda olduğu görülmüştür. Bununla birlikte sadece vitreus bulanıklığı açısından her iki grup açısından fark saptanmıştır. Beş hastadan oluşan vaka serisine sahip başka bir çalışmada ise non-HIV olan hastaların tamamının granuler retinit ve buna eşlik eden ciddi vasküler tutulumunun olduğu ve bu tabloların başlangıçta ARN ile karışabildiği gösterilmiştir. Hatta çalışmanın başlığında bu tabloya kronik retinal nekrozis şeklinde isim de verilmiştir ⁷⁵.

Tüm bu farklı etyoloji ve patogenezis ışığında doğal bir sonuç olarak çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak yer alan iki grup arası yapılan flare karşılaştırmasında, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamış olsa da non-HIV olan grubun tanı anındaki flare ortalaması HIV olan gruba göre yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası aktif retinit gerileyen ve stabil olan hastalarda göz içi enflamasyonun azalması sonucu flare değerlerinde azalma görülmesi beklenen bir sonuçtur. Buna paralel olarak tanı anı ve 1. ay flare ortalamaları değerlendirildiğinde 1. aydaki ortalamanın anlamlı olarak daha düşük görüldü. Çalışmamızda tanı anı ve 12. ay karşılaştırmasında fark bulunamamasının sebebi olarak hastaların ex olması ve takiplerine gelmemesi sonucu 12. ay flare değerleri olan hasta sayısının az olması olduğu düşünülmüştür. Ancak tanı anında 34 gözün flare değerleri ortalaması $58,28 \pm 20,74$, 12. ayda ölçümü yapılan 14 gözün flare değerleri ortalaması $29,83 \pm 5,14$ saptanmıştır. İki değer karşılaştırıldığında 12. ay ortalama değerinin tanı anındaki değere göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Görsel prognoz açısından yapılan çalışmalarda daha çok zon 1 tutulumunun ve retina dekolmanının etkisi gösterilmiştir. Zhang ve ark. yaptığı çalışmada kök hücre nakli yapılan hastalar araştırıldığında CMV yükünün de görme prognozunu etkilediği, viral yükün artması ile görsel prognoz azaldığı gösterilmiştir ⁸¹. Kim ve ark. yaptığı çalışmada nihai en iyi görme keskinliğinin, tanı anındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, hastanın etyolojisinde HIV olup olmaması ve yaş gibi faktörler ile anlamlı ilişki saptanmamıştır ⁸². Aynı çalışmada antiviral tedaviye rağmen, CMV retinitin zon 1 tutulumu ve foveal tutulumla birlikte görsel prognoz hala kötü olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, bu tür hastalarda bu sonucu iyileştirmek için gelecekte intravitreal antiviral enjeksiyon gibi daha agresif tedavilere ihtiyaç duyulabileceğinden bahsedilmiştir. Diğer faktör olan retina dekolmanı gelişimi açısından ise en önemli risk faktörlerinin hastanın CD4 lenfosit sayısının 50' in altında olması ve geniş retinit alanı bulunması gösterilmiştir. Son yıllarda özellikle HIV+ olan hastalarda kullanılan HAART tedavisi ile retina dekolmanı oranlarında düşüş saptanmıştır ⁸³. Literatürde retina dekolmanı gelişimi açısından HIV olan ve non-HIV olan gruplara bakıldığında iki farklı durumla karşılaşmaktayız. Kuo ve ark. yaptığı çalışmada retina dekolmanı insidansı HIV+ olan hastalarda fazla bulunmuşken, Ho ve ark. yaptığı çalışmada ise non-HIV olan hastalarda retina dekolmanı insidansı daha yüksek bulunmuştur ⁷¹⁸⁴. Bizim sonuçlarımızda ise 1 hastada retina dekolmanı gelişmiş olup bu hastanın etyolojisinde DM ve intravitreal triamsinolona bağlı lokal immunsupresyon olduğu görülmüştür. HIV+ olan hiçbir hastada retina dekolmanı görülmemiştir.

Optik disk ve/veya zon 1 tutulumu olup olmamasına göre intravitreal tedavi sayılarına bakıldığında ise hastaların tanı anı ve takiplerindeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, HIV+ veya non HIV grubunda olmaları ve tanı anı flare ölçümlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak intravitreal enjeksiyon yapılan hastaların yapılmayan hastalara göre tanı anı flare ortalamaları daha yüksek bulunmuştur.

İntravitreal tedavi uygulanmasını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Hastalarda tanı anında optik disk tutulumu veya zon 1 infiltrasyonu mevcut ise görmeyi tehdit ettiğinden dolayı birçok klinisyen intravenöz tedavi ile birlikte eş zamanlı olarak intravitreal enjeksiyon tedavisi yapmaktadır. İntravenöz tedavi sırasında kullanılan ilaca bağlı sitopeni, allerji gibi klinik durumların gelişmesi ya da hastanın o anki sistemik durumunun intravenöz tedavi kullanılmasını engellemesi sonucu intravenöz tedavinin kesilme zorunluluğu olan durumlarda da intravitreal enjeksiyonlar tercih edilmektedir. Bunun yanı sıra aktif retinitin zon 2 ya da zon 3' te olması ve intravenöz tedaviye rağmen retinitin ilerleyerek görmeyi tehdit ettiği durumlarda

