

Herpetik Keratit Skarı Nedeniyle Penetran Keratoplasti Yapılan Olguda Latanoprost Kullanımı Sonrası Görülen Allograft Reaksiyonu

Allograft Reaction After Latanoprost use Following Penetrating Keratoplasty for Corneal Scarring due to Herpetic Keratitis

Tahir Kansu Bozkurt, Ayşe Ebru Bahadır*, Selda Aktay Kutan**, Suphi Acar***

Gümüşsuyu Asker Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Sakarya Hendek Devlet Hastanesi, Göz Kliniği, Sakarya, Türkiye

**Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi, Göz Kliniği, Zonguldak, Türkiye

***Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Yirmi yedi yaşında erkek hastanın sağ gözüne herpetik keratite ikincil kornea skarı nedeniyle penetran keratoplasti (PK) uygulandı. Takip sürecinin 14. ayında tedaviye dirençli göz içi basıncı yüksekliği nedeniyle latanoprost başlandı. Tedavinin 15. gününde allograft reaksiyonu (AR) gelişti. Yoğun immünsüpresif tedaviye rağmen, yeterli cevabın alınmaması, steroid tedavisine ikincil herpetik keratoüveiti düşündürdü. Oral antiviral tedavi ile keratik presipitatların dramatik azalması, bu düşüncüyü doğruladı. AR tedavisi sonrası 3. ayda greft saydamlığı devam etmektedir. PK yapılan gözlerde inflamasyon, ön kamaranın immun ayrıcalığını bozarak greft başarısını tehlikeye atabilmektedir. Prostaglandin analoglarının kan-aköz bariyeri üzerine etkileri göz önüne alındığında, bu olguda latanoprost kullanımının AR ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir. Olguda dikkat çeken bir diğer özellik ise AR tedavisine ikincil olarak herpes simpleks virüs (HSV) reaktivasyonunun izlenmesidir. Bu nedenle, HSV hikayesi olan olgularda AR tedavisi ile beraber oral antiviral profilaksinin verilmesi greft başarısını arttıracaktır. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 150-3)

Anahtar Kelimeler: Allograft reaksiyonu, herpes simpleks virüs, latanoprost, oral asiklovir profilaksisi, penetran keratoplasti

Summary

A 27-year-old male patient with a corneal scar secondary to herpetic keratitis in the right eye underwent penetrating keratoplasty (PK). At the 14th month of follow-up, latanoprost was started to treat high intraocular pressure which was refractory to treatment. On the 15th day of latanoprost use, allograft reaction (AR) developed. Insufficient clinical response despite intensive immunosuppressive therapy made us consider the possibility of recurrent herpetic keratouveitis secondary to steroid treatment. The dramatic reduction in the number of keratic precipitates with oral valacyclovir treatment confirmed this diagnosis. The graft remained clear 3 months after the AR treatment. Inflammation in eyes that had undergone PK jeopardizes the graft success by disrupting the immune privilege of anterior chamber. Considering the effects of prostaglandin analogues on blood-aqueous barrier, latanoprost use might have been related to allograft reaction in this case. Another remarkable characteristics of this case was the herpes simplex virus (HSV) reactivation secondary to AR therapy. For this reason, oral acyclovir prophylaxis together with AR therapy would improve graft success in cases with HSV history. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 150-3)

Key Words: Allograft reaction, herpes simplex virus, latanoprost, oral acyclovir prophylaxis, penetrating keratoplasty

Giriş

Herpes simpleks virüsü (HSV) kornea skarına ikincil görme kaybına sebep olan önemli bir enfeksiyöz nedendir.^{1,2} Herpes simpleks virüsü enfeksiyonu hikâyesi bulunan gözlerde yapılan kornea nakilleri sonrası hasta takibi, keratokonus veya kornea distrofileri gibi sebeplerden kornea nakli yapılan hastalara göre daha fazla dikkat ve özen gerektirir.³ Ameliyat sonrası takip

sürecinde karşılaşılabilecek tedaviye dirençli glökom, allograft reaksiyonu (AR) ve HSV reaktivasyonu, greft başarısını tehdit eden sorunlar arasında yer almaktadır.⁴

