



Akut Retinal Nekroz Prognozunun Retinal Tutulum ile İlişkisi

Association Between Prognosis of Acute Retinal Necrosis and Retinal Involvement

İD Nihan Aksu-Ceylan, İD Mehmet Eren Güner, İD Zafer Cebeci, İD Emre Altinkurt, İD Nur Kır, İD Merih Oray, İD İlknur Tugal-Tutkun

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Akut retinal nekroz (ARN) tanısı ile takip edilen hastaların tanı ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi, başvuru retinal tutulumun yaygınlığına göre klinik özelliklerin ve gelişen komplikasyonların karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Elli iki hastanın klinik kayıtları incelendi ve 48 hasta çalışmaya alındı. Hastalar başvuru anındaki nekrotizan retinitin yaygınlığına göre 2 gruba ayrıldı: 1-2 kadran nekrotizan retinit (Grup A) veya 3-4 kadran nekrotizan retinit (Grup B).

Bulgular: On dört kadın, 34 erkek hastanın ortalama başvuru yaşı $51,3 \pm 13,6$ yıl (aralık: 27-78) idi. Kırk hastada unilateral, 8 hastada bilateral tutulum saptandı. On bir göz (%19,6) Grup A'ya, 45 göz (%80,4) grup B'ye dahil edildi. On bir (%22,9) hastada geçirilmiş herpes simpleks virüsü/varisella-zoster virüsü enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. On iki hasta (grup A'da 1, grup B'de 11), başvuru öncesi antiviral tedavi almadan lokal veya sistemik kortikosteroid tedavisi almıştı. Medyan takip süreleri; grup A'da 29 ay (aralık: 1-209), grup B'de 8,5 ay (aralık: 0,75-209) idi. İlk başvuruda ortalama görme keskinlikleri (GK); grup A'da ortalama $0,42 \pm 0,55$ LogMAR (aralık: 0-2,0), grup B'de $1,28 \pm 0,95$ LogMAR (aralık: 0-2,9) idi ($p < 0,05$). Başvuru anında saptanan oküler bulgulardan, iki grup arasında sadece keratik presipitat varlığında anlamlı fark saptandı ($p = 0,021$). Grup A'da 1 (%9,1) gözde, grup B'de 30 (%66,7) gözde retina dekolmanı gelişti ($p < 0,001$). Optik disk solukluğu grup A'da 4 (%36,4) gözde, grup B'de 32 (%71,1) gözde saptandı ($p = 0,033$). Diğer oküler komplikasyonlar açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Son vizitte ortalama GK; grup A'da $0,29 \pm 0,41$ LogMAR, grup B'de $1,61 \pm 0,90$ LogMAR idi ($p < 0,05$).

Sonuç: ARN, tanı konulur konulmaz tedavi başlanmasını gerektiren oftalmolojik acildir. Başvuru anında retinal tutulumun yaygınlığı görsel prognozu etkilediği için erken tanı ve antiviral tedavinin erken başlanması sonuç görme açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Akut retinal nekroz, viral retinit, antiviral ajanlar, varisella-zoster virüsü, herpes simpleks virüsü, retina dekolmanı

Abstract

Objectives: The aims of this study were to describe the clinical presentation and treatment modalities of acute retinal necrosis (ARN) and to evaluate complications and clinical outcomes according to the extent of retinal involvement at initial presentation.

Materials and Methods: The medical records of 52 patients diagnosed with ARN were reviewed and 48 were included in the study. Patients were categorized into two groups according to the extent of retinitis at presentation: retinal involvement of 1-2 quadrants (Group A) or 3-4 quadrants (Group B).

Results: The mean age of the 14 women and 34 men at presentation was 51.3 ± 13.6 years (range: 27-78). There were 40 unilateral and 8 bilateral cases. There were 11 eyes (19.6%) in Group A and 45 eyes (80.4%) in Group B. Eleven patients (22.9%) had a history of herpes simplex virus/varicella-zoster virus infection. One patient in Group A and 11 patients in Group B had received local or systemic corticosteroid therapy without concomitant antiviral treatment before referral. The median follow-up period was 29 months (range:

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nihan Aksu-Ceylan, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: aksunihan@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-3724-7659

Geliş Tarihi/Received: 27.07.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.12.2021

Cite this article as: Aksu-Ceylan N, Güner ME, Cebeci Z, Altinkurt E, Kır N, Oray M, Tugal-Tutkun İ. Association Between Prognosis of Acute Retinal Necrosis and Retinal Involvement. Turk J Ophthalmol 2022;52:405-411

1-209) in Group A and 8.5 months (range: 0.75-209) in Group B. Mean visual acuity (VA) at presentation was 0.42 ± 0.55 LogMAR (range: 0-2.0) in Group A and 1.28 ± 0.95 LogMAR (range: 0-2.9) in Group B ($p < 0.05$). The presence of endothelial keratic precipitates at presentation was significantly different between two groups ($p = 0.021$). Retinal detachment (RD) occurred in 1 eye (9.1%) in Group A and 30 eyes (66.7%) in Group B ($p < 0.001$). Optic disc pallor was seen in 36.4% (4/11) of eyes in Group A and 71.1% (32/45) of eyes in Group B ($p = 0.033$). Other ocular complications were not significantly different between two groups. Mean final visual acuity was 0.29 ± 0.41 LogMAR in Group A and 1.61 ± 0.90 LogMAR in Group B ($p < 0.05$).