da intravitreal enjeksiyon yapılmaktadır. Aktif retinitin ilerleme kararının verilmesi ise oftalmologun klinik tecrübesi ile yakından ilişkilidir. Bunun yanı sıra intravitreal enjeksiyon yapılması için objektif kriterler de belirlenmiştir. İntravitreal gansiklovir (2 mg/0,1 ml) enjeksiyonlarının sayısı ve aralığı, tedavi yanıtına, lezyon büyüklüğüne ve konumuna göre bireyselleştirilmektedir. Eğer intravitreal gansiklovir enjeksiyonuna rağmen CMV retinitisi aktif kalmaya devam ediyorsa, intravitreal foscarnet enjeksiyonu (2,4 mg / 0,1 mL) uygulanmaktadır⁸². Daha önceki yayınlarda aktif retinit sınırının silikleşmesi, lezyon renginin daha açık sarı hale gelmesi ve lezyonun ilerlemesi gibi kriterler öne sürülmüş olsa da bunlar içinde günümüzde en çok kabul gören durum lezyonun ilerlemesidir³⁵⁶³. Bu sebeple CMV retinitisi tanısı konulan hastaların düzenli aralıklarla yapılan takiplerinde fundus fotoğraflarının çekilmesi de önem arz etmektedir. Çalışmamızda ortalama intravitreal enjeksiyon sayısı $6,12 \pm 1,30$ olarak bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda ortalama enjeksiyon sayısı 5,01 ve 2,46 olarak verilmiştir⁷¹⁷². İki grup olarak ele alındığında da HIV+ ve non-HIV grupları arasında fark bulunmamıştır. Kim ve ark. yaptığı çalışma da HIV+ grubuna ortalama 9,90 enjeksiyon, non-HIV grubuna ise ortalama 5,80 enjeksiyon yapılmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır⁸². Çalışmamızda enjeksiyon yapılan hastaların % 35' ini gansiklovir yapılan hastalar oluştururken geri kalan % 65' inin foscarnet yapılan hastalar oluşturmaktadır. Bunun sebebi olarak hastaların primer başlangıç tedavisi için intravenöz gansiklovir tedavisi alması ve tanı anında % 60 hastada zon 1 tutulumu görülmesi düşünülmüştür. İntravenöz tedavi ile birlikte intravitreal tedavinin de bu şekilde kullanılması göz içine ulaşan ilaç konsantrasyonunu arttırarak viral yükü azaltmasının görme prognozuna olumlu katkı yaptığı düşünülmektedir. Ortalamaya dahil edilmeyen IL21 reseptör eksikliğine olan hastanın her iki gözüne toplamda 34 doz enjeksiyon yapılmıştır. Bunun 32' sini foscarnet diğer 2' sini sidofovir enjeksiyonu oluşturmaktadır. Teoh ve ark. yaptığı çalışmada HIV+ olan hastalara sadece intravitreal gansiklovir tedavisi yapılmıştır. Bu çalışmada ortalama enjeksiyon sayısı 55.1 ± 53.3 (median= 30) bulunmuştur. Lokal terapinin CMV retinitisini tedavisinde etkili olup, relapsları önlemede başarılı olduğu gösterilmiştir. Fakat gelişmekte olan ülkelerde ilaç maliyetinin dezavantaj oluşturduğu belirtilmiştir. İntravenöz tedavinin avantajının ise hastalığın progresyon süresini azaltması gösterilmiştir⁸⁵. Çalışmamızda ise % 76,9 oranla hastaların ilk 5 hafta içinde aktif retinitlerinin gerilediği gösterilmiştir. İntravitreal enjeksiyon sonrası göz içi basınç yükselmesi, retina dekolmanı, vitreus hemoraji ve bakteriyel endoftalmi gibi komplikasyonlar gösterilmiştir. Bakteriyel endoftalmi görülme sıklığı % 0,4 ile % 0,6 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Teoh ve ark. yaptığı aynı çalışmada 1858 enjeksiyon sonrası endoftalmi görülmediği gösterilmiştir. Kliniğimizde yapılan toplam 139 enjeksiyon sonrası hiçbir hastada

endoftalmi görülmemiştir ⁸⁵. İntravenöz tedavi sürelerine bakıldığında kliniğimizde intravenöz tedavi verilen hastaların tamamına başlangıçta gansiklovir tedavisi verilmişti. Sistemik tedavi verilen 32 hastadan birine (%3,1) başlangıç tedavisi olarak oral valgansiklovir tedavisi verilmiştir. İdame tedavi olarak da hastalarda oral valgansiklovir tercih edilmiş olup ortalama kullanım süresi $5,63 \pm 1,43$ ay olarak bulunmuştu. Çalışmamızdakine benzer olarak sistemik intravenöz gansiklovir ve foscarnet tedavisi sonrası oral valgansiklovir tedavisinin uygulandığı ve sadece non-HIV hastaların dahil edildiği bir çalışmada ise ortalama sistemik tedavi süresi $11,9 \pm 6,7$ hafta, ortalama enjeksiyon sayısı ise $9,1 \pm 7,3$ olarak verilmiştir. Aynı çalışmada intravitreal ve sistemik anti-CMV tedavisinin, CMV retinitinin tedavisinde etkili olduğunun görüldüğü belirtilmiştir. Tedavinin başlangıcından sonra retinit lezyonlarında ilerleme kaydedilmediği ve tüm retinitlerin düzeldiği bildirilmiştir. İntravitreal tedaviyi bırakma kararı olarak da tedavi yanıtının takip edilmesi önerilmiştir. Tüm lezyonların inaktif hale gelmesinin klinik olarak görülmesi ve ön kamara sıvısındaki viral yükün PCR' de negatif hale gelmesinin tedavi yanıtında kullanılabileceği gösterilmiştir. Sistemik tedavi süresinin ise kandaki CMV viral yüküne ve nötropeni, böbrek yetmezliği gibi toksisite varlığına göre belirlenebileceği tavsiye edilmiştir ⁸⁰.

