OFTALMOLOŠKE PROMJENE U BOLESNIKA ZARAŽENIH VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE PRIJE I NAKON UVOĐENJA VRLO DJELOTVORNOG ANTIRETROVIRUSNOG LIJEČENJA

OCULAR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION BEFORE AND AFTER THE INTRODUCTION OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

BRANKO MESARIĆ, MIROSLAV LISIĆ, TIHANA KNIEWALD, NIKOLA UGRINOVIĆ, JOSIP BEGOVAC*

Deskriptori: HIV infekcije – komplikacije, farmakoterapija; Očne bolesti – etiologija, farmakoterapija; Antiretrovirusno vrlo djelotvorno liječenje

Sažetak. Cilj rada bio je utvrditi i usporediti učestalost različitih očnih promjena u bolesnika zaraženih virusom humane imunodeficijencije (HIV) prije ere vrlo djelotvornog antiretrovirusnog liječenja (HAART od engl. highly active antiretroviral treatment) te nakon njegove primjene u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu. U retrospektivnu longitudinalnu analizu uključeni su odrasli bolesnici s potvrđenom infekcijom HIV-1 koji su podijeljeni u dvije skupine: razdoblje prije HAART-a (1995–1997. g.) i razdoblje HAART-a (1998–2000. g.). Uključeni su samo oni bolesnici koji su imali barem dva oftalmološka pregleda u bilo kojem ili u oba navedena razdoblja. U istraživanje je ukupno uključeno 85 bolesnika: u razdoblju 1995–1997. g. bilo je 50 bolesnika, a u razdoblju 1998–2000. g. 47 bolesnika (12 bolesnika praćeno je u oba razdoblja). Smrtnost je bila značajno manja u bolesnika liječenih u eri HAART-a, prosječno smanjenje smrtnosti iznosilo je 59,3%. U razdoblju oftalmološkog praćenja 1995–1997. svega je 9 (18%) bolesnika primalo HAART, a u razdoblju 1998–2000. 33 (70,2%). Ukupno je zabilježeno 208 patoloških promjena na očima: u prvom razdoblju 132 (63,5%), a u drugom razdoblju 76 (36,5%). Najčešće su dijagnosticirane vaskularne promjene (u 113/208, tj. 54,3% slučajeva), i to pamučasti eksudati (55 slučajeva) i mikroneurizme (54 slučaja). Od infektivnih promjena najčešće je dijagnosticiran citomegalovirusni retinitis (ukupno 39 epizoda). Promjene u prednjem segmentu očne jabučice relativno su rijetko opažene, u 11/208 (5,3%) slučajeva, a neurooftalmoloških manifestacija bilo je 39/208 (18,7%). Incidencija epizoda CMV-retinitisa u prvom razdoblju praćenja iznosila je 57,2 (95% IP 38,5 do 86,6) na 100 godina praćenja, a u eri HAART-a 7,6 (95% IP 1,6–22,4; P<0,0001) na 100 g. praćenja. Bolesnici iz ere HAART-a imali su značajno bolje očuvanu oštrinu vida kod kontrolnih pregleda u usporedbi s bolesnicima prije ere HAART-a (P<0,001). Naše istraživanje pokazuje značajno smanjenje incidencije CMV-retinitisa u razdoblju 1998–2000, pad incidencije ostalih očnih manifestacija bio je manje izražen. Za razliku od ere prije HAART-a, nije bilo pogoršanja oštrine vida u bolesnika iz ere HAART-a.

Descriptors: HIV infections – complications, drug therapy; Eye diseases – etiology, drug therapy; Antiretroviral therapy, highly active

Summary. The aim of this study was to determine and compare the incidence of various ophthalmlogic changes before anfd after the initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-infected patients treated at the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljević« in Zagreb. This retrospective longitudinal analysis included all adult patients with confirmed HIV-1 infection divided into two groups: period before HAART (1995–1997) and period after HAART (1998–2000). Only those patients who underwent at least two ophthalmologic examinations in any of the two or in both periods were considered eligible. In total, 85 patients were enrolled in the study, 50 during the 1995–1997 period and 47 in the period 1998–2000 (12 patients were monitored in both periods). The mortality rate was significantly lower in patients treated during the HAART era, with an average decrease in mortality rates of 59.3%. During the period of ophthalmologic monitoing from 1995 to 1997, only 9 (18%) patients received HAART, and 33 (70.2%) in the period 1998–2000. In total, 208 ophthalmic abnormalities were recorded, 132 (63.5%) in the first and 76 (36.5%) in the second period. Vascular changes were most frequently diagnosed (113/208 or 54.3% cases) of which cotton-wool exudates in 55 and microaneurysms in 54 cases. Cytomegalovirus (CMV) retinitis was most commonly diagnosed among infectious ocular complications (altogether 39 episodes). Changes in the anterior segment were observed in only 11/208 (5.3%) cases, while neuro-ophthalmic manifestations were sees in 39/208 patients (18.7%). The incidence of CMV-retinitis episodes in the first monitored period was 57.2 (95% CI, 38.5–86.6) per 100 years of follow-up and in the HAART era 7.6 (95% CI, 1.6–22.4; p<0.0001) per 100 years of follow-up. The visual acuity in patients from the HAART era was significantly more frequently preserved than in patients from the pre HAART era on follow-up examinations (p<0.001). Our study showed that the incidence of CMV-retinitis declined significantly in the period 1998–2000, ehile the decrease in the incidence rates of other ocular manifestations was less profound. In contrast to the pre HAART era, there was no worsening of visual acuity in the HAART era.