Conclusion: The extent of retinal involvement at presentation affects visual outcomes and this shows the importance of early diagnosis and early initiation of antiviral treatment.

Keywords: Acute retinal necrosis, viral retinitis, antiviral agents, varicella-zoster virus, herpes simplex virus, retinal detachment

Giriş

Akut retinal nekroz (ARN); periferik retinadan başlayarak hızla arka kutba yayılım gösteren, birleşme eğiliminde nekrotizan retinit odakları ile karakterize, retinal arterit, papillit, vitritis ve anterior üveitin eşlik ettiği klinik bir sendromdur.¹ Herpes ailesi virüslerinin etken olduğu bir hastalıktır.^{2,3} İmmünkompetan bireylerde yaş ve cinsiyet ayrımı gözlemlenmez, ortaya çıkabilmektedir.⁴

ARN tanısı klinik muayene bulgularına göre konulur. Ön kamara sıvısı veya vitreus örneklerinin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile analizi tanının doğrulanması ve sebep olan etkenin kesin olarak saptanması için kullanılabilir.^{5,6,7} Tedavide sistemik [intravenöz (IV)/oral] ve/veya intravitreal antiviral ajanlar kullanılmaktadır.^{8,9,10}

Etkili antiviral tedaviye rağmen, hastalarda sonuç görme keskinliği (GK) düşük kalabilmektedir.^{2,3} Retinal atrofi ile gerileyen nekroz alanları, sıklıkla sekonder retina dekolmanına (RD) sebep olmakta ve bu komplikasyon görme prognozunu olumsuz etkilemektedir. Buna karşılık, Hillenkamp ve ark.'nın¹¹ yaptığı çalışmada, sonuç görme kaybının RD'den daha çok retinal iskemi ve optik atrofi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmada, ARN tanısı alan hastaların klinik bulguları ve uygulanan tedaviler incelenmiş ve ilk başvuru anındaki retinal tutulumun yaygınlığının komplikasyonlar ve sonuç GK ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Eylül 1998-Şubat 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve ARN tanısı alan 52 hastanın klinik kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma, Helsinki Deklarasyon Prensipleri'ne uygun olarak gerçekleştirildi ve İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı.

ARN tanısı, tek bir klinisyen (I.T.T.) tarafından Amerikan Üveit Komitesi tarafından belirlenen tanı kriterlerine göre klinik olarak konuldu.¹

Hastaların klinik kayıtları; demografik özellikler, oküler ve medikal geçmiş, başvuru anı ve takiplerde saptanan oküler bulgular, laboratuvar testleri, uygulanan tedaviler ve gelişen komplikasyonlar açısından incelendi. Tüm hastalarda insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve sifiliz serolojisi araştırıldı, 2011 yılından sonra başvuran hastalarda intraoküler sıvı PCR analizi yapıldı.

Hastalara her muayenede; en iyi düzeltilmiş GK (EİDGK), biyomikroskopik muayene, aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, laser flare fotometre (LFF) (KOWA FC-2000 veya FM-700, Kowa Company, Ltd, Tokyo, Japan) ölçümü ve fundus muayenesini içeren tam oftalmolojik muayene ve spektral-domain optik koherens tomografi tetkiki yapıldı. Snellen eşeli ile alınan EİDGK, minimal rezolüsyon açısının logaritmik değerine (LogMAR) çevirilerek istatistiksel analiz yapıldı. GK; parmak sayma, el hareketi, ışık hissi varlığı ve yokluğu düzeyinde saptanan hastalarda LogMAR değeri sırasıyla 2,0, 2,3, 2,6 ve 2,9 olarak kabul edildi.^{12,13}

Hastalar IV antiviral tedavi için enfeksiyon hastalıkları bölümü ile konsülte edildi. Tüm hastalara IV asiklovir (8 saatte bir, 10-15 mg/kg; Zovirax flakon, GlaxoSmith Kline SpA, Verona, İtalya) veya IV gansiklovir (12 saatte bir, 5 mg/kg; Cymevene flakon, F.Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, İsviçre) ile beraber topikal kortikosteroid (KS) (prednizolon; Pred forte %1 göz damlası, Allergan Pharmaceuticals, Westport, İrlanda) ve midriyatik damla tedavisi verildi. Hastaların klinik bulgularına göre tedaviye sistemik KS (prednizolon; Prednol tablet, Gensenta İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) eklendi. Başvuru anında şiddetli tutulum olan, IV antiviral tedavi altında retinal nekrozda yeterli düzelme gözlenmeyen veya progresyon görülen olgulara intravitreal gansiklovir (Cymevene flakon) veya foskarnet (Foscavir flakon, Pfizer, New York, ABD) enjeksiyonu yapıldı. IV tedavi sonrası oral asiklovir (Aklovir tablet, Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş., Kocaeli, Türkiye) veya valasiklovir (Valtrex tablet, GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) ile tedaviye devam edildi. Tüm hastalara antiviral profilaksi başlandı.