Bu olgu sunumunda HSV'ye ikincil kornea skarı nedeniyle penetran keratoplasti (PK) uygulanan hastada görülen dirençli glökomun tedavisinde, latanoprost kullanımı sonrası gelişen AR ve tedavisi sürecinde karşılaşılan HSV reaktivasyonu bildirilmektedir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tahir Kansu Bozkurt, Gümüşsuyu Asker Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Gsm: +90 532 547 85 30 E-posta: drtkansubozkurt@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 20.11.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.08.2011

Olgu Sunumu

Yirmi yedi yaşında erkek hastanın sağ gözüne herpes simpleks virüsü (HSV) keratitine ikincil skar nedeniyle Şubat 2008'de PK uygulandı. PK sonrası erken dönemde 6x1 olarak başlanan topikal prednizolon asetat kademeli olarak azaltıldı. HSV profilaksisi amacıyla ilk 7 ay oral asiklovir (800 mg) kullanıldı. On aylık takip sürecinin ardından, antiçlokomatöz ajanlar (topikal dorzolamid + timolol fiks kombinasyonu 2x1 ve brimonidin tartarat 2x1) ile kontrol edilebilen göz içi basıncı (GİB) yüksekliği izlenmeye başlandı. Hastanın kornea nakli sonrası ondördüncü ayda acil polikliniğimize başvurusunda herhangi bir şikâyeti yoktu ancak hikâyesinde, dış merkezde yapılan muayenesinde GİB'nin 34 mmHg ölçüldüğünü ve mevcut antiçlokomatöz tedaviye topikal latanoprost 1x1 ve oral asetazolamid 250 mg 2x1 eklendiğini ve GİB'nin en düşük 28 mmHg elde edilmesi üzerine kliniğimize yönlendirildiği öğrenildi. Muayenesinde sağ göz görme keskinliği 3/10, sol göz tamdı. Biyomikroskopik muayenesinde sağ gözde greft kornea saydam, saat 1-2 arası alıcı yatakta grefte ulaşmayan ince periferik damarlanma mevcuttu. Ön kamara reaksiyonu yoktu. Sağ göz GİB, Goldmann aplanasyon tonometresi ile 23 mmHg olarak tespit edildi. Sağ göz kornea kalınlığı 580 µm olarak ölçüldü. Göz dibi muayenesinde 4/10 çukurluk/disk oranı tespit edildi. Optik koherens tomografi ile yapılan sinir lifi tabakası değerlendirmesinde incelleme mevcut değildi. Gonyoskopide ön kamara açısı Shaffer sistemine göre grade 4 olarak değerlendirildi. Sol gözün ön segment ve fundus muayenesinde özellik yoktu.

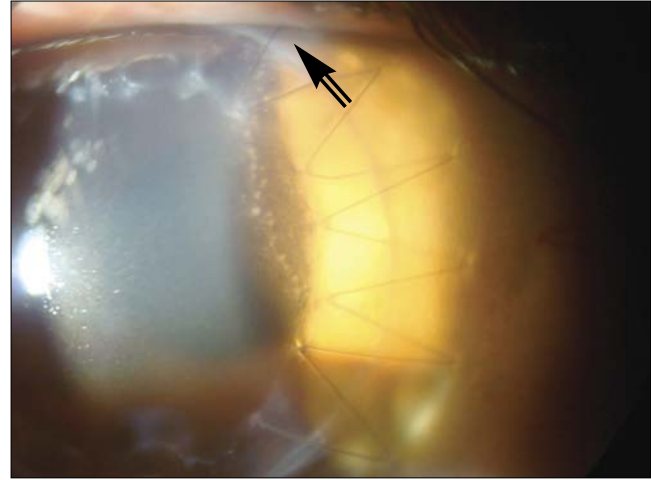
Latanoprost kullanımına başlanmasının 15. gününde görmede azalma ve gözde kızarıklık şikâyeti ortaya çıkan hastanın sağ gözdeki görme keskinliği 2/10'du. Biyomikroskopik muayenede greft nazalinde saat 1-4 arası doğrusal şekilde dizilmiş grefte sınırlı olarak yerleşmiş keratik presipitatlar (KP) (Khodadoust hattı), ön kamarada 4 + hücre ve endotelial immun red hattının nazalinde kornea kalınlığı artmış olarak izlendi (Resim 1). GİB 20 mmHg idi. AR tedavisi amacıyla topikal prednizolon asetat (saat başı), siklosporin A %2'lik (5x1) ve oral prednizolon 80 mg/gün (1mg/kg/gün) (+ famotidin tb 1x1) başlandı. Topikal latanoprost tedaviden çıkartıldı.