Çalışmamızda takipleri olan hastalarda nüks oranı % 23 olarak görülürken, ortalama $26,22 \pm 11,31$ haftada nüks görülmüştür. Lawrence ve ark. yaptığı çalışmada her 3 gözden 1' inde nüks görülürken, ortalama nüks görülme süresi 6,4 hafta olarak gösterilmiştir ⁸⁰. Başka bir çalışmada sadece intravitreal gansiklovir ile tedavi edilen hastalarda, ortalama $5,54 \pm 3,36$ enjeksiyon sonrası ortalama $1,81 \pm 1,21$ ay içerisinde tam düzelmenin sağlandığı ve 18 gözden sadece 1 tanesinde 1. ayda nüks gözleendiği bildirilmiştir ⁸⁶. Sonuçta gerek nüks oranları gerekse tedavi süreleri açısından bakıldığında sadece intravenöz tedavi ile ya da sadece intravitreal tedavi ile iyileşen hastalarda sonuçlar açısından bariz bir farklılık görülmemektedir. Yalnızca intravitreal tedavi verilen çalışmalarda, HIV dışı etyolojiye sahip olan CMV retiniti grubu hastalarının immun sistemlerinin immunsupresif ajanların kesilmesi ile tekrardan aktif hale gelebildiği, bu süre içerisinde HIV+ olan hastalar kadar sistemik anti CMV tedavisi almalarına gerek olmadığı, sistemik anti CMV tedavisinin de hastalar üzerinde toksisite oluşturarak negatif etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Sadece sistemik tedavinin viremi üzerindeki yararının rasyonel olarak ortaya konulamadığı da bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun sonucunda yalnızca lokal tedavinin sistemik ilaçların yan etkisinden kaçınırken optimum iyileşmeyi sağlaması hedeflenmektedir ⁸⁶.

Immun iyileşme üveiti ilk defa Karavellas ve ark. tarafından 1998’ de, inaktif CMV retinit hastalarında immun iyileşme ilişkili vitritis şeklinde tanımlanmıştır⁶¹. Beş hastalık vaka sunumu şeklinde bildirilen olguların hepsi HAART öncesi dönemde AIDS tedavisi alan ve CMV retinit tedavisi gören hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastaların ortak özellikleri olarak CMV retinitinin inaktif olduğu dönemde ön kamara reaksiyonu, vitritis ve papillit ile prezente olmalarıydı. Bu tablonun görülmesi sonrası çekilen FFA’ de, perifer damarlardan kaçak ve makula ödemi ile uyumlu bulgular görülmüştür. Böylece bunun aslında arka segment enflamasyonuna işaret ettiği ve bu hastalarda iyileşme döneminde artan CD4 lenfosit sayısının bu tablo ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir⁶¹. Bu çalışmanın daha öncesinde literatürde intravitreal sidofovir enjeksiyonu sonrası % 20,8 oranında üveit görülen vakalar bildirilmiştir⁸⁷. Yine aynı çalışmada hastalarda anlamlı derecede göz içi basınç (GİB) azalması da gösterilmiştir⁸⁷. Bizim çalışmamızda da intravitreal sidofovir yapılan hastada hipotoni görülmüştür. Zaman içerisinde AIDS’ li hastalarda HAART tedavisinin standart hale gelmesiyle birlikte CMV retinitinin kontrolünde çok önemli yol kat edilmiştir. Bununla birlikte uzun dönemde hastalarda görülen oküler enflamasyonun immun sistemin yeniden aktif hale geçmesiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir ve bunun sonucunda IRU tanımlaması yapılmıştır. Uzun dönemde aktif retinit bulunmayan fakat ön kamara reaksiyonu, vitreus reaksiyonu, vitreus bulanıklığı, makula ödemi ve optik disk ödemi görülen hastalarda akla bu tanının gelmesi gerektiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada bu klinik bulgular arasından makula ödemi ve optik disk ödeminin IRU tanısı açısından daha belirleyici olduğu gösterilmiştir⁸⁸. Makula ödeminin vizyon kaybına neden olan en önemli faktör olduğu ortaya konmuştur. Vizyon kaybının olduğu ve klinik olarak makula ödeminin saptanamadığı durumlarda FFA çekilerek anjiyografik makula ödeminin gösterilmesinin bu tip hastalarda vizyon kaybı nedenini saptamada faydalı olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada IRU’ nin CMV retinitli hastalarda klinik olarak önemli bir görme kaybı nedeni olduğu belirtilmektedir. Her ne kadar HAART ile ilişkili immun iyileşme sağ kalımı arttırmış ve fırsatçı enfeksiyon oranlarını düşürmüş olsa da, klinik olarak önemli enflamatuvar hastalığa neden olabileceği de bildirilmiştir⁸⁸. Başka bir çalışmada da CD4 lenfosit sayısının 50-99 aralığında olan hastalardaki IRU gelişim riskinin CD4 lenfosit sayısı 50’ nin altında olan hastalar ile benzer olduğu ve bu değerin 100’ ün üzerine çıkmasının IRU gelişimi açısından daha riskli olduğu belirtilmişti⁸⁹. Buna ek olarak IRU tanısı konulan hiçbir hastada kanda CMV DNA gösterilememiş ve tutulum olan gözde aktif retinit saptanmamıştır. Hipotez olarak CMV retinit alanı daha büyük olan hastalarda viral antijen yükünün fazla olmasından dolayı IRU’ nin klinik olarak manifest hale geçme riskinin fazla olduğu belirtilmiştir⁸⁹. Aynı çalışmada IRU görülme oranı % 9,6 olarak verilirken bizim