Hastalar başvuru anındaki nekrotizan retinitin yaygınlığına göre 2 gruba ayrıldı: 1-2 kadran nekrotizan retinit (Grup A) veya 3-4 kadran nekrotizan retinit (Grup B). Retinal tutulumun yaygınlığı; tek bir klinisyen tarafından fundus fotoğrafı veya detaylı fundus çizimleri ile değerlendirildi. Her iki grup; şikayet süreleri, geliş GK, başvuru anında saptanan oküler bulgular, LFF değerleri, hastalık progresyonu, sonuç GK ve gelişen oküler komplikasyonlar (RD, katarakt, epiretinal membran, kistoid maküla ödemi, glokom, neovaskülarizasyon, fitizis bulbi, optik disk solukluğu) açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için ki-kare, Mann-Whitney U, Fisher's exact ve t-testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

ARN tanısı alan 52 hasta arasından başvuru anında geç dönem total RD tanısı alan ve takibi olmayan 4 hasta çalışma

dışı bırakıldı. Kırk sekiz ARN hastasının 56 gözü çalışmaya alındı.

Dokuz hasta (%18,8) ARN tanısı ile, 9 hasta (%18,8) başka tanıları ile kliniğimize refere edildi. Otuz hasta (%62,4) ise ilk olarak kliniğimize başvurdu. On dört kadın, 34 erkek hastanın ortalama başvuru yaşı $51,3 \pm 13,6$ yıl (aralık: 27-78) idi.

Hastaların başvuru şikayeti; görme kaybı (%89,6), kırmızı göz (%47,9) ve oküler ağrı (%33,3) idi. Şikayet başlangıcı ile kliniğimize başvuru arasında geçen süre $15,4 \pm 11,8$ gün (aralık: 4-60) idi. On bir (%22,9) hastada geçirilmiş herpes simpleks virüsü (HSV)/varisella zoster virüsü (VZV) enfeksiyonu öyküsü mevcuttu (2 herpes labialis, 5 herpetik ensefalit, 1 herpetik keratit, 1 herpetik iridosiklit, 2 zona hastalığı). Kırk beş hasta immünkompetan iken, 2 hasta kanser ve 1 hasta renal transplantasyon nedeni ile immünoşüpresif tedavi altında idi. Hiçbir hastada HIV enfeksiyonu yoktu.

Kırk hastada unilateral, 8 hastada bilateral tutulum saptandı. Beş hastada başvuru anında her iki gözde tutulum mevcutken, 3 hastada IV antiviral tedavinin 4, 6 ve 12. gününde diğer gözde tutulum meydana geldi. Antiviral tedavi altında diğer gözde tutulum görülen 3 hastanın 2'si steroid tedavisi almazken, bir hastada antiviral tedaviye steroid tedavisi eklendikten bir gün sonra diğer gözde tutulum geliştiği görüldü.

Başvuru anındaki nekrotizan retinitin yaygınlığına göre 11 göz (%19,6) Grup A'ya (Resim 1), 45 göz (%80,4) Grup B'ye (Resim 2) dahil edildi. Her iki gözde tutulum saptanan 8 hastanın 5'inde bir göz Grup A'da, diğer göz Grup B'de yer alırken, 3 hastada her iki göz de Grup B'de yer aldı. Dolayısıyla, toplam 42 hastanın en az bir gözünde Grup B tutulum vardı.

ARN tanısı ile refere edilen 9 hasta başvuru anında 1-3 gün süre ile sistemik antiviral tedavi almaktaydı. On bir hasta (Grup A'da 1 hasta ve Grup B'de 10 hasta) başvuru öncesi antiviral tedavi almadan 3-90 gün süre ile 16-1.000 mg sistemik KS almıştı, ayrıca Grup B'de 3 hastada lokal depo KS enjeksiyonu

uygulanmıştı. Sistemik ve/veya lokal KS tedavisi almış olan toplam 12 hastanın (Grup A'da 1/6 hasta, %16,6; Grup B'de 11/42 hasta, %26,2; $p>0,05$) 9'u non-enfeksiyöz üveit yanlışı tanısı ile, 3'ü eşlik eden sistemik hastalığın tedavisi için KS kullanmıştı.

Hastaların ortalama şikayet süreleri Grup A'da $15,3 \pm 13,5$ gün (aralık: 5-35), Grup B'de $15,4 \pm 11,8$ gün (aralık: 4-60) idi ($p>0,05$).

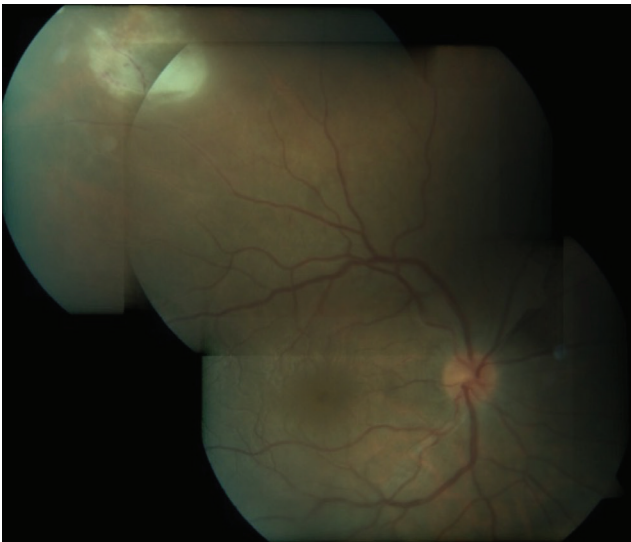
Medyan takip süreleri; Grup A'da 29 ay (aralık: 1-209), Grup B'de 8,5 ay (aralık: 0,75-209) idi. Otuz iki hasta (%66,7) en az 6 ay, 24 hasta (%50) en az 1 yıl süre ile takip edildi.