Liječ Vjesn 2005;127:123–128

Prije razdoblja primjene vrlo djelotvornog antiretrovirusnog liječenja (HAART od engl. highly active antiretroviral treatment) patološke su promjene očiju opisivane često, tako ih je u kliničkim i obdukcijskim istraživanjima bilo u do 75% oboljelih od sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS od engl. acquired immunodeficiency syndrome).[1] Patološke promjene očiju tijekom zaraze virusom humane imunodeficijencije (HIV od engl. human immunodeficiency virus) mogu se podijeliti

* **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb** (prim. dr. sc. Branko Mesarić, dr. med.; prof. dr. sc. Miroslav Lisić, dr. med.; Tihana Kniewald, dr. med.; prim. Nikola Ugrinović, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Begovac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. J. Begovac, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Mirogojska 8, 10000 Zagreb

Primljeno 10. kolovoza 2004., prihvaćeno 25. siječnja 2005.

na promjene vanjskih dijelova oka, prednjeg i stražnjeg segmenta očne jabučice i neurooftalmološke promjene. Općenito se smatra da pojava očnih bolesti ovisi o broju $CD4^+$-limfocita T. Tako kada je broj $CD4^+$-limfocita T između 200 i 500 u μL krvi, očekujemo na primjer Kaposijev sarkom, tuberkulozu ili limfom. Ako su $CD4^+$-limfociti T između 100 i 200 u μL krvi, tada se može javiti toksoplazmozni korioretinitis ili infekcija gljivom *Pneumocystis carinii.* Kada su $CD4^+$-limfociti T manji od 100 u μL krvi, tada očekujemo citomegalovirusni (CMV) retinitis, retinalnu mikrovaskulopatiju, varicella-zoster virusni (VZV) retinitis, kriptokokozu, HIV-encefalopatiju i progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML). Najčešća očna manifestacija u oboljelih od AIDS-a je vaskularna retinopatija koja uključuje pamučaste (meke) eksudate, hemoragije i kapilarne promjene (mikroaneurizme). Etiologija vaskularne retinopatije nije posve razjašnjena, no smatra se da bi mogla biti uzrokovana izravno ili neizravno samim HIV-om. Pojavljuje se u gotovo 70% oboljelih od AIDS-a i obično je asimptomatska.

HAART je doveo do značajnog smanjenja smrtnosti osoba zaraženih HIV-om i smanjenja učestalosti pojavljivanja niza oportunističkih bolesti uključujući i CMV-retinitis.[2–7] No prediktivna uloga $CD4^+$-limfocita T postala je manje jasna opisom CMV-retinitisa, uveitisa i vitritisa u bolesnika koji su imali više od 200 stanica u μL krvi.[8–11] Kako su navedeni bolesnici primali HAART, to se tumači imunorekonstruktivnim sindromom koji nastaje nakon reakcije dijelom oporavljenog imunosnog odgovora na virus koji je latentno prisutan u mrežnici.[8–10]

Iako postoji niz istraživanja koja upućuju na to da HAART značajno smanjuje incidenciju CMV-retinitisa,[2–7,12] njegov učinak na vaskularne promjene retine i na druge očne promjene nije zasad posebno istražen. Cilj našeg rada bio je utvrditi i usporediti učestalost različitih očnih promjena prije ere HAART-a te neposredno nakon njegova uvođenja u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu.

Bolesnici i metode

U retrospektivnu longitudinalnu analizu uključeni su odrasli bolesnici kojima je potvrđena zaraza HIV-om tipa 1, a liječeni su u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u razdoblju od siječnja 1995. g. do prosinca 2000. g. Radi ocjene učinka HAART-a na oftalmološke promjene bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: 1) razdoblje »prije HAART-a«, liječeni u razdoblju 1995. g. do 1997. g. i 2) razdoblje »HAART-a«, od 1998. g. do 2000. g. Uključeni su samo oni bolesnici koji su imali najmanje dva oftalmološka pregleda u bilo kojem ili u oba navedena razdoblja. Osim u bolesnika koji su liječeni u oba razdoblja prvi dan oftalmološkog praćenja bio je prvi oftalmološki pregled, a posljednji dan praćenja posljednji oftalmološki pregled. Razdoblje oftalmološkog praćenja za bolesnike koji su imali barem 2 pregleda u oba razdoblja završavalo je za prvo razdoblje 31. 12. 1997., a počelo u drugom razdoblju 1. 1. 1998. Radi izračuna incidencije novih AIDS-indikatorskih bolesti i smrtnosti uzeti su u obzir dani praćenja od uključenja u ispitivanje (prvi oftalmološki pregled) do kraja promatranog razdoblja ili datuma smrti. Za sve bolesnike bilo je poznato jesu li bili živi ili preminuli u promatranim razdobljima.

Posebno su registrirane oftalmološke promjene pri prvom i kontrolnim oftalmološkim pregledima. Kontrolni pregledi vršeni su na temelju kliničke indikacije i imunosnog statusa bolesnika. Kod oftalmološkog pregleda utvrdila se oštrina vida, zatim se obavljao pregled vanjskog dijela oka, ispitivanje motiliteta očnih mišića, pregled prednjeg segmenta očne jabučice i pregled očne pozadine. Oštrina vida ispitivala se standardnom tablicom po Snellenu, zatim se obavila biomikroskopija, izravna oftalmoskopija očne pozadine, a po potrebi i retinofotografija te perimetrija po Goldmanu (u specijaliziranim oftalmološkim ustanovama). Osim oftalmoloških promjena analizirani su opći podaci (dob, spol, rizične skupine), oportunističke bolesti izvan očnog područja, broj $CD4^+$-limfocita T i primjena HAART-a. $CD4^+$-limfociti T su do 1997. g. određivani imunofluorescencijom, a od 1998. g. protočnom citometrijom.

Kvalitativna obilježja bolesnika u obje skupine uspoređena su χ^2-testom ili u slučaju malih brojeva Fisherovim egzaktnim testom. Kontinuirane varijable uspoređene su Mann-Whitneyevim testom. Različite kategorije oštrine vida (1,0–0,7, 0,6–0,1 i manje od 0,1) u odnosu na bolesnike iz različitih razdoblja praćenja uspoređene su χ^2-testom za trend. Brojčana obilježja uspoređena su u odnosu na ukupne dane praćenja Poissonovom metodom, a incidencija, ako drugačije nije navedeno, prikazana je na 100 godina praćenja. Uz incidenciju su prikazani egzaktni 95%-tni intervali pouzdanosti (IP), a za ocjenu statističke značajnosti u usporedbi incidencije upotrijebljen je dvosmjerni središnji P. U statističkoj analizi upotrijebljeni su programi STATA verzija 8.0 i StatsDirect verzija 2.2.7.