çalışmamızda bu oran % 38,2 olarak bulunmuştur. Jabs ve ark. yaptığı ve daha geniş hasta popülasyonu içeren başka bir çalışmada ise IRU görülme oranı % 21,2 olarak belirtilmiştir. Immun düzelme üveiti tanısı alan 18 gözün 6' sında primer etyolojide HIV rol alırken diğer 12 gözde ise primer etyolojide non-HIV hastalıklar rol oynamaktadır. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak IRU gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların intravitreal enjeksiyon sayıları karşılaştırılmıştır. Takipleri süresince IRU gelişen hastalara diğer gruptan farklı olarak anlamlı olarak daha fazla intravitreal enjeksiyon yapıldığı saptanmıştır (p= 0,002). Immun düzelme üveiti gelişen hastalarda kistoid makula ödemi gelişimi sonrası tedavide ilk seçenek oral ya da lokal steroid tedavisidir. Henderson ve ark. tarafından bildirilen 7 hastanın yer aldığı vaka serisinde bütün hastalara lokal metilprednizolon tedavisi verilmiş olup hastalarda vizyon artışının sağlandığı bildirilmiştir ⁹⁰. Lokal steroid tedavisinin immunsuprese hastalarda sistemik steroid tedavisine bağlı gelişen komplikasyonların önüne geçmede avantajlı olduğu belirtilmiştir ⁹⁰. Başka bir çalışmada ise IRU gelişen 20 gözün 15' ine tedavi verilmezken 5 göz lokal steroid tedavisi almıştır [87]. Başlangıçta tedavi almayan grubun en iyi düzeltilmiş görme keskinliği diğer gruba göre anlamlı olarak iyi olsa da tedavi alan grupta; tedavi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği diğer gruba göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Ayrıca tedavi alan grupta 2 sıra ve daha fazla vizyon artışı % 80 oranında görülürken diğer grupta hiçbir gözde 2 sıra veya daha fazla vizyon artışı görülmemiştir ⁹¹. Her iki çalışmada da sistemik ya da lokal anti viral tedavi verilmemesine rağmen steroide bağlı reaktivasyon saptanmamıştır. Beş hastanın yer aldığı ve sadece oral valgansiklovir verilen kistoid makula ödemi gelişmiş IRU hastalarında, 3 aylık tedavi sonuncunda vizyon kazanımının minimal olduğu ve FFA' de vasküler kaçakların azaldığı bildirilmiştir ⁹². Bu sonuç ışığında valgansiklovirin CMV antijen yükünü azaltarak immun sistemi baskılamadan IRU bulgularının gerilemesinde etkili olabileceği ifade edilmiştir ⁹². Immun düzelme üveiti tanısı olmayan hiçbir hastada, takiplerde, makula ödemi görülmemiştir. Bu bilgi doğrultusunda CMV retiniti nedeniyle takipli olan hastalarda retinitin aktif olmadığı dönemde kistoid makula ödemi görülmesinin IRU ile direkt ilişkili olabileceği çalışmamızda da görülmüştür. Çalışmamızda IRU tanısı konulan 5 hastanın 6 gözüne periferdeki iskemik alanların tedavisi amacıyla laser fotokoagülasyon tedavisi, 2 hastanın her iki gözüne intravitreal deksametazon implantı, 3 hastanın 4 gözüne intravitreal bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Bir hastaya sistemik interferon alfa 2a başlanmıştır. Bilateral tutulumu olan 1 hastanın 1 gözüne subtenon triamsinolon enjeksiyonu yapılmıştır. Toplamda 9 göze ise sadece topikal steroid tedavisi verilmiştir. Literatürde makula ödemi gelişen IRU hastalarında genellikle sistemik ve lokal steroid ile sistemik asetazolamid kullanıldığı görülmektedir ⁹⁰⁹¹.

