



Akut Retinal Nekrozlu Bir Olguda Oral Valasiklovir Tedavisinin Etkinliği

Efficacy of Oral Valacyclovir Treatment in a Case with Acute Retinal Necrosis

Mert Şimşek, Pınar Çakar Özdal, Kemal Tekin

Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Akut retinal nekroz (ARN) hızlı seyreden ve çoğu olguda görme kaybıyla sonuçlanabilen kötü prognozlu bir hastalıktır. Hızlı tanı ve tanı konulur konulmaz başlanacak hızlı anti-viral tedavi, ilerideki görsel prognozu yakından etkiler. Bu çalışmada, kliniğimize görme azalması ve gözde ağrı şikayeti ile başvuran ve dış merkezde akut glokom tanısı alan 34 yaşındaki bir kadın hasta sunulmaktadır. Hastaya klinik olarak ARN tanısı konmuş ve derhal anti-viral tedaviye başlanmıştır. Burada, olgumuza uyguladığımız tedavi yaklaşımı sunulmuş ve ARN'nin tedavisinde bildirilmiş farklı yaklaşımlar tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut retinal nekroz, tedavi, valasiklovir, prognoz

Abstract

Acute retinal necrosis (ARN) is a rapidly progressive disease with poor prognosis, leading to visual loss in most cases. Rapid diagnosis and early anti-viral treatment significantly affect the course and prognosis of the disease. In this case report, we present a 34-year-old female patient referred to our clinic with symptoms of blurred vision and ocular pain diagnosed as acute glaucoma elsewhere. A clinical diagnosis of ARN was made and anti-viral treatment was started immediately. We herein describe our treatment approach to this particular case and discuss previously reported treatment modalities.

Keywords: Acute retinal necrosis, treatment, valacyclovir, prognosis

Giriş

İlk olarak 1971'de tanımlanan akut retinal nekroz (ARN); retinal nekroz alanları, tıkaçıcı vaskülopati, vitritis, ön kamara reaksiyonu ve optik nöritle karakterize bir klinik tablodur.^{1,2,3,4} Etiyolojide herpes virüs ailesinin üyeleri olan herpes simpleks virüs (HSV), varisella zoster virüs (VZV), Epstein Barr virüs (EBV) ve sitomegalovirüs rol oynar.^{2,3,4,5,6} Bazı yayınlarda VZV en sık etken olarak bildirilmişken, bazılarında HSV-1 en sık etkindir.⁵ Ganatra ve ark.⁶ VZV ve HSV-1'in 25 yaş üstü hastalarda, HSV-2'nin ise 25 yaş altında daha sık olduğunu bildirmişlerdir.

ARN saptandıktan sonra erken müdahale çok önemlidir. Tedavide gecikilen olgularda retinada hızla ilerleyen nekroz olmakta; eksudatif, regmatojen ya da traksiyonel dekolman gelişebilmekte ve göz fitizise kadar gidebilmektedir. Semptomların

başlamasıyla tedavi arasındaki sürenin 14 günden fazla olması, prognozu kötüleştiren faktörlerden biri olarak bildirilmiştir.⁵ ARN'nin nadir görülmesi ve hastalık için literatür verilerinin küçük olgu serilerinden ibaret olması nedeniyle standart bir tedavi şeması bulunmamaktadır. Erken sistemik anti-viral tedavi, intravitreal enjeksiyonlar ve erken vitrektomi uygulamaları ile başarılı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur.^{7,8}

ARN tedavisinde en çok kullanılan ve hala altın standart başlangıç tedavisi olan asiklovirin yanı sıra valgansiklovir, famsiklovir, valasiklovir, gansiklovir ve foskarnet de anti-viral etkinliği ile kullanılmakta olan diğer seçeneklerdir.