Rezultati

Ukupno je u istraživanje uključeno 85 bolesnika, no kako je 12 bolesnika prešlo iz jednog u drugo razdoblje praćenja, u razdoblju 1995–1997. g. bilo je 50 bolesnika, a u razdoblju 1998–2000. g. 47 bolesnika. Od ukupnog broja bolesnika (N=85) muškog spola je bilo 68 (80%). Najvjerojatniji način zadobivanja zaraze HIV-om bio je: heteroseksualni spolni odnos 39 (45,9%); homoseksualni ili biseksualni spolni odnos 35 (41,2%), intravensko uzimanje droge 9 (10,6%); hemofilija i nepoznato po 1 (1,1%). Medijan dobi pri otkrivanju zaraze HIV-om iznosio je 36,2 godine (interkvartilni raspon 30,8 do 42,6 godina), a pri dijagnosticiranju AIDS-a 38,2 godine (interkvartilni raspon 32,8 do 45,5 godina). 64 (75,3%) bolesnika pri prvom je oftalmološkom pregledu imalo ili već preboljelo AIDS-indikatorsku bolest. Registrirane su sljedeće prve indikatorske bolesti AIDS-a: tuberkuloza u 17 bolesnika, kriptokokni meningitis 10, kandidozni ezofagitis 8, pneumonija uzrokovana *P. carinii* 8, Kaposijev sarkom 4, HIV-encefalopatija 3, sindrom propadanja 3, citomegalovirusni retinitis 2, progresivna multifokalna leukoencefalopatija 2, imunoblastični limfom 2 te u jednog bolesnika Burkittov limfom, dugotrajni kožni ulkus uzrokovan virusom Herpes simplex, toksoplazmoza mozga, kriptosporidioza i recidivirajuća pneumonija.

Osnovna obilježja bolesnika praćenih u dva razdoblja prikazana su na tablici 1. Ukupni broj dana oftalmološkog praćenja bio je u eri prije HAART-a 19.168, a u eri HAART-a 14.322. Broj dana oftalmološkog praćenja po bolesniku također je bio nešto veći za bolesnike iz ere prije HAART-a (medijan 342,5, interkvartalni raspon 154–597) u odnosu na bolesnike iz ere HAART-a (medijan 210, interkvartilni raspon 91–441), no razlika nije bila statistički značajna na razini 5% (P=0,07). Bilo je nešto više pregleda u razdoblju 1995–1997. g. (292 pregleda) u odnosu na razdoblje 1998–2000. g. (207 pregleda), no učestalost pregleda (»incidencija«, broj pregleda na broj dana praćenja) bila je slična u oba razdoblja (P=0,56, tablica 1). Također je bio sličan razmak između dvaju uzastopnih pregleda u obje skupine bolesnika (medijan 35 dana, interkvartilni raspon 14–84 u skupini prije HAART-a i 49 dana, raspon 14–103 dana u skupini HAART-a). Radilo se većinom o bolesnicima koji su bili u uznapredovaloj fazi zaraze HIV-om, tako je 76% (38/50) bolesnika iz razdoblja prije HAART-a i 79% (37/47) iz razdoblja HAART-a već imalo AIDS-indikatorsku bolest pri prvom oftalmološkom pregledu. Nove epizode AIDS-indikatorskih bolesti znatno su se rjeđe pojavljivale u eri HAART-a, incidencija je bila 35,9 (95% IP: 24,2–51,2) na 100 godina praćenja u odnosu na 88,2 (95% IP: 66,8–114,3) na 100 godina praćenja u skupini u eri prije HAART-a (P<0,0001, tablica 1). Najniža vrijednost $CD4^+$-limfocita T češće je bila manja od

Tablica – Table 1. *Opći podaci u bolesnika prema razdoblju praćenja / Main characteristics of patients according to study periods*

Obilježja Characteristics	Razdoblje / Period 1995–1997.	Razdoblje / Period 1998–2000.	P
Broj bolesnika/Number of patients	50	47	
Dob pri prvom oftalmološkom pregledu[a] Age at first ophthalmic examination[a]	37,8 (31,3–47,4)	39,5 (23,8–46,2)	0,26
Spol, muški/Sex, male	38	41	0,25
Ukupno dana oftalmološkog praćenja/Total ophthalmic follow-up (days)	19168	14322	
Ukupno dana praćenja u razdoblju[b]/Total follow-up in period (days)[b]	23590	30556	
Dana oftalmološkog praćenja po bolesniku[a] Ophthalmic follow-up per patient (days)[a]	342,5 (154–597)	210 (91–441)	0,07
Broj oftalmoloških pregleda/Number of ophthalmic examinations	292	207	
Broj oftalmoloških pregleda po bolesniku[c] Number of ophthalmic examinations per patient[c]	5,84 (2–33)	4,4 (2–18)	0,025
Dana razlike između dva uzastopna oftalmološka pregleda[a] Number of days between ophthalmic examinations (days)[a]	35 (14–84)	49 (14–103)	0,13
Incidencija oftalmoloških pregleda na jednu godinu praćenja[d] Incidence of ophthalmic examinations per year of follow-up[d]	5,6 (4,9–6,2)	5,3 (4,6–6,0)	0,56
AIDS pri prvom oftalmološkom pregledu AIDS at first ophthalmic examination	38	37	0,9
$CD4^+$-limfocita T<200 ($\times 10^6$/L)/$CD4^+$ lymphocytes count <200 ($\times 10^6$/L)	41	46	0,016
AIDS-indikatorske bolesti tijekom praćenja AIDS-defining diseases during follow-up	57	30	
Incidencija novih AIDS-indikatorskih bolesti (na 100 godina praćenja)[d,e] Incidence of new AIDS-defining diseases (per 100 years of follow-up)[d,e]	88,2 (66,8–114,3)	35,9 (24,2–51,2)	<0,0001
Umrlo bolesnika/Deaths	23	12	
Smrtnost (na 100 godina praćenja)[d] Mortality (per 100 years of follow-up)[d]	35,6 (22,6–53,4)	14,3 (7,4–25,1)	0,009
Liječenje HAART-om tijekom praćenja Receiving HAART during follow-up	9	33	<0,0001
Dana HAART-a/Duration of HAART (days)	1834	9261	