AR tedavisinin ilk on günlük takip periyodu içinde Khodadoust hattının kaybolduğu ancak KP'lerin sayısında azalmayla beraber, doğrusal dizilimin bozulduğu ve daha yaygınlaştığı ve kornea nazalinde epitelde büllerin oluştuğu ve kornea ödeminin arttığı görüldü (Resim 2). On günlük yoğun tedaviye rağmen klinikte yeterli bir düzelmeye olmaması ve KP'lerin özellikle saat 4 hizasında alıcı yatakta da izlenmesi kliniğin tekrar gözden geçirilmesini sağladı. Yoğun steroid tedavisi ve KP'lerin alıcı yatağa yayılması herpetik keratoüveiti düşündürdü. Tedaviye oral valasiklovir 1x3 (3000 mg/gün) eklenmesinden 2 gün sonra görülen dramatik iyileşme Resim 3'te izlenmektedir. Oral ve topikal steroid tedavisi kademeli olarak azaltılmaya başlandı. Yedi gün sonrasında herpetik keratoüveit kontrol altına alındı ve oral valasiklovir kesilerek, oral asiklovir 1x2 (800 mg) (profilaktik dozunda) başlandı.

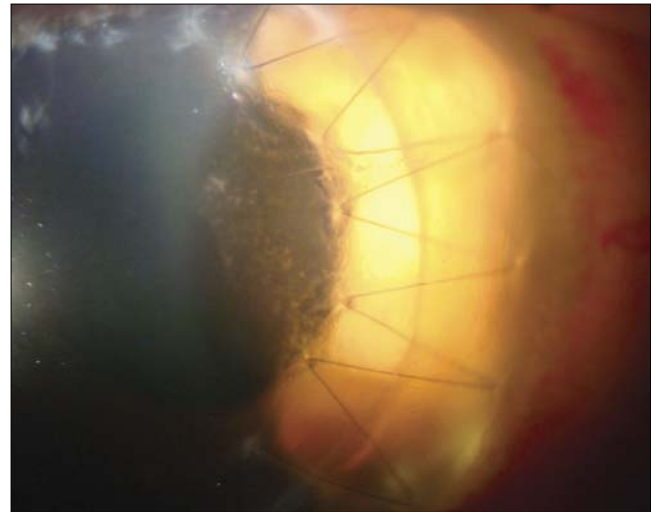
Hastanın 3 ay sonraki muayenesinde görme keskinliği 4/10, GİB 14 mmHg ve endotel hücre yoğunluğu 965 hücre/mm² olarak tespit edildi. Ön segment fotoğrafı Resim 4'te izlenmektedir. Uygulanan tedavi topikal timolol + dorzolamid fiks kombinasyonu 2x1 ve oral asiklovir 1x2 (800 mg) idi.

Tartışma

Allograft reddi, PK sonrası greft başarısızlığının en sık görülen sebebidir.⁵ HSV hikâyesi gözler AR açısından yüksek riskli kabul edilmektedir.^{6,7} HSV reaktivasyonu ile virüse karşı oluşan immun cevap insidental olarak greftin tanınmasına sebep olabileceği^{8,9} gibi inflamasyon ve damarlanmada artış ile de gerçekleşecek lökosit infiltrasyonu da AR'yi tetikleyebilir.¹⁰