İlk başvuruda saptanan ortalama EİDGK; Grup A'da $0,42 \pm 0,55$ LogMAR (aralık: 0-2,0) iken, Grup B'de $1,28 \pm 0,95$ LogMAR (aralık: 0-2,9) idi ($p<0,05$). Başvuru anında ortalama LFF değerleri Grup A'da $73,5 \pm 83$ foton/milisaniye (f/ms) (ortanca: 46,3, aralık: 5,6-255), Grup B'de $135,7 \pm 153$ f/ms (ortanca: 79,9, aralık: 8,1-551) idi ($p=0,409$).

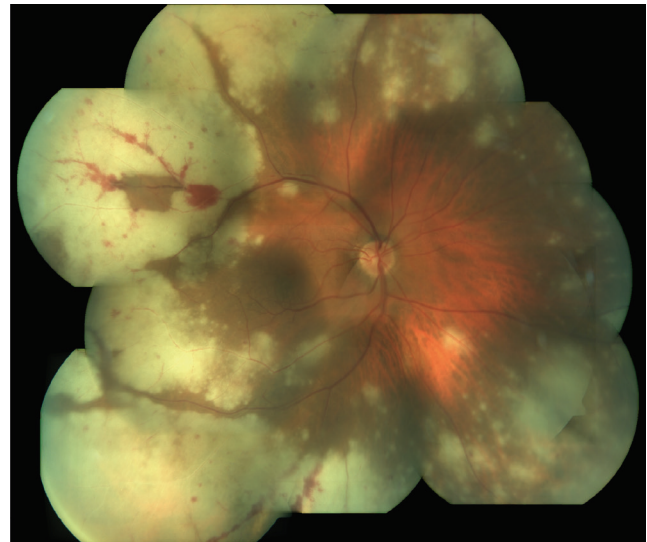
Başvuru anında saptanan oküler bulgular Tablo 1'de gösterildi. İki grup arasında sadece keratik presipitat varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,021$).

Yirmi dört hastada (%50) ön kamara sıvısından PCR analizi yapıldı. On iki hastada (%50) VZV, 4 hastada HSV-1, 1 hastada HSV-2 ve VZV birlikte olmak üzere toplam 17 hastada PCR pozitifliği saptandı. HSV-1 pozitif saptanan 1 hasta Grup A'da, PCR pozitif saptanan diğer 16 hasta ise Grup B'de idi (VZV pozitif olup bilateral tutulum olan 2 hastanın bir gözü Grup A'da diğer gözü ise Grup B'de idi). Yedi hastada ise PCR negatif idi (1 hasta Grup A'da, 6 hasta Grup B'de idi). PCR negatif olan hastalarda tedaviye cevap ile tanı teyit edildi ve tekrar örnek alınmadı.

Otuz sekiz hastada medyan $16,2$ (aralık: 4-28) gün IV asiklovir ile nekrotizan retinit kontrol altına alındı. İki hasta renal disfonksiyon nedeniyle enfeksiyon hastalıklarının önerisiyle, sistemik hastalığı nedeniyle immünoşüprese olan ve yaygın



Resim 1. Grup A'da yer alan bir kadran retinal nekroz saptanan olgunun renkli fundus fotoğrafı



Resim 2. Grup B'de yer alan dört kadran retinal nekroz saptanan olgunun renkli fundus fotoğrafı

retinal tutulum saptanan 2 hasta ise başvurudan itibaren medyan 22,5 (aralık: 10-28) gün IV gansiklovir tedavisi aldı. Başvuru anında yaygın retinal tutulumu olan ve progresyon olmasa da medyan 40,3 (aralık: 22-43) gün IV asiklovir tedavisinden sonra persiste eden retinal nekrozu olan 6 hastada da IV gansiklovir tedavisine geçildi. IV asiklovir tedavisi ile böbrek fonksiyon testlerinde (kan üre nitrojen ve kreatinin) yükselme saptanan 4 hastanın 2'sinde antiviral tedavi dozu azaltıldı (10 mg/kg, 12 saatte bir) ve 2'sinde IV tedavi sonlandırılıp oral valasiklovir tedavisine geçildi. Bu 4 hastada oral veya azaltılmış doz IV antiviral tedavi ve iyi hidrasyon ile böbrek fonksiyon testleri normale döndü ve retinal nekrozda kötüleşme görülmedi. Grup A'da 3 göze (%27,3), Grup B'de 26 göze (%57,8) IV antiviral tedaviye ek olarak intravitreal foskarnet ve/veya gansiklovir enjeksiyonu uygulandı. On göze bir kez intravitreal enjeksiyon yapılırken, 19 göz birden fazla intravitreal enjeksiyon ile tedavi edildi (medyan 4,6 enjeksiyon). Kırk üç hasta (%89,6) IV antiviral tedaviye ek olarak sistemik KS tedavisi aldı. Prednizolon, IV antiviral tedaviden ortalama 12,6±8,4 gün

(aralık: 2-33) sonra, medyan 32 mg/gün (16-64 mg) dozunda başlandı. Bir hastada, IV antiviral tedavinin 5. gününde tedaviye 32 mg/gün prednizolon eklendikten bir gün sonra bilateral tutulum gelişti ve prednizolon tedavisi sonlandırıldı. Retinal nekrozun total gerileme süresi; Grup A'da ortalama 28,2±16,7 gün (aralık: 13-58), Grup B'de ortalama 32±15,2 gün (aralık: 11-78) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

IV antiviral tedavi bitiminde ortalama LFF değerleri; Grup A'da 32,2±21,7 ph/ms, Grup B'de 69,4±59,4 f/ms saptandı ($p=0,027$).