HAART – vrlo djelotvorno antiretrovirusno liječenje / highly active antiretroviral treatment
[a] – Prikazani su medijan i interkvartilni raspon / Median and interquartil range; [b] – Iskorišteno samo za računanje incidencije oprotunističkih bolesti i smrtnosti / Used only for calculation of incidence of opportunistic diseases and mortality; [c] – Aritmetička sredina i raspon, za oftalmološko praćenje / Mean and range, for ophthalmic follow-up; [d] – U zagradi su egzaktni 95% intervali pouzdanosti, P je egzaktni dvosmjerni središnji P / 95% exact confidence intervals are in parenthesis, P-value is an exact two-sided mid-P; [e] – Supklinički recidivi citomegalovirusnog retinitisa nisu uključeni u broj novih epizoda AIDS-indikatorskih bolesti / Subclinical relapses of cytomegalovirus retinitis are not included in the total count of new AIDS-defining diseases

200 u μL krvi u bolesnika u eri HAART-a (98%, 46/47) nego u eri prije HAART-a (82%, 41/50, P=0,016, tablica 1). Medijan tih $CD4^+$-limfocita T u razdoblju 1995–97. bio je 71 (interkvartilni raspon: 40–158) u μL krvi, a u razdoblju 1998–2000. bio je 22 (interkvartilni raspon: 6–58) u μL krvi (P<0,0001, Mann-Whitneyev test). Isto tako broj $CD4^+$-limfocita T pri prvom oftalmološkom pregledu bio je češće manji od 200 u μL krvi u bolesnika u eri HAART-a (85,7%, 30/35) nego u eri prije HAART-a (56%,28/50, P=0,008). Medijan tih $CD4^+$-limfocita T u razdoblju 1995–97. bio je 179,5 (interkvartilni raspon. 101,5–287,75) u μL krvi, a u razdoblju 1998–2000. bio je 37 (interkvartilni raspon: 10–89) u μL krvi (P<0,0001, Mann-Whitneyev test). Preminulo je 23/50 (46%) bolesnika koji su liječeni u razdoblju 1995–1997. g., a u razdoblju 1998–2000. g. preminulo je 12/47 (25,5%9 bolesnika (tablica 1). Smrtnost je bila značajno manja u bolesnika liječenih u eri HAART-a, a prosječno smanjenje smrtnosti iznosi, ako se usporedi incidencija u oba razdoblja 59,3% (tablica 1). U razdoblju oftalmološkog praćenja 1995–1997. svega je 9 (18%) bolesnika primalo HAART, a u razdoblju 1998–2000. 33 (70,2%) (tablica 1). Broj dana HAART-a u razdobljima praćenja bio je znatno veći u razdoblju 1998–2000. (9.261 dan ili 65% svih dana praćenja) nego u razdoblju 1995–1997. (1.834 ili 9,6% svih praćenja) (tablica 1). Duljina liječenja HAART-om po jednom bolesniku u razdoblju 1998–2000. bila je veća (medijan 182 dana, interkvartilni raspon: 76–394) od one u razdoblju 1995–1997. (medijan 96 dana, interkvartilni raspon 43–333).

Ukupno je zabilježeno 208 patoloških promjena na očima, u razdoblju 1995–1997. g. bile su 132 (63,5%), a u razdoblju 1998–2000. g. 76 (36,5%) (tablica 2). Patološke promjene očiju svrstane su prema vrsti odnosno lokalizaciji u 5 grupa: a) patološke promjene vanjskih dijelova oka, b) prednjeg segmenta očne jabučice, c) vaskularne promjene retine, d) upalne promjene retine i e) neurooftalmološke promjene oka (tablica 2). Pri prvom pregledu primijećeno je 83/208 (39,9%) patoloških promjena. Popis svih patoloških promjena u odnosu na prve i ponovne preglede prikazan je na tablici 2. Najčešće su dijagnosticirane vaskularne lezije (u 113/208, tj. 54,3% slučajeva), i to pamučasti eksudati (55 slučajeva) i mikroneurizme (54 slučaja). Od infektivnih promjena najčešće je dijagnosticiran citomegalovirusni retinitis (ukupno 39 epizoda). Promjene u prednjem segmentu očne jabučice relativno su rijetko opažene, u 11/208 (5,3%) slučajeva, a neurooftalmoloških manifestacija je bilo 39/208 (18,7%) (tablica 2).

Od 85 bolesnika patološku promjenu na očima imalo je 70 (82,4%) bolesnika. Kod prvog pregleda patološku je promjenu u prvom razdoblju imalo 90%, 45/50 bolesnika, a u drugom 80,8%, 38/47 (P=0,32, χ^2-test) (tablica 4). Najčešće su se pri prvom pregledu registrirale vaskularne promjene u 56% bolesnika iz prvog i 55% iz drugog razdoblja praćenja (tablica 4). Pri prvom je pregledu pamučaste eksudate imalo 29/85 (34,1%) bolesnika. Od infektivnih promjena najčešće je dijagnosticiran citomegalovirusni retinitis ukupno u 24/85 (28,2%) bolesnika; u prvom razdoblju u 17, a u drugom u 7 bolesnika. Bio je inicijalno jednostran u 19 bolesnika. Osam bolesnika iz prvog razdoblja imalo je recidive (ukupno 15 recidiva), dok ni jedan bolesnik iz drugog razdoblja nije imao recidiv. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti različitih oftalmoloških promjena pri prvom pregledu u usporedbi bolesnika iz razdoblja 1995–1997. g. s razdobljem 1998–2000. g. (tablica 3).