Asiklovir, HSV enfeksiyonları başta olmak üzere çeşitli virütik ajanlara etkinlik gösteren guanozin analogu anti-viral bir ajandır. Virütik DNA polimeraz inhibisyonu sağlayarak viral replikasyonu önler. Sistemik yolla oral ve intravenöz olarak kullanılabilir.⁹

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mert Şimşek, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 535 628 57 68 E-posta: mertsimsek86@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 26.04.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.10.2015

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

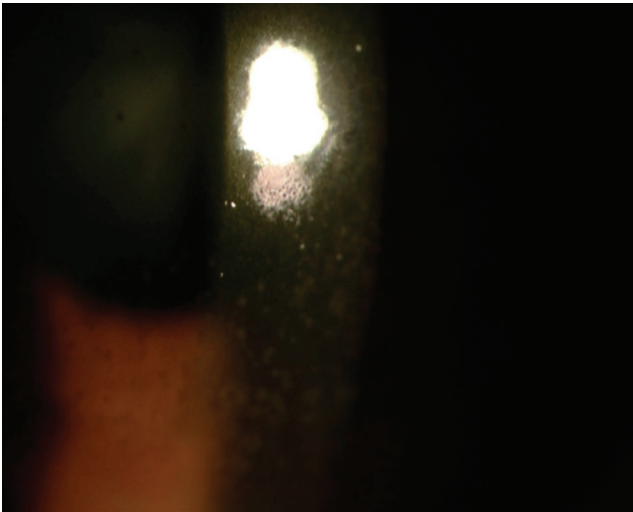
Valasiklovir de asiklovir gibi HSV grubuna etkinlik gösteren anti-viral bir ilaçtır. Bu haliyle ön ilaç olan valasiklovir, vücuda alındığında hepatik ilk geçiş metabolizması ile asiklovire dönüşür. Asiklovir, viral timidin kinaz ile aktive edilir ve viral DNA polimerazı inhibe ederek virüsün proliferasyonunu önler.⁹ Son yıllarda oral valasiklovir ile intravenöz asiklovir uygulamasına eşdeğer sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir.¹⁰

Bu çalışmada akut retinal nekroz tanısıyla takip ettiğimiz ve oral valasiklovir tedavisi ile hastalığın tamamen kontrol altına alınabildiği bir olgu paylaşılmış ve ARN tedavisi tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Otuz dört yaşında kadın hasta, 4 gündür süren sol gözde bulanık görme ve ağrı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Gittiği başka merkezde göz içi basıncının 38 mmHg ölçüldüğünü, glaukoma tanısı ile intravenöz mannitol, oral asetazolamid ve topikal anti-glokomatöz tedavi aldığını belirtti. Yapılan oftalmolojik muayenesinde tashihle bakılan görme keskinliği sağ gözde 10/10, sol gözde 5/10 düzeyinde idi. Göz içi basıncı sağda 12 mmHg, solda 14 mmHg ölçüldü. Sağ göz muayene bulguları tamamen normaldi. Sol göz kornea endotelinde diffüz kahve-gri renkte orta büyüklükte keratik presipitatlar (KP) (Resim 1) ve ön kamarada +2 hücre izlendi. Sikloplejili fundus muayenesinde sol göz vitreusta az miktarda hücre ve +1 düzeyinde bulanıklık (haze) mevcuttu. Optik disk başında hiperemi ve kabarıklık belirgindi (Resim 2). Periferik damarlarda vaskülitte bağlı kılıflanma ve retinanın üst temporal periferinde hemorajik nekrotizan retinit odağı (Resim 3) ve bu odağın daha da periferinde multipl küçük odaklar (Resim 4) mevcuttu. Hastanın yapılan sistemik sorgulamasında hiçbir yakınma ve hastalık öyküsü yoktu.

Klinik bulgularla hastaya ARN tanısı konularak ön segment enflamasyonu için prednizolon asetat saat başı damla, siklopentolat hidroklorür 3x1 damla ve asiklovir 3x750 mg intravenöz

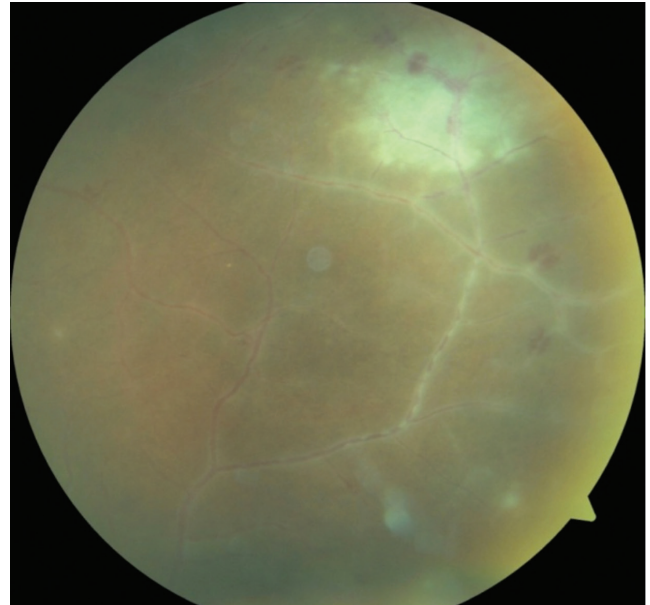


Resim 1. Kornea endotelinde diffüz kahve-gri renk ve orta büyüklükte keratik presipitatlar