Gelişen oküler komplikasyonlar Tablo 2'de gösterilmektedir. Tüm gözlerin %55,4'ünde (31/56) RD saptanmış olup, tanı ile RD gelişimi arasındaki medyan süre 75,5 gün (aralık: 13-330) idi. Grup A'da retinal yırtık ve yırtık kenarında lokalize RD saptanan bir göz bariyer retinal argon lazer fotokoagülasyon ile tedavi edildi. Grup B'de RD saptanan 25 göze vitreoretinal cerrahi ve silikon enjeksiyonu uygulanarak anatomik başarı sağlandı. İleri derecede vitreoretinal proliferasyon geliştikten

Tablo 1. Başvuru anında saptanan oküler bulgular

Başvuru anında oküler bulgular	Tüm gözler (n=56) n (%)	Grup A (n=11) n (%)	Grup B (n=45) n (%)	P değeri
Konjonktival hiperemi	34 (60,7)	5 (45,5)	29 (64,4)	0,169
Keratik presipitatlar	52 (92,9)	8 (72,7)	44 (97,8)	0,021
Ön kamara reaksiyonu	52 (92,9)	10 (91,0)	42 (93,3)	0,357
İris nodülü (Koepe)	3 (5,4)	1 (9,1)	2 (4,4)	0,594
İris transilluminasyonu	2 (3,6)	0	2 (4,4)	0,643
Posterior sineşi	6 (10,7)	2 (18,2)	4 (8,9)	0,335
Vitritis	48 (85,7)	8 (72,7)	40 (88,9)	0,241
Vitreus bulanıklığı	15 (26,8)	2 (18,2)	13 (28,9)	0,381
Yüksek GİB	14 (25,0)	1 (9,1)	13 (28,9)	0,167
Optik disk enflamasyonu	26 (46,4)	7 (63,6)	19 (42,2)	0,174
Retinal hemoraji	43 (71,7)	6 (54,5)	37 (82,2)	0,065
Oklüziv arteriolit	33 (55,0)	4 (36,4)	29 (64,4)	0,088
Maküla ödemi	12 (20,0)	4 (36,4)	8 (17,8)	0,162
Maküla tutulumu	3 (5,0)	0	3 (6,7)	0,512
Retina dekolmanı	1 (1,8)	0	1 (2,2)	0,804
GİB: Göz içi basıncı				

Tablo 2. Oküler komplikasyonların gruplara göre dağılımı ve karşılaştırılması

Oküler komplikasyonlar	Grup A göz sayısı (%) (n=11)	Grup B göz sayısı (%) (n=45)	P değeri
Retina dekolmanı	1 (9,1)	30 (66,7)	0,001
Katarakt	2 (18,2)	16 (35,6)	0,273
Kistoid maküla ödemi	3 (27,3)	18 (40,0)	0,726
Epiretinal membran	8 (72,7)	19 (42,2)	0,072
Glokom	1 (9,1)	5 (11,1)	0,518
Optik disk solukluğu	4 (36,4)	32 (71,1)	0,033
Fitizis bulbi	0	4 (8,9)	0,309
Neovaskülarizasyon (iris/retina)	0	4 (8,9)	0,309

sonra muayeneye gelen ve inoperabl kabul edilen 4 göz ve hastanın cerrahi kabul etmemesi nedeniyle 2 göz olmak üzere toplam 6 gözde vitreoretinal cerrahi uygulanamadı ve takibi olan 3 gözde fitizis bulbi geliştiği görüldü. Altı hastada (6 gözde) medyan 16 ay (aralık: 3-36) sonra silikon alımı yapıldı. Üçüncü ayda silikon alımı yapılan bir hastada tekrar RD ve 2 hastada (2 gözde) fibröz proliferasyon gelişmesi nedeniyle ikinci kez vitreoretinal cerrahi ve silikon enjeksiyonu uygulandı. Revizyon cerrahi ve tekrar silikon enjeksiyonuna rağmen bir gözde fitizis bulbi gelişti. Profilaktik bariyer retinal lazer fotokoagülasyon bir hastada (bir gözde) uygulandı.

Grup A'ya dahil edilen gözlerin %18,2'sinde (2/11), Grup B'ye dahil edilen gözlerin %40'ında (18/45) katarakt gelişimi gözlemlendi. Grup B'de 15 gözde vitreoretinal cerrahi sonrası katarakt meydana geldi.

Diğer komplikasyonlar içinde sadece optik disk solukluğu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,033$).

İki grubun, ilk başvuru ve takiplerindeki ortalama EİDGK değerlerinin karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir. Tüm vizitlerde Grup A'nın ortalama EİDGK değerleri Grup B'ye göre daha iyi olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Grup A'da 1. hafta ve 1. ay ortalama EİDGK'de saptanan değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,029$). Grup B'de ise; 1. ay ve 3. ay arasındaki değişim ve ilk başvuru ve son vizit arasında değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,002$, $p=0,003$).