Tablica 2. *Patološke promjene očiju nađene pri prvom pregledu i u ponovnim pregledima u dva razdoblja istraživanja*
Table 2. *Ocular lesions at first ophthalmic examination and in examinations during follow-up in the two study periods*

Patološke promjene očiju Ocular lesions	Razdoblja / Periods 1995–1997. (N=50) prvi pregled/ponovni pregledi first examination/follow-up	 1998–2000. (N=47) prvi pregled/ponovni pregledi first examination/follow-up	Ukupno / Total (N=97) prvi pregled/ponovni pregledi first examination/follow-up
Vanjski dijelovi oka / Outer parts of the eye			
Molluscum contagiosum	0/1	0/0	0/1
Kaposijev sarkom vjeđa / Kaposi's sarcoma of eyelids	1/1	0/0	1/1
Edem vjeđa / Oedema of eyelids	1/1	0/0	1/1
Ukupno / Total	2/3	0/0	2/3
Prednji segment očne jabučice / Anterior segment of the eye			
Konjunktivitis i episkleritis / Conjunctivitis and episcleritis	2/1	1/1	3/2
Herpes zoster	0/1	0/0	0/1
Ukupno / Total	2/2	1/1	3/3
Vaskularne promjene retine / Retinal vascular changes			
Pamučasti eksudati / Cotton-wool spots	13/15	16/11	29/26
Hemoragije / Hemorrhages	1/2	2/1	3/3
Mikroaneurizme / Microaneurysms	11/11	8/13	19/24
Tvrdi eksudati* / Hard exudates*	3/4	0/2	3/6
Ukupno / Total	28/32	26/27	54/59
Infektivne promjene retine / Retinal infections			
Citomegalovirusni retinitis / Cytomegalovirus retinitis	2/30**	4/3	6/33
Toksoplazmozni korioretinitis / Toxoplasma chorioretinitis	0/2	0/0	0/2
Kriptokokni korioretinitis / Cryptococcal chorioretinitis	0/3	0/0	0/3
Retinitis necroticans	0/0	1/0	1/0
Ukupno / Total	2/35	5/3	7/38
Neurooftalmološke promjene / Neuroophthalmic lesions			
Poremećaj vidnog polja / Eye field disturbance	1/1	0/0	1/1
Papilarni edem / Pailledema	3/2	3/3	6/5
Atrofija papile nervi optici / Optic nerve atrophy	5/11	2/3	7/14
Pareze okulomotora / Paresis of oculomotors	2/1	1/1	3/2
Ukupno / Total	11/15	6/7	17/22
Ukupno / Total	45/87	38/38	83/125

* Bolesnici su imali dijabetes melitus ili hipertenziju / Patients had diabetes mellitus or hypertension
** Uključeno i 15 epizoda supkliničkih retinitisa / 15 cases of subclinical CMV retinitis are included

Tablica 3. *Usporedba učestalosti prvo uočenih i kasnije tijekom praćenja zabilježenih patoloških promjena na očima u ispitivanim razdobljima*
Table 3. *Comparison of the incidence of initial pathological eye changes and those on follow-up in the study periods*

	Razdoblja / Periods 1995–1997. (N=50) Broj bolesnika i % promjena kod prvog pregleda No. of patients and % of ocular lesions at first examination	 Incidencija novih promjena tijekom praćenja[a] Incidence of new ocular lesions during follow-up	 1998–2000. (N=47) Broj bolesnika i % promjena kod prvog pregleda No. of patients and % of ocular lesions at first examination	 Incidencija novih promjena tijekom praćenja[a] Incidence of new ocular lesions during follow-up	p[b]	p[c]
Vanjski dijelovi oka i prednji segment očne jabučice Outer parts of the eye and anterior segment of the eye	4 (8)	9,5 (3,1–22,2)	1 (2)	2,5 (0,1–14,2)	0,36	0,22
Vaskularne promjene retine Retinal vascular changes	28 (56)	60,9 (41,7–86,1)	26 (55)	68,9 (45,4–100,2)	1	0,64
Infektivne promjene retine Retinal infections	2 (4)	66,7 (46,5–92,7)[d]	5 (11)	7,6 (1,6–22,4)	0,26	<0,0001
Neurooftalmološke promjene Neuroophthalmic changes	11 (22)	28,6 (16–47,1)	6 (13)	17,8 (7,2–36,8)	0,35	0,31
Ukupno / Total	45	165,8 (132,8–204,5)	38	96,9 (68,6–133)		0,005

[a] Incidencija na 100 godina praćenja i 95% egzaktni intervali pouzdanosti u zagradama/Incidence per 100 years of follow-up and 95% exact confidence intervals
[b] Usporedba promjena kod prvog pregleda Fisherovim egzaktnim testom ili hi-kvadrat testom/Comparison of lesions at first examination with Fisher-exact test or chi-square test
[c] Usporedba dviju incidencija; P je egzaktni dvosmjerni središnji P/Comparison of the two incidences, the P-value is an exact two sided mid-P
[d] Uključeno i 15 epizoda supkliničkoga citomegalovirusnog retinitisa/15 cases of subclinical CMV retinitis are included

Tijekom praćenja je došlo do značajnog pada incidencije infektivnih promjena, napose recidiva CMV-retinitisa (P<0,0001), tablica 3. Bilo je 15 bolesnika kod kojih se tijekom praćenja u razdoblju 1995–1997. g. pojavio citomegalovirusni retinitis, a samo 3 u razdoblju praćenja 1998–2000. g. U razdoblju 1998–2000. g. dva su bolesnika imala recidiv citomegalovirusnog retinitisa, ali oba bolesnika već su imala recidive i u prethodnome razdoblju. Incidencija epizoda CMV-retinitisa u prvom

Tablica 4. *Broj bolesnika u različitim skupinama oštrine vida u odnosu na razdoblje i prvi i ponovni pregled*

Table 4. *Number of patients in different categories of visual acuity related to the period of study and first or follow-up examination*

Oštrina vida Visual Acuity	Razdoblje / Period 1995–1997. (N=50)		Razdoblje / Period 1998–2000. (N=47)	
	prvi pregled first examination	ponovni pregled follow-up	prvi pregled first examination	ponovni pregled follow-up
1,0–0,7	44[a,b]	22	43	44[c,d]
0,6–0,1	5	14	3	1
<0,1	1	14	1	2