başlandı. Klinik bulguların desteklenmesi amacıyla önerilen fundus floresein anjiyografi (FFA) tetkiki hasta tarafından kabul edilmedi. Tedavinin 3. gününde hastanın hastanede yatmayı ve ortalama 14 gün olarak planlanan intravenöz asiklovir tedavisini kabul etmemesi üzerine, tedavi valasiklovir 3x2 gr olarak değiştirildi. Aynı gün değerlendirilen hastanın görme keskinliğinin sol gözde tashihle 5/10 düzeyinde olduğu ve fundus muayenesinde retinal lezyonlarda progresyon olmadığı



Resim 2. Optik disk başında silinme, hiperemi ve kabarıklık



Resim 3. Periferik damarlarda vaskülitte bağlı kılıflanma ve retinanın üst temporal periferinde izlenen hemorajik nekrotizan retinit odağı

izlendi. Mevcut optik nöropati ve yoğun vaskülit nedeniyle 4. gün tedaviye 64 mg oral metilprednizolon eklendi. Hasta 2 günlük aralarla yakın takibe alındı.

Tedavinin 7. gününde görme keskinliği tashihle 8/10 düzeyinde idi. KP'ler ve vitreus bulanıklığı devam etmekteydi ancak fundus muayenesinde retinal lezyonlarda progresyon olmadığı, optik diskteki ödemin azaldığı ve optik disk sınırlarının daha belirgin hale geldiği görüldü.

Hastanın 9. gün yapılan muayenesinde görme keskinliği tashihle tam idi. Fundus muayenesinde vitreusta +1 bulanıklık, optik disk ödeminde gerileme saptandı. KP'ler devam ediyordu. Hastanın tedavisi prednizolon asetat 2 saatte bir damla, siklopentolat hidroklorür 2x1 olarak düzenlendi. Valasiklovir oral tedavisine 3x2 gr olarak devam edildi. Metilprednizolon 54 mg'ye düşüldü.

Tedavinin 14. gününde görme keskinliği tam idi, KP'lerin kaybolduğu, fundus muayenesinde vitreus bulanıklığının ve optik disk görünümünün tamamen düzeldiği, nekrotizan retinit odağının ise gerilediği görüldü (Resim 5 ve 6). Prednizolon asetat 5x1, siklopentolat hidroklorür 1x1'e düşüldü. Metilprednizolon 48 mg ve valasiklovir 4x1 gr olarak düzenlendi. Hastanın metilprednizolon tedavisi 3 günde bir 8 mg düşülecek şekilde planlandı.

Tedavinin 22. gününde, lezyonun olduğu bölgedeki retinanın ileri derecede atrofik olduğunun gözlenmesi üzerine, sadece bu bölgeye 3 sıra profilaktik amaçlı lazer fotokoagülasyon uygulandı.

Tedavinin 35. gününde kontrol edilen hastanın fundus muayenesinde perifer retinada boş damarların olduğu ve lezyonun tamamen gerilediği izlendi. Valasiklovir tedavisi 3x1

gr olarak devam edildi, diğer lokal tedaviler ve metilprednizolon ise sonlandırıldı.

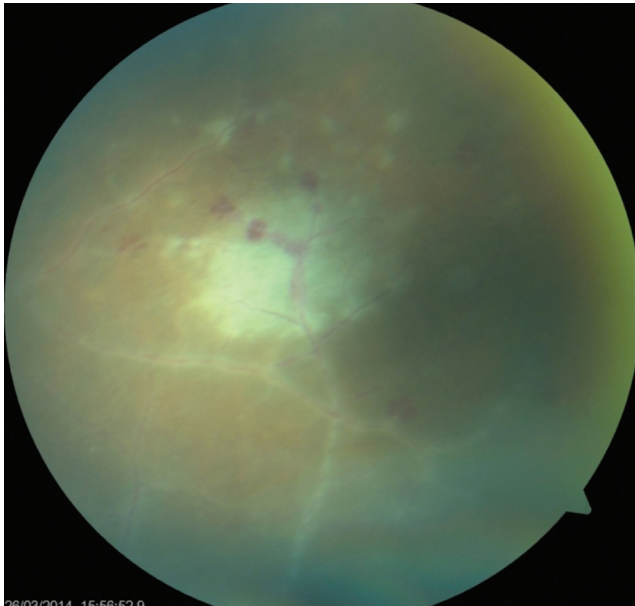
Tedavi başlangıcının 2. ayında görülen hastanın valasiklovir oral tedavisi 2x1 gr olarak düzenlendi. Aylık kontrollerle 500 mg düşülerek devam edilmesi planlandı.