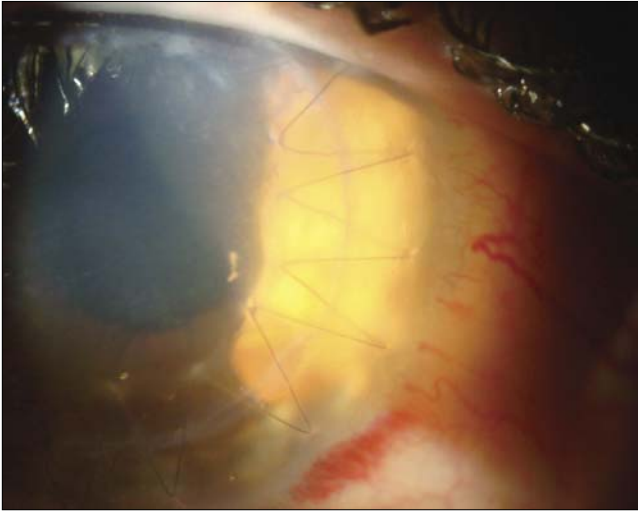
Resim 1. Latanoprost kullanımının 15. gününde izlenen allograft reaksiyonunun izlendiği ön segment fotoğrafı. Saat 1-4 arası doğrusal şekilde dizilmiş grefte sınırlı olarak yerleşmiş keratik presipitatlar (Khodadoust hattı) ve alıcı yatakta saat 1-2 arasında yer alan grefte ulaşmayan ince periferik damarlanma (siyah ok) izlenmektedir



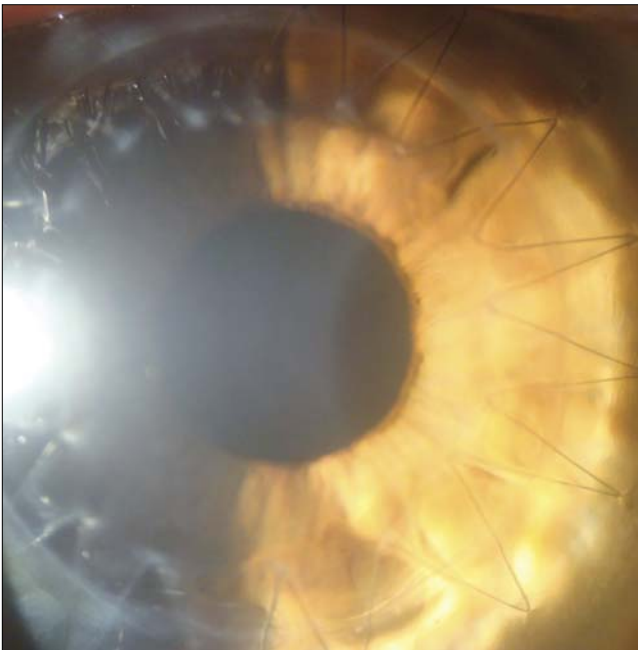
Resim 2. Allograft reaksiyonu tedavisinin 10. gününde ön segment fotoğrafı. Keratik presipitatların doğrusal dizilimin bozulduğu ve kornea nazalinde epitelde büllerin oluştuğu izlenmektedir

Bunun yanında HSV hikâyesi gözlerde aktif inflamasyon mevcut olmasa da subklinik inflamasyonun devam ettiği öne sürülmektedir. Shtein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada klinik olarak en az 6 ay sakin kabul edilen HSV keratitli gözlerin sadece %16'sında histopatolojik olarak inflamasyona rastlanmamıştır.¹¹ Sonuç olarak HSV hikâyesi olan gözler, HSV reaktivasyonu izlense de izlenmese de AR açısından yüksek riskli durumdadırlar.

Olgunun kliniğinde değerlendirildiğinde, AR ile beraber ayırıcı tanıda herpes simpleks keratoüveiti akla gelmektedir. Böyle bir olguda ayırıcı tanıyı yapmak oldukça güçtür. Ancak,



Resim 3. Tedaviye oral valasiklovir eklenmesinden 2 gün sonraki ön segment fotoğrafı. Keratik presipitatların sayısı dramatik şekilde azaldığı izlenmektedir



Resim 4. Allograft reaksiyonu ve herpetik keratoüveiti tedavisi sonrası 3. ayda çekilen ön segment fotoğrafı

KP'lerin sadece greft ile sınırlı olması, en yakın kan damarı ile ilişkili bölgede greft yatak sınırından başlaması herpes simpleks keratoüveitinden uzaklaşmamıza sebep olan özelliklerdir.⁵