Başvuruda 3-4 kadran retinal tutulum olan gözler, 1-2 kadran retinal tutulum olan gözlerle karşılaştırıldığında daha fazla KPs varlığı, daha düşük EİDGK'ne sahip olup izlem sırasında anlamlı derecede daha fazla RD, optik disk solukluğu geliştirerek düşük GK ve yüksek LFF değerleri ile sonuçlanmışlardır.

Tartışma

Bu retrospektif çalışmada, ARN tanılı hastaların klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve sonuçları değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, ARN'nin 20-60 yaş aralığında ve erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.^{14,15} Bu çalışmada da, hastaların yaş aralığı 27-78 yıl olup erkek cinsiyet ağırlıklı tutulum (%71,2) saptanmıştır. Hastaların en sık görme kaybı şikayeti ile başvurduğu bildirilmiş olup¹⁶, çalışmamızda da görme kaybı şikayeti ile başvuru %89,6 olarak bulunmuştur.

Takase ve ark.'nın¹⁷ yaptığı çalışmada 149 ARN tanılı hastanın 5'inde (%3,4) geçirilmiş HSV/VZV enfeksiyonu öyküsü

bildirilmiş (1 herpes ensefaliti, 4 herpes zoster enfeksiyonu) ve başvuru anında en sık saptanan oküler bulgu ön kamara reaksiyonu ve keratik presipitat varlığı (%97) olmuştur. Bu çalışmada ise daha yüksek oranda (%22,9) geçirilmiş HSV/VZV enfeksiyonu öyküsü saptanmıştır (2 herpes labialis, 5 herpetik ensefalit, 1 herpetik keratit, 1 herpetik iridosiklit, 2 zona hastalığı). Sungur ve ark.,¹⁸ ARN tanılı 13 hastanın tamamında başvuru anında keratik presipitatlar, ön kamara reaksiyonu ve vitritis olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda başvuru anında en sık oküler bulgu, benzer şekilde gözlerin %92,9'unda saptanan ön kamara reaksiyonu ve keratik presipitat varlığı olmuştur. Oküler bulgular retinal tutulumun yaygınlığına göre değerlendirildiğinde; keratik presipitat varlığı 3-4 kadran retinal tutulum olan grupta daha fazla görülmüştür.

Hastalar başvuru anındaki nekrotizan retinitin yaygınlığına göre 2 gruba ayrılarak (1-2 kadran nekrotizan retinit veya 3-4 kadran nekrotizan retinit) iki grup arasındaki sonuçlar ve komplikasyon oranları karşılaştırılmıştır. Meghpara ve ark.¹⁹ yaptığı çalışmada; ARN tanılı 25 göz <%25, %25-50 ve >%50 retinal tutulum olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve başvuru anında hastaların %44'ünde <%25 retinal tutulum, %32'sinde %25-50 retinal tutulum ve %24'ünde >%50 retinal tutulum olduğu bildirilmiştir. Khohtali ve ark.²⁰ yaptığı çalışmada ise, ARN tanılı 12 gözün başvuru anında %41,7'sinde <%25 retinal tutulum, %25'inde %25-50 retinal tutulum ve %33,3'ünde >%50 retinal tutulum saptanmıştır. Bu çalışmada, başvuru anında gözlerin %80,4'ünde yaygın retinal tutulum saptanmıştır. Yüksek oranda yaygın retinal tutulum, geç tanı ve gecikmiş tedavinin hasta grubumuzda daha fazla olması ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Özellikle yanlış tanı nedeniyle antiviral tedavi öncesi KS almış olmaları retinal nekrozun hızlı yayılmasına yol açmış olabilir.

Fakat, hastaların başvuru öncesi şikayet süreleri göz önüne alındığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle, yaygın periferik retina tutulumunun asemptomatik olabileceği ve şikayet süresi ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir.

Hastaların 25'inde (%48,1) ön kamara sıvısından PCR analizi yapılmış ve 13 hastada (%52) VZV pozitif olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, diğer çalışmalar ile benzer şekilde VZV'nin en sık saptanan ARN etkeni olduğu gösterilmiştir.^{11,21,22} Wong ve ark.²³ yaptığı çalışmada etken olarak HSV ve VZV saptanan ARN hastalarının klinik özelliklerini karşılaştırmış, her iki grubun geliş GK benzer olsa da, VZV ARN grubu daha düşük sonuç GK ve daha yüksek RD oranı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda, ön kamara sıvısından PCR analizi yapılan 24

Tablo 3. Grupların ilk başvuru ve takiplerde saptanan ortalama en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) değerleri

EİDGK değerleri (LogMAR), ort. $\pm$ SS	Grup A	Grup B	P değeri
İlk başvuru	0,42 $\pm$ 0,55	1,28 $\pm$ 0,95	0,001
1. hafta	0,61 $\pm$ 0,74	1,30 $\pm$ 0,88	0,015
1. ay	0,33 $\pm$ 0,41	1,04 $\pm$ 0,95	0,001
3. ay	0,31 $\pm$ 0,34	1,44 $\pm$ 0,91	<0,001
Son vizit	0,29 $\pm$ 0,41	1,61 $\pm$ 0,90	<0,001

LogMAR: Minimal rezolüsyon açısının logaritmik değeri, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

hastanın 12'sinde VZV, 4'ünde HSV-1, 1'inde HSV-2 ve VZV birlikte pozitif saptandı. HSV-1 pozitif saptanan 1 hasta Grup A'da, 3 hasta Grup B'de iken; VZV pozitif saptanan tüm hastalar Grup B'de yer aldı.