Aylık düzenli takiplerle görülen hastanın 6. ayından itibaren 1. yılının sonuna kadar valasiklovir oral tedavisi günlük 500 mg olarak devam edildi.

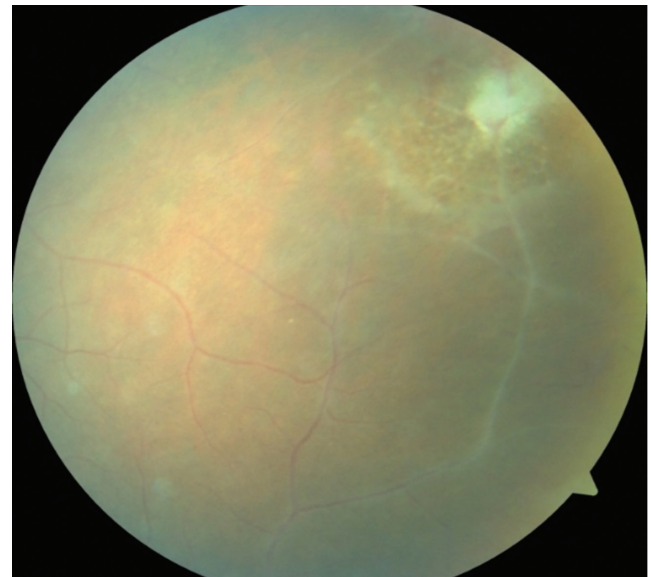
Birinci yılda hastanın görme keskinliği tashihle tam, KP'ler kaybolmuş, fundus muayenesinde optik diski tamamen doğal,



Resim 5. Tedavinin 14. gününde retina görünümü, optik disk bulgularında düzelme



Resim 4. Nekrotizan retinit odağının periferinde çok sayıda izlenen yeni infiltratlar. Tedavi edilmemesi halinde hızla genişleyerek ve birleşerek ilerlemektedirler



Resim 6. Nekrotizan retinit odağında küçülme ve gerileme, boş damarlar

perifer retinada boş damarlar ve üst temporalde inaktif nekrotik retinal odak önünde pigmente lazer skarları vardı (Resim 7).

Tartışma

Akut retinal nekroz; herpes virüslerin neden olduğu yaş ve cinsiyet farkı gözetmeyen bir sendromdur. Amerikan Üveit Komitesi tarafından 1994 yılında sendromun kriterleri tanımlanmıştır.⁴ Bu kriterler şunlardır:

- Fundus periferinde bir ya da daha fazla retinal nekroz alanları,
- Anti-viral tedavi yokluğunda hızlı progresyon,
- Dairesel yayılım,
- Arteriyel tutulumlu tıkaçıcı vaskülopati varlığı,
- Ön kamara ve vitreusta enflamatuvar reaksiyon varlığıdır.

ARN'li hastalar kliniğe sıklıkla tek gözde ağrı, fotofobi, kızarıklık, bulanık görme, uçuşma şikayetleri ile başvururlar. Muayenede ön segmentte episklerit, sklerit, keratit, ön kamarada hücre varlığı, endotelde keratik presipitasyon (granüloamatöz/non-granüloamatöz) bulgularından bir ya da birkaçı görülebilmektedir. Arka segmentte ise vitreusta enflamasyon bulguları (bulanıklık, hücre vs.), retinada nekroze odaklar, damar çevrelerinde kılflanma, damar trasesine uyan retinal hemoraji alanları, optik diskte ödem ve sınırlarında silinme ile karakterize optik nöropati bulguları görülebilmektedir.^{2,3}

ARN tanısı sıklıkla klinik olarak konulmakla birlikte, kesin tanıda karar verilemediği durumlarda ön kamara ve vitreus örneklerinden yararlanılabilir.²