Bu olguda dikkatimizi çeken esas unsur ise AR'nin latanoprost kullanımına başlandıktan sonra görülmüş olmasıydı. Prostaglandinlerin oküler inflamasyonda yüksek seviyelere ulaştığı ve kan-aköz bariyerinde yıkılmayı indüklediği bilinmektedir.¹² Latanoprost, normal gözlerde ve primer açık açılı glokomlu gözlerde kan-aköz bariyerinin geçirgenliğini değiştirmeden GİB'yi düşürdüğü bilinen etkili bir prostaglandin analogudur. Ancak kan-aköz bariyerinin hasarlı olabileceğine işaret eden geçirilmiş inflamasyon ve cerrahi hikâyesi mevcut olan hastalarda anterior üveit, kistoid maküler ödem gibi ters etkilere sebep olabilmektedir.¹² Görülen ters etkilerin temelinde de inflamasyonun artışı ve kan-aköz bariyerindeki bozulma olduğu düşünülmektedir.^{13,14} Kan-aköz bariyerinin ne derecede sağlıklı olduğunun bilinmediği PK uygulanmış bir gözde, latanoprost kullanımı ile inflamasyonun tetiklenmesinin, ön kamaranın immun ayrıcılığı üzerine nasıl bir etkisinin olacağı bilinmemektedir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde latanoprost ile tetiklenen AR bildirilmemiştir. Ancak, pilokarpinin inflamasyonu arttırarak greft reddine zemin hazırladığını öne süren Massry ve Assil,¹⁵ pilokarpin kullanımı sonrası endotelial allograft reddi ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Dada ve arkadaşlarıda¹⁶ aynı nedenle PK sonrası gelişen glokom ile mücadelede pilokarpin kullanımından kaçınılması gerektiğini öne sürmüştür.

Öte yandan prostaglandin analogları kullanımı sonrası görülen herpes simpleks keratiti ile ilişkili pek çok vaka bildirildiğini görmekteyiz.^{17,18} Latanoprost kullanan pek çok hasta olduğu dikkate alınır, glokom polikliniklerinde herpes enfeksiyonları ile çok daha sık karşılaşılması gerekirdi. Pratikte bu kadar sık izlenmemesi prostaglandin analogları ile herpes enfeksiyonu rekürrensini direkt ilişkilendirmenin doğru olmayacağını göstermektedir. Ancak bu konuda yapılan hayvan deneyleri değerlendirildiğinde herpes hikâyesi olan gözlerde daha dikkatli kullanılması önerilmektedir.¹⁹ Bunun yanında, olası bir HSV reaktivasyonunun greft başarısını tehlikeye atacağı değerlendirildiğinde, prostaglandin analoglarının PK uygulanmış HSV hikâyesi gözlerde tercih edilmemesi daha iyi bir seçenek olacaktır.

Bu olguda HSV hikâyesi nedeniyle zaten AR açısından yüksek riskli olması nedeniyle, gelişen AR'yi direkt olarak latanoprost ile ilişkilendirilmesi uygun değildir. Ancak inflamasyonun tetiklenmesi ve HSV reaktivasyonu ihtimalinin dikkate alınmış olmamız gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu nedenle prostaglandinlerin PK sonrası glokomla mücadelede tercih edilmemesi daha sağlıklı görünmektedir. Beraberinde, bu olgu için dördüncü anti-glokomatöz ilaç olarak kullanılan prostaglandinlerin GİB düşürücü etkisi ayrı bir tartışma konusudur.

HSV hikâyeli gözlerde, PK sonrası uygulanan steroid rejimi trigeminal gangliyonda latent olarak kalan HSV'nin korneaya transnöronal göçüne ve reaktivasyonuna sebep olabilmektedir. Reaktivasyonun ve AR'nin en sık görüldüğü ve steroidlerin yoğun olarak kullanıldığı PK sonrası ilk yıl antiviral koruma (oral asiklovir 800 mg /gün) uygulanması önerilmektedir.²⁰⁻²² Bu olguda da PK sonrası ilk 7 ay profilaktik asiklovir kullanılmıştır. Ancak AR tedavisinde çok daha yoğun uygulanan steroidler de HSV reaktivasyonu ihtimalini arttırır. Nitekim olguda 10 günlük yoğun immunsupresyona rağmen klinikte yeterli bir cevabın alınamaması, KP'lerin yerleşimindeki değişiklik, steroid tedavisine ikincil herpetik keratoüveiti düşündürdü ve oral valasiklovir tedavisiyle KP'lerin sayısının dramatik bir şekilde azalması bu düşüncüyü doğrular nitelikteydi. Bu olguda AR tedavisi amacıyla uygulanan yoğun immunsüpresif yağmuru altında antiviral şemsiyenin açılmaması kliniği daha zor anlaşılır hale getirmiş ve endotelin daha uzun süre stres altında kalmasına sebep olmuştur. Bu nedenle benzer olgularda bu olguda uygulamayı atladığımız antiviral korumanın AR tedavisi ile birlikte verilmesi, olası HSV reaktivasyonlarını engelleyerek greft başarısını arttıracaktır.⁹