Baltinas ve ark.,²⁴ ARN tanılı hastalarda IV asiklovir ve oral valasiklovir tedavisini karşılaştırmış ve medyan IV tedavi 10 gün (aralık: 7-12) olarak bildirilmiştir. Palay ve ark.,⁸ ARN tanılı hastalarda IV asiklovir tedavisini 1.500 mg/m²/gün dozunda 7-10 gün süre ile uyguladıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada; IV antiviral tedavi, diğer çalışmalara göre daha uzun süreli olarak uygulanmıştır. Otuz sekiz hasta medyan 16,2 gün (aralık: 4-28) süre ile IV asiklovir tedavisi, 4 hasta medyan 20,8 gün (aralık: 10-28) IV gansiklovir tedavisi ve 6 hasta persiste eden retinal nekroz nedeniyle medyan 40,3 gün (aralık: 22-43) süre ile IV asiklovir ve takiben IV gansiklovir tedavisi almıştır. Tüm hastalarda, IV tedavi sonrasında oral olarak antiviral tedaviye devam edilmiştir. Retinal nekrozun antiviral tedavi başlangıcından ortalama 31,3 gün (aralık: 11-78) sonra tamamen gerilediği görülmüştür. Başvuru anındaki retinal tutulumun yaygınlığı nedeniyle medyan antiviral tedavi süresi diğer çalışmalardan daha uzun saptanmış olabilir.

Yapılan çalışmalarda RD gelişim riski %50-80 olarak bildirilmiştir.^{2,18,25,26} Meghpara ve ark.¹⁹ yaptığı çalışmada; >%25 retinal tutulum olan gözlerde RD gelişimi riskinin daha yüksek olduğu, >%50 retinal tutulum olan tüm gözlerde ilk başvuru anında optik sinir tutulumu olduğu saptanmış, GK'nin RD ve optik sinir tutulumu ile de ilişkili olarak retinal tutulumunun yaygınlığı arttıkça kötüleştiği bildirilmiştir. Khohtali ve ark.²⁰ yaptığı çalışmada da >%50 retina tutulumu olan gözlerde RD gelişim riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Her iki çalışmada da <%25 retinal tutulum olan hiçbir gözde RD gelişimi saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, 3-4 kadran retinal tutulum olan grupta RD gelişimi daha fazla (%66,7) görülmüştür. Diğer çalışmalardan farklı olarak, 1 kadran retinal tutulum olan bir gözde RD geliştiği görülmüş, yaygın retinal tutulum olan gruptan farklı olarak lokalize RD olması nedeniyle retinal argon lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilebilmiştir.

Başvuru anında optik disk enflamasyonu açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış (Grup A 7/11, Grup B 19/45), takiplerde ise Grup A'da gözlerin %36,4'ünde (4/11) ve Grup B'de gözlerin %71,1'inde (32/45) optik disk solukluğu saptanmıştır (p<0,05). Meghpara ve ark.¹⁹ yaptığı çalışmadan farklı olarak, bizim çalışmamızda başvuru anında optik disk enflamasyonu 1-2 kadran retinal tutulum olan grupta da gözlenmiş fakat bu gözlerin hiçbirinde optik disk solukluğu gelişmemiştir. Üç-dört kadran retinal tutulum olan grupta ise, başvuru anında optik disk enflamasyonu olmayan gözlerde de zamanla optik disk solukluğu geliştiği görülmüştür. Başvuru anındaki retinal tutulumun yaygınlığının, RD ve optik disk solukluğu gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda GK'nin retinal tutulumun yaygınlığı arttıkça kötüleştiği saptanmıştır.^{19,20} Bu çalışmada da benzer

şekilde; 1-2 kadran retinal tutulum olan grupta ortalama EİDGK tüm vizitlerde diğer gruptan daha iyi olarak saptanmış ve 3-4 kadran retinal tutulum olan grup, kötü görsel prognoz ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Ön kamara sıvısından PCR analizi, bazı hastaların tedavi edildiği dönemde ülkemizde henüz yaygın uygulanmadığından tüm hastalarda yapılamamıştır. Tüm ARN hastalarından ön kamara sıvısından PCR analizi ile yapılan çalışmalar, etkenin yaygın tutulum, hastalığın prognozu ve tedaviye cevabı ile olan ilişkisini belirlemek açısından faydalı olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, ARN tanı konulur konulmaz tedavi başlanmasını gerektiren bir oftalmolojik acildir. Tanının gecikmesi ve özellikle antiviral tedavi başlanmadan KS uygulanması retinal nekrozun yaygınlaşmasına neden olmaktadır. Başvuru anında retinal tutulumun yaygınlığı komplikasyon riskini artırdığı ve görsel prognozu olumsuz etkilediği için hastalığın erken tanısı ve antiviral tedavinin erken başlanması sonuç görme açısından oldukça önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 2021/95-81693.