[a] P<0,001 usporedba oštrine vida kod prvog i ponovnog pregleda u razdoblju 1995–1997. (hi-kvadrat test za trend) / P<0.001 comparison of visual acuity for the first and follow-up examinations in the period 1995–1997 (chi-square test for trend)

[b] P=1 usporedba oštrine vida kod prvih pregleda u razdobljima 1995–1997. i 1998–2000. (hi-kvadrat test za trend) / P=1 comparison of visual acuity for the first examinations in the periods 1995–1997 and 1998–2000 (chi-square test for trend)

[c] P=1 usporedba oštrine vida kod prvog i ponovnog pregleda u razdoblju 1998–2000. (hi-kvadrat test za trend) / P=1 comparison of visual acuity for the first and follow-up examinations in the period 1998–2000 (chi-square test for trend)

[d] P<0,001 usporedba oštrine vida kod ponovnih pregleda u razdobljima 1995–1997. i 1998–2000. (hi-kvadrat test za trend) / P<0.001 comparison of visual acuity for the follow-up examinations in the periods 1995–1997 and 1998–2000 (chi-square test for trend)

razdoblju praćenja iznosila je 57,2 (95% IP 38,5 do 86,6) na 100 godina praćenja, a u eri HAART-a 7,6 (95% IP 1,6–22,4; P<0,0001) na 100 godina praćenja. Ako isključimo asimptomatske epizode, tada incidencija novih epizoda CMV-retinitisa u prvom razdoblju praćenja iznosi 28,6 (95% IP 15,9–47,1) na 100 godina praćenja (P=0,023 u usporedbi s incidencijom u eri HAART-a). Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi vaskularnih patoloških promjena tijekom praćenja kao ni među neurooftalmološkim promjenama i promjenama prednjeg očnog segmenta (tablica 3). To znači da je razlog ukupnom smanjenju pojave očnih promjena tijekom praćenja sa 165,8 (95% IP, 132,8–204,5) na 96,9 (95% IP, 68,6–133) na 100 godina praćenja (P=0,005) (tablica 3) rezultat smanjenja pojavljivanja infektivnih komplikacija. Bolesnici iz ere HAART-a s vaskularnim lezijama (N=32, od toga su 22 liječena HAART-om) liječeni su HAART-om 6.253 dana (medijan: 79,5, interkvartilni raspon: 0–254,5), a bolesnici s CMV-retinitisom (N=7) 2.307 dana (medijan: 275, interkvartilni raspon: 104–429, P= 0,046).

Oštrina vida pri prvim i ponovnim pregledima opisana je na tablici 4. U razdoblju 1995–1997. g. oštrinu vida od 0,6 do 0,1 kod prvog pregleda imalo je 5 bolesnika (neurooftalmološke promjene u 3 te vaslularne promjene mrežnice i promjene prednjeg segmenta oka u jednog bolesnika). Vid lošiji od 0,1 utvrđen je samo kod jednog bolesnika pri prvom pregledu. Pri ponovnim pregledima među bolesnicima s vidom manjim od 0,1 sve do potpune sljepoće, bilo je 11 bolesnika s citomegalovirusnim retinitisom te po jedan slučaj akutne retinalne nekroze uzrokovane virusom varicela-zoster, vaskularnih promjena (hemoragija mrežnice) i neurooftalmoloških promjena (atrofija papile očnog živca). Postojala je statistički značajna razlika u stupnju oštrine vida između prvih i kontrolnih pregleda u razdoblju 1995–1997. (P<0,001, χ^2-test za trend). Međutim, oštrina vida pri prvim i kontrolnim pregledima bila je slična za bolesnike iz ere HAART-a (P=1, χ^2-test za trend). Nije bilo razlike u usporedbi prvih pregleda bolesnika iz ere prije HAART-a s onima nakon (P=1, χ^2-test za trend), međutim bolesnici iz ere HAART-a imali su značajno bolju oštrinu vida na kontrolnim pregledima od bolesnika prije ere HAART-a (P<0,001, χ^2-test za trend).

Rasprava

U razdoblju 1998–2000. g., neposredno nakon uvođenja HAART-a, došlo je do smanjenja incidencije novih patoloških promjena očiju. Međutim, nastalo smanjenje je isključivo rezultat smanjenja infektivnih komplikacija retine, napose smanjenja recidiva citomegalovirusnog retinitisa. Nije došlo do smanjenja incidencije vaskularnih niti neurooftalnoloških promjena na očima. Navedeno možemo tumačiti: 1) učestalijim liječenjem HAART-om bolesnika s CMV-retinitisom, 2) relativno kratkim razdobljem praćenja, 3) relativno velikim brojem bolesnika s niskim brojem $CD4^+$-limfocita T kod uključenja u istraživanje u skupini koja je primala HAART što može biti povezano s učestalijom pojavom vaskularnih lezija i 4) malim apsolutnim brojem neurooftalmoloških komplikacija. Razdoblje praćenja nakon HAART-a bilo je relativno kratko (medijan 182 dana u eri HAART-a), pa valja očekivati da bi se incidencija novih vaskularnih promjena smanjila tijekom duljeg liječenja HAART-om. S druge strane bolesnici s CMV-retinitisom iz pre-HAART-a bili su skloni recidivima i u slučaju kada su primali trajnu supresivnu terapiju CMV-infekcije, što je već ranije opisano.[13] Poznato je da se vaskularne lezije češće nalaze kod izraženije imunodeficijencije[14] i također je moguće da sporije regrediraju i češće recidiviraju tijekom HAART-a u usporedbi s bolesnicima koji imaju CMV-retinitis. Usprkos relativno kratkom praćenju HAART je značajno pridonio očuvanju vida, uglavnom sprječavanjem recidiva CMV-retinitisa.