Sonuç olarak CMV retiniti prevelansı, HIV tedavisindeki başarıya rağmen başka sebeplere bağlı immunsupresyon ve yaşam süresinin uzamasının sonucu olarak artış göstermektedir. Hastalığın tanısı gelişen yeni tanı yöntemlerine rağmen hala klinik olarak konulmaktadır. Kararsız kalınan durumlarda parasentez yapmak ayırıcı tanıdaki önemini korumaktadır. Tanı anında HIV olan ve olmayan hastalar farklı bulgulara sahiptir. Flare ölçümü tanı anında ve takiplerde retinit sonucu gözde oluşan enflamasyonu değerlendirmede önemli bir objektif kriterdir. Tedavide, hastanın genel durumu ve retinitin göz içindeki durumu göz önünde bulundurularak bireysel yol izlenmesi daha uygundur. Sadece sistemik ya da sadece lokal tedavilerin avantajları ve dezavantajları iyi değerlendirilmelidir. Aktif retinit tamamen geriledikten sonra takiplerde nüks açısından fundus muayenesinin ihmal edilmemesi önemli noktalardan bir tanesidir. Uzun dönemde ise IRU gelişiminin vizyon azaltıcı bir faktör olarak göz önünde bulundurulması ve tedavisinin gecikme olmadan yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Fırsatçı bir enfeksiyon olan CMV retinitine yatkınlık oluşturan hastalıklar arasında çalışmamızda % 75,7'lik oranla HIV dışı sebepler yer almaktadır.
2. Hastaların tanı anındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ile retinal tutulum alanı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p= 0,04$). Hastaların tanı anındaki zon tutulumları ve optik disk tutulumları ile tanı anındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri arasında ise anlamlı ilişki görülmemiştir.
3. Tanı anındaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ile 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri arasında ise fark saptanmamıştır. Buna sebep olarak da başlangıçta tutulan retinal alanların takiplerde atrofiye uğraması olduğu düşünülmüştür.
4. Hastalar HIV ve non-HIV olmak üzere iki gruba ayrılıp incelendiğinde ise her iki grup arasında tanı anında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, flare değerleri, ortalama intravenöz antiviral tedavi süreleri ve intravitreal enjeksiyon sayıları açısından bir fark saptanmazken sadece vitreus bulanıklığı görülme açısından anlamlı fark görülmüştür ($p= 0,028$).
5. Literatürden farklı olarak çalışmamızda hastaların flare değerleri de yer almaktadır. Bu açıdan değerlendirme yapıldığında hastaların tanı anı ve 1. Aydaki flare değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Bunun sebebi olarak da hem intravitreal hem de intravenöz tedavi sonrası, aktif retinit ile birlikte gözdeki enflamasyonun da gerilemesi olduğu düşünülmüştür.
6. Değerlendirmeye alınan gözlerin % 76,9' unda tanı anından itibaren 5 hafta içerisinde aktif retinit bulgularının tamamen gerilediği görülmüştür.
7. Değerlendirmeye alınan 39 gözün takipleri süresince 9'unda (% 23,1) nüks görülmüştür. Bilateral tutulumu olan bir hasta hariç diğer hastaların hepsinde nüks sistemik tedavi alınmadığı dönemde görülmüştür.
8. Çalışmamızda hem HIV etyolojisine sahip CMV retinitisi görülen hastalarda hem de HIV dışı etyolojiye sahip CMV retinitisi görülen hastalarda IRU gösterilmiştir. Tedavide ise lokal steroidin yanı sıra; laser fotokoagülasyon, intravitreal avastin ve sistemik interferon alfa 2a tedavisi kullanılan hastalar mevcuttur.
9. Takiplerinde IRU gelişen hastalara yapılan enjeksiyon sayısının yapılmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir ($p= 0,002$).

10. CMV retiniti tedavisinde sistemik ve lokal tedavi seçenekleri arasında algoritma açısından farklılıklar bulunmaktadır. Tedavinin kişiselleştirilmiş olması gerektiği ve bunun için en önemli faktörün hastanın immun sisteminin düzelmesi olduğu düşünülmektedir.
11. Uzun dönem komplikasyonu olarak karşımıza çıkan IRU' nin tanısının ve tedavisinin daha fazla hasta sayısı ve çok merkezli çalışmalar ile araştırılması önerilmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Yoser SL, Forster DJ, Rao NA. Systemic viral infections and their retinal and choroidal manifestations. *Surv Ophthalmol.* 1993;37(5):313-352. doi:10.1016/0039-6257(93)90064-E
2. Stagno, S., Pass, R. F., Dworsky, M. E., Henderson, R. E., Moore, E. G., Walton, P. D., Alford CA. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med.* 1982. doi:10.1056/NEJM198204223061601
3. Carmichael A. Cytomegalovirus and the eye. *Eye.* 2012;26(2):237-240. doi:10.1038/eye.2011.327
4. Daicker B. Cytomegalovirus Panuveitis with Infection of Corneo-Trabecular Endothelium in AIDS. *Ophthalmologica.* 1988;197(4):169-175. doi:10.1159/000309939
5. Chee SP, Bacsal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH. Clinical Features of Cytomegalovirus Anterior Uveitis in Immunocompetent Patients. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(5). doi:10.1016/j.ajo.2007.12.015
6. Streilein JW, Ohta K, Mo JS, Taylor AW. Ocular Immune Privilege and the Impact of Intraocular Inflammation. *DNA Cell Biol.* 2002;21(5-6):453-459. doi:10.1089/10445490260099746
7. Gabrielian K, Osusky R, Sippy BD, Ryan SJ, Hinton DR. Effect of TGF- β on interferon- γ -induced HLA-DR expression in human retinal pigment epithelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(13):4253-4259.
8. Jørgensen A, Wiencke AK, Coin M La, et al. Human retinal pigment epithelial cell-induced apoptosis in activated T cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(9):1590-1599.
9. Scholz M, Doerr HW, Cinatl J. Human cytomegalovirus retinitis: Pathogenicity, immune evasion and persistence. *Trends Microbiol.* 2003;11(4):171-178. doi:10.1016/S0966-842X(03)00066-0
10. Rao NA, Zhang J, Ishimoto S. Role of retinal vascular endothelial cells in development