Hasta Onayı: Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.A.C., Z.C., M.O., N.K., İ.T.T., Konsept: N.A.C., M.O., İ.T.T., Dizayn: N.A.C., M.O., İ.T.T., Veri Toplama veya İşleme: N.A.C., M.E.G., Z.C., E.A., Analiz veya Yorumlama: N.A.C., M.E.G., Z.C., E.A., Literatür Arama: N.A.C., M.E.G., Yazan: N.A.C., M.E.G., Z.C., E.A., M.O., N.K., İ.T.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. Am J Ophthalmol. 1994;117:663-667.
- Chang S, Young LH. Acute retinal necrosis: an overview. Int Ophthalmol Clin. 2007;47:145-154.
- Duker JS, Blumenkranz MS. Diagnosis and management of the acute retinal necrosis (ARN) syndrome. Surv Ophthalmol. 1991;35:327-343.
- Young NJ, Bird AC. Bilateral acute retinal necrosis. Br J Ophthalmol. 1978;62:581-590.
- de Boer JH, Verhagen C, Bruinenberg M, Rothova A, de Jong PT, Baarsma GS, Van der Lelij A, Ooyman FM, Bollemeijer JG, Derhaag PJ, Kijlstra A. Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis. Am J Ophthalmol. 1996;121:650-658.
- Ganatra JB, Chandler D, Santos C, Kuppermann B, Margolis TP. Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome. Am J Ophthalmol. 2000;129:166-172.

7. Tran TH, Rozenberg F, Cassoux N, Rao NA, LeHoang P, Bodaghi B. Polymerase chain reaction analysis of aqueous humor samples in necrotizing viral retinitis. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:79-83.
8. Palay DA, Sternberg P Jr, Davis J, Lewis H, Holland GN, Mieler WF, Jabs DA, Drews C. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol*. 1991;112:250-255.
9. Emerson GG, Smith JR, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Flaxel CJ. Primary treatment of acute retinal necrosis with oral antiviral therapy. *Ophthalmology*. 2006;113:2259-2261.
10. Aizman A, Johnson MW, Elnor SG. Treatment of acute retinal necrosis syndrome with oral antiviral medications. *Ophthalmology*. 2007;114:307-312.
11. Hillenkamp J, Nölle B, Bruns C, Rautenberg P, Fickenscher H, Roeder J. Acute retinal necrosis: clinical features, early vitrectomy, and outcomes. *Ophthalmology*. 2009;116:1971-1975.
12. Tomkins-Netzer O, Talat L, Bar A, Lula A, Taylor SR, Joshi L, Lightman S. Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis. *Ophthalmology*. 2014;121:2387-2392.
13. Kwon YH, Kim CS, Zimmerman MB, Alward WL, Hayreh SS. Rate of visual field loss and long-term visual outcome in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:47-56.
14. Fisher JP, Lewis ML, Blumenkranz M, Culbertson WW, Flynn HW Jr, Clarkson JG, Gass JD, Norton EW. The acute retinal necrosis syndrome. Part 1: Clinical manifestations. *Ophthalmology*. 1982;89:1309-1316.
15. Nussenblatt RB, Palestine AG. Uveitis: Fundamentals and Practice. Chicago: Year Book Med; 1989:407-415.
16. Dönmez O, Parlak M, Yaman A, Men S, Saatci AO. Clinical Course and Treatment Outcomes of Our Patients with Acute Retinal Necrosis. *Retina-Vitreus/Journal Of Retina-Vitreous*. 2013;21:93-98.
17. Takase H, Goto H, Namba K, Mizuki N, Okada AA, Ohguro N, Sonoda KH, Tomita M, Keino H, Kezuka T, Kubono R, Mizuuchi K, Shibuya E, Takahashi H, Yanai R, Mochizuki M; Japan ARN Study Group. Clinical Characteristics, Management, and Factors Associated with Poor Visual Prognosis of Acute Retinal Necrosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30:48-53.
18. Sungur GK, Hazirolan D, Ünlü N, Duran, S, Kasim R, Duman S. The Importance of Early Diagnosis of Acute Retinal Necrosis Syndrome. *Retina-Vitreus/Journal of Retina-Vitreous*. 2008;16:193-196.
19. Meghpara B, Sulkowski G, Kesen MR, Tessler HH, Goldstein DA. Long-term follow-up of acute retinal necrosis. *Retina*. 2010;30:795-800.
20. Khochali S, Abroug N, Kahloun R, Ksiai I, Nahdi I, Zaouali S, Ben Yahia S, Khairallah M. Pattern of Acute Retinal Necrosis in a Referral Center in Tunisia, North Africa. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23:371-377.
21. Cochrane TF, Silvestri G, McDowell C, Foot B, McAvoy CE. Acute retinal necrosis in the United Kingdom: results of a prospective surveillance study. *Eye (Lond)*. 2012;26:370-377; quiz 378.
22. Usui Y, Takeuchi M, Goto H, Mori H, Kezuka T, Sakai J, Usui M. Acute retinal necrosis in Japan. *Ophthalmology*. 2008;115:1632-1633.
23. Wong R, Pavesio CE, Laidlaw DA, Williamson TH, Graham EM, Stanford MR. Acute retinal necrosis: the effects of intravitreal foscarnet and virus type on outcome. *Ophthalmology*. 2010;117:556-560.
24. Baltinas J, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Comparing Treatment of Acute Retinal Necrosis With Either Oral Valacyclovir or Intravenous Acyclovir. *Am J Ophthalmol*. 2018;188:173-180.
25. Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology*. 2007;114:756-762.
26. Sarıcaoğlu SS, Akbatur HH, Or M, Hasanreisioğlu B. Clinical Approach To Acute Retinal Necrosis. *Journal Of Retina-Vitreous*. 1994;2:175-181.