Sonuç olarak PK uygulanan herpes hikâyeli gözlerde gelişen komplikasyonlarla mücadele ilave ayrıntılar içermektedir. AR ile herpes simpleks keratoüveitinin ayrımı ve prostaglandin analogları ile AR ilişkilerinin değerlendirilmesinin gerekliliği olguyu daha özellikli hale getirmiştir. Bu olgu ışığında elde ettiğimiz tecrübenin, benzer olgulara yaklaşımın ve tedavi seçeneklerinin daha dikkatli değerlendirilmesini sağlayacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- Liesegang TJ, Melton LJ 3rd, Daly PJ, Ilstrup DM. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol.* 1989;107:1155-9.
- Remeijer L, Doornbal P, Geerards AJ, Rijneveld WA, Beekhuis WH. Newly acquired herpes simplex virus keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 1997;104:648-52.
- Thompson RW Jr, Price MO, Bowers PJ, Price FW Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 2003;110:1396-402.
- LLomholt JA, Baggesen K, Ehlers N. Recurrence and rejection rates following corneal transplantation for herpes simplex keratitis. *Acta Ophthalmol. Scand* 1995;73:29-32.
- Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:375-96.
- The collaborative corneal transplantation studies (CCTS). Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1392-403.
- D'Amaro J, Volker-Dieben HJ, Kruit PJ, de Lange P, Schipper R. Influence of pretransplant sensitization on the survival of corneal allografts. *Transplant Proc.* 1991;23:368-72.
- Cobo LM, Coster DJ, Rice NS, Jones BR. Prognosis and management of corneal transplantation for herpetic keratitis. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:1755-9.
- Ficker LA, Kirkness CM, Rice NS, Steele AD. The changing management and improved prognosis for corneal grafting in herpes simplex keratitis. *Ophthalmology.* 1989;96:1587-96.
- Williams KA, Roder D, Esterman A, Muehlberg SM, Coster DJ. Factors predictive of corneal graft survival. Report from the Australian Corneal Graft Registry. *Ophthalmology.* 1992;99:403-14.
- Shein RM, Garcia DD, Musch DC, Elner VM. Herpes simplex virus keratitis: histopathologic inflammation and corneal allograft rejection. *Ophthalmology.* 2009;116:1301-5.
- Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008;53 Suppl1:S93-105.
- Moro SE, Gottfredsdottir MS, Schteingart MT, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology.* 1999;106:1024-9.
- Lima MC, Paranhos A, Jr., Salim S, et al. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J Glaucoma.* 2000;9:317-21.
- Massry GG, Assil KK. Pilocarpine-associated allograft rejection in postkeratoplasty patients. *Cornea.* 1995;14:202-5.
- Dada T, Aggarwal A, Minudath KB, et al. Post-penetrating keratoplasty glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56:269-77.
- Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:602-4.
- Ekatomatis P. Herpes simplex dendritic keratitis after treatment with latanoprost for primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1008-9.
- Kaufman HE, Varnell ED, Thompson HW. Latanoprost increases the severity and recurrence of herpetic keratitis in the rabbit. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:531-6.
- Barney NP, Foster CS. A prospective randomized trial of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Cornea.* 1994;13:232-6.
- Akova YA, Onat M, Duman S. Efficacy of low-dose and long-term oral acyclovir therapy after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 1999;7:51-60.
- van Rooij J, Rijneveld WJ, Remeijer L, et al. Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis: a placebo-controlled multicenter trial. *Ophthalmology.* 2003;110:1916-9.