Nadir görülen ve büyük olgu serilerinin olmadığı ARN için tanımlanmış standart tedavi şemaları yoktur. Bu yüzden tedavi merkezden merkeze değişiklik gösterebilmektedir. En sık uygulanan tedavi şekli biyoyararlanımının daha fazla olması sebebiyle intravenöz asiklovirdir. Tedavinin uygulama süreleri arasında da farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. On - yirmi bir gün intravenöz asiklovir tedavisini takiben en az 6 hafta oral asiklovir en sık önerilen kullanımdır.^{11,12} Ancak, idame tedavi

süresinin daha uzun olması gerektiğini savunan çalışmalar da mevcuttur. Bunun yanı sıra alternatif olarak oral valasiklovir, famsiklovir veya intravenöz foskarnet, gansiklovir kullanımını öneren çalışmalar da bulunmaktadır.^{11,12}

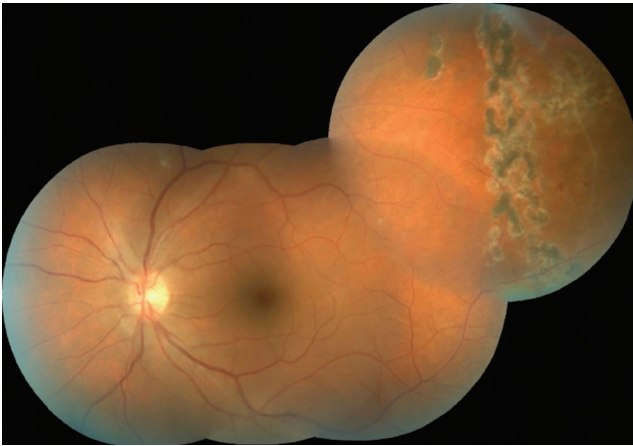
Valasiklovir, asiklovirin L-valil esteridir ve bir ön ilaçtır. Barsaktan ilk geçiş sonrasında karaciğerden geçişinde asiklovire metabolize olarak hedef dokuda etki gösterir.⁹ Yapılan çalışmalarda valasiklovirin asiklovire oranla biyoyararlanımının daha iyi olduğu ve serum konsantrasyon değerinin asiklovir verilmesine oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{13,14}

Taylor ve ark.'nın¹⁰ yapmış olduğu bir çalışmada 10 ARN'li göz, 3x2 gr oral valasiklovir ile tedavi edilmiş, ilk cevap ortalama 7. gün, retinitin tamamen gerilediği tam cevap ise ortalama 21. gün elde edilmiştir. Ayrıca oral valasiklovir tedavisi ile olgularda nüks ve diğer göz tutulumunun olmadığı ve intravenöz asiklovir ile benzer sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır. Bizim olgumuzda da tedaviye ilk cevap 9. gün, tam düzelme ise 14. günde alınmıştır.

Çoğunlukla immünkompetan bireylerde görülen ARN bir gözde başladıktan sonra diğer gözün tutulum oranı yaklaşık 1/3'tür. İkinci göz tutulumu çoğunlukla ilk 6 hafta içinde görülse de, aylar hatta yıllar sonra da gelişebileceği bildirilmiştir.^{15,16} Bizim olgumuzda 16 aylık takip süresi içerisinde diğer gözde tutulum izlenmemiştir. Bu süreçte valasiklovir tedavisinin uzun sürede ve yavaş kesilmesinin rolü önemlidir. Palay ve ark.¹⁷ ARN'li olguları retrospektif olarak incelemiş ve profilaktik amaçlı anti-viral tedavinin 12 ay devam ettiği grupta, anti-viral tedavinin kesildiği gruba göre istatistiksel anlamlı şekilde diğer gözün korunduğunu göstermişlerdir. Olgumuzda oral valasiklovir tedavisi 3x2 g olarak başlanmış, düzenli takiplerle ve hastalığın seyri gözlemlenerek belli aralıklarla dozu azaltılmıştır. Altıncı ayın sonunda 500 mg'ye düşülen valasiklovir tedavisi, diğer göz tutulumunu önlemek amacıyla bu dozda 6 ay daha devam edilmiştir.