- of CMV retinitis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:111-123; discussion 124-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10360285> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1298391>.
11. D'Amico DJ, Talamo JH, Felsenstein D, Hirsch MS, Albert DM, Schooley RT. Ophthalmoscopic and Histologic Findings in Cytomegalovirus Retinitis Treated With BW-B759U. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(12):1788-1793. doi:10.1001/archopht.1986.01050240062041
 12. Miyamoto K, Hiroshiba N, Tsujikawa A, Ogura Y. In vivo demonstration of increased leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1998.
 13. Toyokawa N, Kimura H, Kuroda S. Cytomegalovirus retinitis after subtenon triamcinolone acetate and intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor in an immunocompetent patient with age-related macular degeneration and diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol.* 2010. doi:10.1007/s10384-009-0784-2
 14. Jeon J, Victor M, Adler SP, et al. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006. doi:10.1155/IDOG/2006/80383
 15. Britt W. Manifestations of Human Cytomegalovirus Infection: Proposed Mechanisms of Acute and Chronic Disease. In: Shenk TE, Stinski MF, eds. *Human Cytomegalovirus.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008:417-470. doi:10.1007/978-3-540-77349-8_23
 16. Remington JS, Klein JO, Baker CJ, Wilson CB. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.*; 2006. doi:10.1016/B0-7216-0537-0/X5001-4
 17. Sahiner F, Cekmez F, Cetinkaya M, et al. Congenital cytomegalovirus infections and glycoprotein B genotypes in live-born infants: A prevalence study in Turkey. *Infect Dis (Auckl).* 2015;47(7):465-471. doi:10.3109/23744235.2015.1018316
 18. Gaytant MA, Steegers EAP, Semmekrot BA, Merkus HMMW, Galama JMD. Congenital cytomegalovirus infection: Review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 2002. doi:10.1097/00006254-200204000-00024

19. FOWLER KB, STAGNO S, PASS RJ, BRITT WJ, BOLL TJ, ALFORD CA. The Outcome of Congenital Cytomegalovirus Infection in Relation to Maternal Antibody Status. *Obstet Gynecol Surv.* 1992. doi:10.1097/00006254-199208000-00012
20. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis.* 1999. doi:10.1080/00365549950163969
21. Sheila C. Dollard 1* Scott D. Grosse2 and Danielle S. Ross. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;7(9):514-522. doi:10.1002/rmv
22. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992.
23. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of Hearing Loss in Children With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2004. doi:10.1542/peds.110.4.762
24. Ivarsson S-A, Lernmark B, Svanberg L. Ten-Year Clinical, Developmental, and Intellectual Follow-up of Children With Congenital Cytomegalovirus Infection Without Neurologic Symptoms at One Year of Age. *Pediatrics.* 2004. doi:10.1542/peds.99.6.800
25. Williamson WD, Percy AK, Yow MD, Gerson P, Catlin FI, Koppelman ML. Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection: Audiologic, Neuroradiologic, and Neurodevelopmental Abnormalities During the First Year. *Am J Dis Child.* 1990. doi:10.1001/archpedi.1990.02150360091031
26. CHURCH R. Virus Infections of the C.N.S. *Lancet.* 1998;232(6009):1007. doi:10.1016/S0140-6736(00)41524-2
27. Stagno S, Reynolds DW, Amos CS, et al. Auditory and Visual Defects Resulting from Symptomatic and Subclinical Congenital Cytomegaloviral and Toxoplasma Infections. *Pediatrics.* 1977.
28. Tuncer S, Oray M, Yildirim Y, Camcioglu Y, Tugal-Tutkun I. Bilateral intraocular

- calcification in necrotizing cytomegalovirus retinitis. *Int Ophthalmol*. 2014;34(5):1119-1122. doi:10.1007/s10792-014-9917-9
29. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS*. 2000;4(2):110-116. doi:10.1067/mpa.2000.103870
 30. Frenkel LD, Keys MP, Hefteren SJ, Roia-Pleszczynski M, Bellanti JA. Unusual Eye Abnormalities Associated with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 1980.
 31. Banker AS. Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56(5):377-383. doi:10.4103/0301-4738.42413
 32. Baldassano V, Dunn JP, Feinberg J, Jabs DA. Cytomegalovirus Retinitis and Low CD4+ T-Lymphocyte Counts. *N Engl J Med*. 1995;333(10):670-670. doi:10.1056/NEJM199509073331019
 33. Spaide RF, Vitale AT, Toth IR, Oliver JM. Frosted branch angiitis associated with cytomegalovirus retinitis. In: *American Journal of Ophthalmology*. ; 1992. doi:10.1016/S0002-9394(14)74723-3
 34. Zegans M, Marsh B, Walton RC. Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Int Ophthalmol Clin*. 2000. doi:10.1097/00004397-200004000-00010
 35. Holland GN, Vaudaux JD, Jeng SM, et al. Characteristics of Untreated AIDS-related Cytomegalovirus Retinitis. I. Findings before the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy (1988 to 1994). *Am J Ophthalmol*. 2008;145(1). doi:10.1016/j.ajo.2007.09.023
 36. LIN DY, WARREN JF, LAZZERONI LC, WOLITZ RA, MANSOUR SE. Cytomegalovirus Retinitis After Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy in Hiv-Infected Patients. *Retina*. 2002;22(3):268-277. doi:10.1097/00006982-200206000-00003
 37. Robinson MR, Ross ML, Whitcup SM. Ocular manifestations of HIV infection. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999. doi:10.1097/00055735-199912000-00011