Liječenje HAART-om provodi se u Hrvatskoj na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje od svibnja 1998. godine. Poput drugih istraživanja našli smo značajno smanjenje pojavljivanja novih oportunističkih infekcija u razdoblju HAART-a.[2,5–7,15] Iako su razdoblje praćenja i ekspozicija HAART-u u naših bolesnika bili relativno maleni, incidencija novih oportunističkih bolesti smanjena je za 59,3%. Smrtnost se također značajno smanjila za gotovo 60% što je sukladno opažanjima u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju.[2,5,15–20]

Dijagnosticirali smo uobičajene infektivne i neinfektivne (uključujući neurooftalmološke) patološke promjene očiju. Poput drugih autora[1,14,21,22] najčešće smo našli vaskularne promjene mrežnice, kod prvog pregleda u 56% bolesnika iz razdoblja prije ere HAART-a i u 55% iz razdoblja HAART-a. Mikroangiopatije uključuju pamučaste (meke) eksudate, mikroaneurizme i hemoragije mrežnice. Pamučaste (engl. cotton-wool) ili meke eksudate dijagnosticirali smo najčešće (u 34,1% bolesnika pri prvom pregledu). Uzrok pojave mekih eksudata mrežnice u zaraženih HIV-om nije jasan. Među glavne uzroke uključuje se intraarteriolarna depozicija cirkulirajućih imunokompleksa uz poliklonalnu aktivaciju B-limfocita i hipergamaglobulinemiju.[23] Nastanku mikroangiopatija mrežnice u oboljelih od HIV-a može pogodovati i lokalno otpuštanje citotoksičnih tvari (monokini i proteolitički enzimi).[24,25] Poremećaj retinalne hemodinamike[26,27] i HIV-infekcija endotelnih stanica retinalnih krvnih žila.[28] Jedno novije istraživanje našlo je povezanost visoke viremije HIV-a s mikroangiopatijom retine.[29] Mikroaneurizme nastaju zastojem cirkulacije krvi s lokalnim mikrotrombozama zbog lezije endotela i athezije trombocita s posljedičnom hipoksijom i povećanjem propusnosti krvnih žila. Zbog povišenoga lokalnog krvnog tlaka proširuju se kapilare i stvaraju se mikroaneurizme uz edem. Na mjestu okluzije povećana je količina proteolitičkih enzima koji dodatno oštećuju kapilarnu membranu.

Citomegalovirusni retinitis najvažnija je infekcija retine koja može dovesti do sljepoće u bolesnika zaraženih HIV-om. Pojavljuje se u 15 do 40% bolesnika u uznapredovaloj fazi zaraze HIV-om.[21,30–33] Obostran je u 30 do 60% bolesnika.[33,34] U ovom istraživanju registriran je u 28,2% bolesnika, što je sukladno našem prethodnom radu.[33] Incidencija CMV-retinitisa iznosila je u razdoblju HAART-a 7,6 (95% IP 1,6–22,4) na 100 go-

dina praćenja, što je slično incidenciji od 9,1 (95% IP 3,7–14,5) opisanoj u radu Labetoulle i sur.[12] I dandanas u eri HAART-a CMV-retinitis znatno smanjuje kvalitetu života osoba zaraženih HIV-om.[35] Isto tako, od 1998. g. opisuje se novi klinički sindrom koji je obilježen intraokularnom upalom u bolesnika koji imaju pod kontrolom CMV-retinitis i koji imaju znatno poboljšanje imunosnog sustava zbog liječenja HAART-om.[11,36,37] Sindrom se obično naziva imunorekonstruktivni uveitis (IRU) i obilježen je upalnom reakcijom u prednjem i stražnjem segmentu oka (uključujući vitritis i edem papile očnog živca). Pojavljuje se nekoliko tjedana do mjeseci nakon što je došlo do povećanja broja $CD4^+$-limfocita T. Uzrok nije poznat. Misli se da zbog poboljšanja imunosne funkcije dolazi do upalne reakcije na nazočnost antigena citomegalovirusa u oku. U naših bolesnika registriran je samo u jednog bolesnika tijekom praćenja u drugom razdoblju (incidencija: 0,2 na jednu godinu praćenja) što je između dosad opisanih 0,109[38] i 0,83[39] na jednu godinu praćenja. Također nije jasno zašto pojedini bolesnici dobiju IRU, u jednom radu našlo se da je rizik povećan ako je CMV-retinitis zahvatio više od 30% retine.[40] Smatra se da produljeno liječenje CMV-retinitisa ne štiti od pojave IRU.[8]

Naše istraživanje ima ograničenja. Radi se o opservacijskoj studiji i moguće je da je uzorak prisutan i da svi čimbenici koji su povezani s učestalošću pojedinih očnih promjena nisu uzeti u obzir. Studija je retrospektivna, tako da je moguće da pojedini patološki entiteti nisu uočeni i zato neravnomjerno zastupljeni. No, istraživanje je imalo striktne kriterije uključenja, a uspoređene skupine bolesnika bile su kompatibilne u danima razlike između dva pregleda i u učestalosti (incidenciji) pregleda u oba razdoblja (tablica 1) tako da smatramo da je usporedba dvaju razdoblja primjerena.

Naše istraživanje pokazuje da su i u ranoj eri HAART-a oftalmološke promjene u uznapredovaloj fazi zaraze HIV-om i dalje važne. U razdoblju 1998–2000. g. došlo je do značajnog smanjenja incidencije CMV-retinitisa, regresija ostalih očnih manifestacija nije bila očita.