Chen ve ark.¹⁸ çoklu viral enfeksiyonlu bir olguda valasiklovir oral tedavisinin etkin olduğunu ancak tedavi sonrası gelişen maküler dekolman nedeniyle hastanın son görme keskinliğinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu olguda etiolojide çoklu virütik enfeksiyon olması hastanın immünsüpre olabileceğini ve bu durumda valasiklovir tedavisinin immünkompetan olguya göre daha düşük etkinlik gösterebileceğini düşündürmektedir.¹⁹

Sistemik kortikosteroid kullanımı, ARN olgularında özellikle optik nöropati varlığında ve enflamasyonu baskılamak için anti-viral tedavi koruması altında önerilmektedir.^{2,11,20} Sistemik steroid kullanımının anti-viral tedaviden sonra başlanması ve anti-viral tedavi kesilmeden sonlandırılması ise en kritik konudur. Aksi halde virüs replikasyonuna yol açabileceği bilinmektedir.²⁰ Çok yeni bir çalışmada gösterilmiştir ki, öncesinde farklı tanımlarla sadece sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda iyileşme süresi (ortalama: 53,8 gün), kortikosteroid tedavisi almamış olanlara (ortalama: 32,5 gün) göre daha uzundur.⁵ Hastamızdaki optik nöropati, vasküler kılflanma ve vitreus haze gibi enflamatuvar bulguların gerilemesinde, anti-viral tedavi



Resim 7. Birinci yıl sonunda retina görünümü, inaktif nekrotik retinal odak önünde lazer skarları

şemsiyesi altında verilen kortikosteroidin büyük faydası olduğu görülmüştür.

Yapılan araştırmalarda ARN'de profilaktik amaçlı fotokoagülasyon tedavisinin yeri tartışmalıdır. Lau ve ark.² yaptıkları çalışmada ARN'de ilk 2 hafta içinde yapılan fotokoagülasyonun dekolman riskini azalttığını göstermişlerdir. Ancak, Tibbetts ve ark.¹¹ ise lazer tedavisinin ek faydası olmadığı gibi, lazer yapılan olgularda dekolmanın daha fazla geliştiğini bildirmişlerdir.

Tedaviye iyi cevap vermesine rağmen hastamızda üst temporal kadrandaki nekroze ve atrofik retinal odak önüne profilaktik amaçlı lazer fotokoagülasyon yapılmış ve gelişebilecek regmatojen dekolman ihtimalinin azaltılması amaçlanmıştır.

Erken vitrektomi uygulamalarının tedavide yeri hala tartışmalıdır. Hillenkamp ve ark.¹⁹ erken vitrektominin fonksiyonel sonucu değiştirmediklerini ancak sekonder dekolman riskini azalttığını bildirmiştir. Buna rağmen vitreus hemorajisi, retina dekolmanı gibi komplikasyonların gelişiminde vitrektomi kaçınılmazdır.

Klinikte bu sendrom tanısıyla görülen hastaların erken hospitalizasyonu ve hızlı anti-viral tedavisinin başlanması, hastaların ilerideki görme prognozunu belirleyen en önemli unsurdur.⁸ Semptomların başlamasıyla tanı anına kadar geçen sürenin 2 haftadan kısa olması, retinal lezyonların yaygınlık derecesi ve makular tutulumun varlığı ile birlikte prognozu en çok etkileyen faktörler olarak bildirilmiştir.^{2,6} Bu bağlamda hastamızın son görme keskinliğinin tam olmasında erken teşhis ve tedaviye erken başlamanın yanı sıra, tedaviye cevabın ve hastalığın progresyonunun çok yakın takibinin de önemi büyüktür. Tedavinin ilk 3 günü günlük, tam cevabın izlendiği 2. haftaya kadar ise 2 günlük aralarla izlem yapılmıştır.

Birçok retinal sendrom ve hastalık, fundusta benzer görünümle ortaya çıkabilmektedir. Arada kalınabilecek diğer durumların dışlanması, tanının kesinleştirilmesi ve doğru tedavinin hızlı ve etkili bir şekilde başlanması açısından önem taşımaktadır.

ARN teşhisi, Amerikan Üveit Komitesi'nin belirlediği kriterlere dayanarak sadece klinik gözlem ve lezyonların progresyonuna dayanmakla birlikte, arada kalınabilecek benzer klinik tabloların dışlanabilmesi ve tanının kesinleştirilebilmesi için yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bunlar arasında ön kamara sıvısı ya da vitreus örneğinden polimeraz zincir reaksiyonu ile virüs DNA'sının tespiti en önemlisidir.^{2,21} Doğrudan doğruya tanısal olmasa da, vitreus bulanıklığının yoğun olmadığı erken evre olgularda klinik bulguları desteklemek amacıyla FFA'dan da yararlanılabilmektedir. Olgumuzda, klinik olarak koyduğumuz tanımızı desteklemek amacıyla ön kamara sıvısı örneği alınmamış, hastanın kabul etmemesi nedeni ile de FFA uygulanamamıştır.