38. Hoover DR, Peng Y, Saah A, et al. Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:821-82.
39. Sugar EA, Jabs DA, Ahuja A, Thorne JE, Danis RP, Meinert CL. Incidence of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1016-1024.e5. doi:10.1016/j.ajo.2011.11.014
40. Jabs DA, Bolton SG, Dunn JP, Palestine AG. Discontinuing anticytomegalovirus therapy in patients with immune reconstitution after combination antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 1998. doi:10.1016/S0002-9394(98)00285-2
41. J.S. S, J. O, A.H. F. Acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS). Review in medicine. *Surv Ophthalmol*. 1987;31(6):384-410. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0039-6257%2887%2990031-2
42. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Early report Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 1997;349:1443-1445.
43. Chaudry I, Brown GC. Effect of cytomegalovirus retinitis on the risk of visual acuity loss among patients with aids: Commentary. *Evidence-Based Ophthalmol*. 2007;8(3):176-178. doi:10.1097/IEB.0b013e3180ca8b1a
44. Palestine AG, Rodrigues MM, Macher AM, et al. Ophthalmic Involvement in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ophthalmology*. 1984;91(9):1092-1099. doi:10.1016/S0161-6420(84)34201-4
45. Michaels SH, Clark R, Kissinger P. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 2002;339(6):405-406. doi:10.1056/nejm199808063390612
46. Shapira Y, Mimouni M, Vishnevskia-Dai V. Cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients – associated conditions, clinical presentation, diagnostic methods and treatment strategy. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(7):e761-e767. doi:10.1111/aos.13553
47. Takakura A, Tessler HH, Goldstein DA, et al. Viral retinitis following intraocular or periocular corticosteroid administration: A case series and comprehensive review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014. doi:10.3109/09273948.2013.866256

48. Davis JL, Haft P, Hartley K. Retinal arteriolar occlusions due to cytomegalovirus retinitis in elderly patients without HIV. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013. doi:10.1186/1869-5760-3-17
49. Miao H, Tao Y, Jiang YR, Li XX. Multiple intravitreal injections of ganciclovir for cytomegalovirus retinitis after stem-cell transplantation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013. doi:10.1007/s00417-013-2368-6
50. Vishnevskia-Dai V, Shapira Y, Rahav G, Shimoni A, Somech R, Moisseiev J. Cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients: A practical management approach. *Ophthalmology*. 2015;122(4):866-868.e3. doi:10.1016/j.optha.2014.11.010
51. Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayarit S, Razonable RR. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(1):13-18. doi:10.1111/j.1399-3062.2007.00241.x
52. Development EW, Hemorrhages OD, Eyes A. Cytomegalovirus retinitis after intravitreal triamcinolone in an immunocompetent patient. *Am J Ophthalmol*. 2005;(415):1141-1143.
53. Tugal-Tutkun I, Araz B, Cagatay A. CMV retinitis after intravitreal triamcinolone acetate injection in a patient with Behçet's uveitis. *Int Ophthalmol*. 2010;30(5):591-593. doi:10.1007/s10792-009-9332-9
54. Delyfer MN, Rougier MB, Hubschman JP, Aouizérate F, Korobelnik JF. Cytomegalovirus retinitis following intravitreal injection of triamcinolone: Report of two cases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007. doi:10.1111/j.1600-0420.2007.00915.x
55. Toriyama K, Suzuki T, Hara Y, Ohashi Y. Cytomegalovirus retinitis after multiple ocular surgeries in an immunocompetent patient. *Case Rep Ophthalmol*. 2012. doi:10.1159/000343705
56. Vannozzi L, Bacherini D, Sodi A, et al. Cytomegalovirus retinitis following intravitreal dexamethasone implant in a patient with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2016. doi:10.1111/aos.12783
57. Bae SH, Kim TW, Chung H, Heo JW. Cytomegalovirus retinitis after intravitreal

- bevacizumab injection in an immunocompetent patient. *Korean J Ophthalmol*. 2013;27(1):61-63. doi:10.3341/kjo.2013.27.1.61
58. Schneider EW, Elner SG, Van Kuijk FJ, et al. Chronic retinal necrosis: Cytomegalovirus necrotizing retinitis associated with panretinal vasculopathy in non-hiv patients. *Retina*. 2013. doi:10.1097/IAE.0b013e318285f486
 59. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, Lyon AT, Yeh S, Danis R. Long-term Outcomes of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Modern Antiretroviral Therapy: Results from a United States Cohort. *Ophthalmology*. 2015. doi:10.1016/j.ophtha.2015.02.033
 60. Morrison VL, Kozak I, LaBree LD, Azen SP, Kayicioglu OO, Freeman WR. Intravitreal Triamcinolone Acetonide for the Treatment of Immune Recovery Uveitis Macular Edema. *Ophthalmology*. 2007. doi:10.1016/j.ophtha.2006.07.013
 61. Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, Avila CP, Freeman WR. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1998;116(2):169-175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488268>.
 62. Chiotan C, Radu L, Serban R, Cornăcel C, Cioboata M, Anghel A. Cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients. *J Med Life*. 2014;7(2):237-240. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25408732><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4197487>.
 63. Holland GN, Buhles WC, Mastre B, Kaplan HJ. A Controlled Retrospective Study of Ganciclovir Treatment for Cytomegalovirus Retinopathy: Use of a Standardized System for the Assessment of Disease Outcome. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(12):1759-1766. doi:10.1001/archopht.1989.01070020841024
 64. Smith IL, Macdonald JC, Freeman WR, Shapiro AM, Spector SA. Cytomegalovirus (CMV) Retinitis Activity Is Accurately Reflected by the Presence and Level of CMV DNA in Aqueous Humor and Vitreous. *J Infect Dis*. 2002;179(5):1249-1253. doi:10.1086/314710
 65. P. D, G.S. B, W.G.V. Q, A. K, P.H. R, H.G.M. N. Diagnostic assays in cytomegalovirus retinitis: Detection of herpesvirus by simultaneous application of the polymerase chain