LITERATURA

1. *Jabs DA.* Ocular manifestation of HIV infection. Trans Am Opthalmol Soc 1995;93:623–83.
2. *Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC i sur.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998;338: 853–60.
3. *Ledergerber B, Egger M, Erard V i sur.* AIDS-related opportunistic illnesses occuring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. JAMA 1999;282:2220–6.
4. *Doan S, Cochereau I, Guvenisik N, Diraison MC, Mousalatti H, Thanh HX.* Cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients with and without highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol 1999;128:250–1.
5. *Mocroft A, Katlama C, Johnson AM i sur.* AIDS across Europe, 1994–98: the EuroSIDA study. Lancet 2000;356:291–6.
6. *Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS i sur.* Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus-associated Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis 2000;30:S5–14.
7. *Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Colfax G, Holmberg SD, Buchbinder SP.* Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. J Infect Dis 1999;179:717–20.
8. *Song MK, Azen SP, Buley A i sur.* Effect of anti-cytomegalovirus therapy on the incidence of immune recovery uveitis in AIDS patients with healed cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol 2003;136:696–702.
9. *Lilleri D, Piccinini G, Baldanti F, Seminari E, Galloni D, Gerna G.* Multiple relapses of human cytomegalovirus retinitis during HAART in an AIDS patient with reconstitution of CD4+ T cell count in the absence of HCMV-specific CD4+ T cell resposne. J Clin Virol 2003;26:95–100.
10. *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;130:49–56.
11. *Zegans ME, Walton RC, Holland GN, O'Donnell JJ, Jacobson MA, Margolis RP.* Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol 1998;125:292–300.
12. *Labetoulle M, Goujard C, Frau E i sur.* Cytomegalovirus retinitis in advanced HIV-infected patients treated with protease inhibitors: incidence and outcome over 2 years. J Acquir Immune Defic Syndr 1999;22:228–34.
13. *Dunn JP, Jabs DA.* Cytomegalovirus retinitis in AIDS: natural history, diagnosis, and treatment. AIDS Clin Rev 1995:99–129.
14. *Freeman WR, Chen A, Henderly DE i sur.* Prevalence and significance of acquired immunodeficiency syndrome-related retinal microvasculopathy. Am J Ophthalmol 1989;107:229–35.
15. *Detels R, Munoz A, McFarlane G i sur.* Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. JAMA 1998;280:1497–503.
16. The CASCADE Collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and death in Europe. Lancet 2000;355:1158–9.
17. *Mocroft A, Vella S, Benfield TL i sur.* Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet 1998;352:1725–30.
18. *Marins JR, Jamal LF, Chen SY i sur.* Dramatic improvement in survival among adult Brasilian AIDS patients. AIDS 2003;17:1675–82.
19. *Hogg RS, Yip B, Kully C i sur.* Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. CMAJ 1999; 160:659–65.
20. *Schwarcz SK, Hsu LC, Vittinghoff E, Katz MH.* Impact of protease inhibitors and other antiretroviral treatments on acquired immunodeficiency syndrome survival in San Francisco, California, 1987–1996. Am J Epidemiol 2000;152:178–85.
21. *Jabs DA, Green WR, Fox R, Polk BF, Bartlett JG.* Ocular manifestations of acquired immune deficiency syndrome. Ophthalmology 1989;96:1092–9.
22. *Fabricius EM, Prantl F, Jager H, Holzer E, Moller A, Greite JH.* (Incidence and pathogenesis of ocular symptoms in HIV infection). Fortschr Ophthalmol 1989;86:461–8.
23. *Pepose JS, Holland GN, Nestor MS, Cochran AJ, Foos RY.* Acquired immune deficiency syndrome. Pathogenic mechanisms of ocular disease. Ophthalmology 1985:92:472–84.
24. *Rolinski B, Geier SA, Sadri I i sur.* Endothelin-1 immunoreactivity in plasma is elevated in HIV-1 infected patients with retinal microangiopathic syndrome. Clin Investig 1994;72:288–93.
25. *Faber DW, Wiley CA, Lynn GB, Gross JG, Freeman WR.* Role of HIV and CMV in the pathogenesis of retinitis and retinal vasculopathy in AIDS patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33:2345–53.
26. *Geier SA, Klauss V, Goebel FD.* Ocular microangiopathic syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome and its relationship to alterations in cell adhesion and in blood flow. Ger J Ophthalmol 1994;3:414–21.
27. *Engstrom RE, Jr., Holland GN, Hardy WD, Meiselman HJ.* Hemorheologic abnormalities in patients with human immunodeficiency virus infection and ophthalmic microvasculopathy. Am J Ophthalmol 1990;317:1643–7.
28. *Pomerantz RJ, Juritzkes DR, de la Monte SM i sur.* Infection of the retina by human immunodeficiency virus type I. N Engl J Med 1987;317:1643–7.
29. *Furrer H, Barloggio A, Egger M, Garweg JG.* Retinal microangiopathy in human immunodeficiency virus infection is related to higher human immunodeficiency virus-1 load in plasma. Ophthalmol 2003;110:432–6.
30. *Kestelyn P.* The epidemiology of CMV retinitis in Africa. Ocul Immunol Inflamm 1999;7:173–7.
31. *Jabs DA, Enger C, Bartlett JG.* Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. Arch Ophthalmol 1989;107:75–80.
32. *Schuman JS, Friedman AH.* Retinal manifestations of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): cytomegalovirus, candida albicans, cryptococcus, toxoplasmosis and Pneumocystis carinii. Trans Ophthalmol Soc U K 1983;103(Pt2):177–90.
33. *Mesarić B, Begovac J, Ugrinović N, Babić K, Lisić M.* Citomegalovirusni retinitis u oboljelih od infekcije virusom humane imunodeficijencije. Liječ Vjesn 1998;120:106–10.
34. *Culbertson WW.* Infections of the retina in AIDS. Int Ophthalmol Clin 1989;29:108–18.
35. *Kempen JH, Martin BK, Wu AW, Barron B, Thorne JE, Jabs DA.* The effect of cytomegalovirus retinitis on the quality of life of patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. Ophthalmol 2003; 110:987–95.
36. *Karavellas MP, Lowder CY, MacDonald C, Avila CP, Jr., Freeman WR.* Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. Arch Ophthalmol 1998;116:169–75.
37. *Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR i sur.* Cytomegalovirus retinitis afer initiation if highly active antiretroviral therapy. Lancet 1997;349:1443–5.
38. *Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA.* Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol 2000;129:634–9.
39. *Karavellas MP, Plummer DJ, MacDonald JC i sur.* Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 1999; 179:697–700.
40. *Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC i sur.* Immune recovery vitriris and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. Retina 2001;21:1–9.