Sonuç olarak ARN olgularının teşhisinde dikkatli olunmalı, kısa sürede tedaviye başlanmalı ve hastalar sık aralıklarla takip edilmelidir. Tek taraflı, kirli kahve rengi-gri KP'lerin, akut göz içi basınç artışının ve optik nöritin bir arada olduğu

olgularda ARN akla getirilmeli, çok dikkatli bir periferik retina muayenesi yapılmalıdır. Takipler sırasında diğer göz tutulumu olasılığı unutulmamalı ve uygulanan anti-viral tedaviye uzun süre devam edilmelidir. Yüksek doz oral valasiklovir tedavisi, intravenöz asiklovir tedavisine alternatif bir tedavi olarak akılda tutulmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Pınar Çakar Özdal, Konsept: Pınar Çakar Özdal, Mert Şimşek, Dizayn: Mert Şimşek, Pınar Çakar Özdal, Veri Toplama veya İşleme: Mert Şimşek, Analiz veya Yorumlama: Mert Şimşek, Pınar Çakar Özdal, Literatür Arama: Mert Şimşek, Kemal Tekin, Yazan: Mert Şimşek, Pınar Çakar Özdal.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Urayama A, Yamada M, Susaki T. Unilateral acute uveitis with periarteritis and detachment [in Japanese]. *Rinsho Ganka*. 1971;25:607-619.
2. Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology*. 2007;114:756-762.
3. Culbertson WW, Clarkson JG, Blumenkranz M, Lewis ML. Acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol*. 1983;96:683-685.
4. 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.
5. Khohtali S, Abroug N, Kahloun R, Ksiaa 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*. 2014;19:1-7.
6. 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. Gartry DS, Spalton DJ, Tilzey A, Hykin PG. Acute retinal necrosis syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1991;75:292-297.
8. Duker JS, Blumenkranz MS. Diagnosis and management of the acute retinal necrosis (ARN) syndrome. *Surv Ophthalmol*. 1991;35:327-343.
9. Smiley ML, Murray A, de Miranda P. Valacyclovir HCl (Valtrex): an acyclovir prodrug with improved pharmacokinetics and better efficacy for treatment of zoster. *Adv Exp Med Biol*. 1996;394:33-39.
10. Taylor SR, Hamilton R, Hooper CY, Joshi L, Morarji J, Gupta N, Lightman SL. Valacyclovir in the treatment of acute retinal necrosis. *BMC Ophthalmol*. 2012;12:48.
11. Tibbetts MD, Shah CP, Young LH, Duker JS, Maguire JJ, Morley MG. Treatment of acute retinal necrosis. *Ophthalmology*. 2010;117:818-824.
12. Tam PM, Hooper CY, Lightman S. Antiviral selection in the management of acute retinal necrosis. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:11-20.
13. Lycke J, Malmström C, Stahle L. Acyclovir levels in serum and cerebrospinal fluid after oral administration of valacyclovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2438-2441.

14. Beutner KR. Valacyclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and clinical efficacy. *Antiviral Res.* 1995;28:281-290.
15. Martinez J, Lambert HM, Capone A, Sternberg P Jr, Aaberg TM, Lopez PE, Davidson C. Delayed bilateral involvement in the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1992;113:103-104.
16. Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Takeuchi M, Goto H. Four cases of bilateral acute retinal necrosis with a long interval after the initial onset. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:1251-1254.
17. 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.
18. Chen S, Malik KJ, Shen D, Chan CC. Acute Retinal Necrosis with Multiple Viral Infections: A Case Report. *Int J Ophthalmic Pathol.* 2014;3.
19. 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.
20. C Stephen Foster, Albert T Vitale. *Diagnosis & Treatment of Uveitis*, Second Edition, Highlights Medical Publishers. 2013;437-460.
21. Cottet L, Kaiser L, Hirsch HH, Baglivo E. HSV2 acute retinal necrosis: diagnosis and monitoring with quantitative polymerase chain reaction. *Int Ophthalmol.* 2009;29:199-201.