- reaction and local antibody analysis on ocular fluid. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(3):235-240.
- <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L26090351>.
66. Port AD, Orlin A, Kiss S, Patel S, D'Amico DJ, Gupta MP. Cytomegalovirus Retinitis: A Review. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(4):224-234. doi:10.1089/jop.2016.0140
 67. Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome-bench to bedside: LXVII Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(2):212-241. doi:10.1016/j.ajo.2010.10.018
 68. Holland GN. AIDS and Ophthalmology: The First Quarter Century. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3). doi:10.1016/j.ajo.2007.12.001
 69. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-516. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057
 70. Bramer GR. International statistical classification of diseases and related health problems - Tenth revision. *World Heal Stat Q*. 1988.
 71. Ho M, Invernizzi A, Zagora S, et al. Presenting Features, Treatment and Clinical Outcomes of Cytomegalovirus Retinitis: Non-HIV Patients Vs HIV Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;0(0):1-8. doi:10.1080/09273948.2019.1604003
 72. Qian Z, Chen X, Tao Y, Li W, Gu W. Prognostic Factors of Cytomegalovirus Infection Associated Retinitis in HIV-Negative Patients: A Retrospective Cohort Study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;0(0):1-6. doi:10.1080/09273948.2019.1659978
 73. Sutcu M, Acar M, Akturk H, Bulut M. Cytomegalovirus Retinitis in Immunosuppressed Patients : Case Studies. 2016;(May).
 74. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(1):48-61. doi:10.1016/S0002-9394(01)01322-8
 75. Schneider EW, Elner SG, Van Kuijk FJ, et al. Chronic retinal necrosis: Cytomegalovirus

- necrotizing retinitis associated with panretinal vasculopathy in non-hiv patients. *Retina*. 2013;33(9):1791-1799. doi:10.1097/IAE.0b013e318285f486
76. Pathanapitoon K, Tesavibul N, Choopong P, et al. Clinical manifestations of cytomegalovirus-associated posterior uveitis and panuveitis in patients without human immunodeficiency virus infection. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(5):638-645. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.2860
 77. Roberts BW, Cech I. Association of type 2 diabetes mellitus and seroprevalence for cytomegalovirus. *South Med J*. 2005. doi:10.1097/01.SMJ.0000163310.12516.2D
 78. Sloan DJ, Taegtmeyer M, Pearce IA, Hart IJ, Miller ARO, Beeching NJ. Cytomegalovirus retinitis in the absence of HIV or immunosuppression. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(5):813-815. doi:10.1177/112067210801800525
 79. Mao F, Wu J, Sun H, You Q, Li D. Frosted branch angiitis in an AIDS patient with cytomegalovirus retinitis. *Int J Infect Dis*. 2016;52:9-11. doi:10.1016/j.ijid.2016.09.003
 80. Iu LP, Fan MC, Lau JK, Chan TS, Kwong YL, Wong IY. Long-term Follow-up of Cytomegalovirus Retinitis in Non-HIV Immunocompromised Patients: Clinical Features and Visual Prognosis. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:145-153. doi:10.1016/j.ajo.2016.03.015
 81. Zhang Y, Ruan X, Yang W, et al. High ocular CMV copies and mismatched receipts may predict poor visual prognosis in CMV retinitis patients following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):1-7. doi:10.1186/s12886-017-0622-0
 82. Kim DY, Jo J, Joe SG, Kim JG, Yoon YH, Lee JY. Comparison of visual prognosis and clinical features of cytomegalovirus retinitis in HIV and NON-HIV patients. *Retina*. 2017;37(2):376-381. doi:10.1097/IAE.0000000000001144
 83. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2232-2239. doi:10.1016/j.ophttha.2004.05.028

84. Kuo IC, Kempen JH, Dunn JP, Vogelsang G, Jabs DA. Clinical characteristics and outcomes of cytomegalovirus retinitis in persons without human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):338-346. doi:10.1016/j.ajo.2004.04.015
85. Teoh SC, Ou X, Lim TH. Intravitreal ganciclovir maintenance injection for cytomegalovirus retinitis: Efficacy of a low-volume, intermediate-dose regimen. *Ophthalmology*. 2012;119(3):588-595. doi:10.1016/j.opthta.2011.09.004
86. Agarwal A, Kumari N, Trehan A, et al. Outcome of cytomegalovirus retinitis in immunocompromised patients without Human Immunodeficiency Virus treated with intravitreal ganciclovir injection. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(9):1393-1401. doi:10.1007/s00417-014-2587-5
87. Kirsch LS, Arevalo JF, de la Paz EC, Munguia D, de Clerq E, Freeman WR. Intravitreal Cidofovir (HPMPC) Treatment of Cytomegalovirus Retinitis in Patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Ophthalmology*. 1995;102(4):533-543. doi:10.1016/S0161-6420(95)30985-2
88. Robinson MR, Reed G, Csaky KG, Polis MA, Whitcup SM. Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2000. doi:10.1016/S0002-9394(00)00530-4
89. Kempen JH, Min YI, Freeman WR, et al. Risk of Immune Recovery Uveitis in Patients with AIDS and Cytomegalovirus Retinitis. *Ophthalmology*. 2006;113(4):684-694. doi:10.1016/j.opthta.2005.10.067
90. Henderson HWA, Mitchell SM. Treatment of immune recovery vitritis with local steroids. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(5):540-545. doi:10.1136/bjo.83.5.540
91. Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC, et al. Immune recovery vitritis and uveitis in aids: Clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina*. 2001;21(1):1-9. doi:10.1097/00006982-200102000-00001
92. Kosobucki BR, Goldberg DE, Bessho K, et al. Valganciclovir therapy for immune recovery uveitis complicated by macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(4):636-638. doi:10.1016/j.ajo.2003.11.008