

UOT: 617.721.6-002-02

Feyziyeva K.V. Rüstəmovə N.M.

## VİRAL UVEİTLƏRİN LABORATOR DİAQNOSTİKA METODLARI (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., AZ1114, Cavadxan küç. 32/15*

## XÜLASƏ

Uveitin diaqnozu adətən anamnezə və klinik müayinələrin nəticələrinə əsasən qoyulur. Oxşar klinika ilə gedən hallarda və ya aşkar sistem dəyişiklik olmadığı hallarda törədici və səbəbini dəqiqləşdirmək bəzən çətinlik yarada bilər. Bu səbəbdən də uveit zamanı gözdaxili mayelərdə patogenin molekulyar səviyyədə aşkarlanmasına olan maraq getdikcə artır. Molekulyar diaqnostika metodları artdıqca daha öncə idiopatik sayılan uveitlərin bəzisinin virus etiologiyalı olmasının üzə çıxması istisna olunmur. Virus uveitlərinin təsdiqi üçün seroloji testlərdən, yeni növ molekulyar diaqnostik testlərdən, kiçik həcmli üçün nəzərdə tutulmuş metagenomik dərin ardıcılıq (Metagenomic deep sequencing) analizindən, polimeraz zəncir reaksiyalarından (PCR), Qoldman-Vitmer koeffisientindən (GWC) gözdaxili mayelərdə virusun təyini üçün istifadə olunur.

Bu analizlər xəstəliyin etiologiyasını təsdiqləməyə, xəstəliyin şiddətini təyin etməyə və bununla da daha düzgün müalicə seçmək üstünlüyü yaradır. Həmçinin, virus mənşəli klinikaya bənzər hal olub lakin ən-ənəvi müalicəyə tabe olmayan hallarda, etiologiyanı təyin etmək və viral yükü qiymətləndirmək üçün faydalı ola bilər. Beləliklə, molekulyar diaqnostik testlər uveitli xəstənin klinik şəkli nəzərə alınaraq qiymətləndirilməsi lazım olan köməkçi diaqnostik metodlardır.

**Açar sözlər:** *viral uveit, laborator diaqnostika, göz iltihabı, viral infeksiya*

Фейзиева К.В. Рустамова Н.М.

## ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ УВЕИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## РЕЗЮМЕ

Диагноз «увеит» обычно ставится на основании анамнеза и клинического обследования. В случаях с похожей клиникой или при отсутствии явных системных изменений, иногда бывает сложно определить возбудителя, что вызывает всё больший интерес к его обнаружению во внутриглазной жидкости при увеите на молекулярном уровне. По мере развития методов молекулярной диагностики не исключено, что некоторые из ранее считавшихся идиопатическими увеитами могут иметь вирусную этиологию. Для подтверждения вирусного увеита наряду с серологическими используются новые виды молекулярных диагностических тестов, глубокое метагеномное секвенирование для малых объемов, полимеразная цепная реакция (ПЦР), коэффициент Гольдмана-Уитмера (GWC) во внутриглазной жидкости.

Эти анализы имеют преимущество при подтверждении этиологии увеита, определяют тяжесть заболевания и, таким образом, способствуют правильному выбору лечения. В случаях, когда клиника схожа с вирусной, но не поддается традиционному лечению, эти методы могут быть полезными для определения этиологии и оценить вирусную нагрузку.

Таким образом, учитывая клиническую картину пациента с вирусным увеитом, молекулярные диагностические тесты являются вспомогательными методами.

**Ключевые слова:** *вирусный увеит, лабораторная диагностика, воспаление глаз, вирусная инфекция*

Feyziyeva K.V. Rustamova N.M.

## LABORATORY DIAGNOSTIC METHODS OF VIRAL UVEITIS (LITERATURE REVIEW)

### SUMMARY

The diagnosis of uveitis is usually made on the basis of anamnesis and clinical examination. In cases with a similar clinic or in the absence of obvious systemic changes, it can sometimes be difficult to determine the cause and infection agents. For these reasons, there is a growing interest in the detection of the pathogen at the molecular level in the intraocular fluid during uveitis. As molecular diagnostic methods increase, it is possible that some of the previously considered idiopathic uveitis may have a viral etiology. Serological tests, new types of molecular diagnostic tests, metagenomic deep sequencing (MDS) for small volumes, polymerase chain reaction (PCR), Goldman-Witmer coefficient (GWC) in intraocular fluids are used to confirm viral uveitis.

These tests have the advantage of confirming the etiology of uveitis, determining the severity of the disease, and thus choosing the most appropriate treatment. Also, these methods can be useful for determining the etiology and assessing the viral load in cases where the clinic is similar to the viral etiology, but is not subject to the most traditional treatment. Thus, molecular diagnostic tests are auxiliary diagnostic methods that should be evaluated taking into account the ophthalmological aspects of the patient with uveitis.

**Keywords:** *viral uveitis, laboratory diagnosis, eye inflammation, viral infection*

İnsanlar bir sıra viruslar üçün təbii rezervuardır. Bu, infeksiya agentlər, üveit də daxil olmaqla bir sıra xəstəlikdə əsas rol oynayır. Bura xüsusilə herpes simplex virusu (HSV), varisella-zoster virusu (VZV), sitomeqalovirus (CMV) və məxmərək virusu (RV) daxildir. Bir çox virus genomları yoluxdurduğu toxumalarda ömür boyu qalır və yenidən aktivləşmə riski daşıyır [1, 2].

Ön üveit, üveitin ən geniş yayılmış anatomik növüdür [3]. Herpes mənşəli ön üveitlər qərbdə ümumi virus mənşəli ön üveitlərin 5-10%-ni, Hindistanda isə 0.9-8.3%-ni təşkil edir [4,5,6]. Ön üveitin böyük hissəsinin qeyri-infeksiya mənşəli HLA-B27 haplotipi ilə əlaqəli olmasına baxmayaraq, viruslar infeksiya ön üveitlərin vacib səbəbi kimi qəbul edilir. Bura HSV [7], VZV, CMV, məxmərək virusu və digər nadir səbəblərə Epstein-Barr virusu, insan parvovirusu və çikungunya virusu aiddir [8]. Sadə herpes virusu (HSV) və herpes zoster virusu (VZV) Qərbdə ön viral üveitin ən geniş yayılmış səbəbləridir, Asiyada isə bu səbəbi sitomeqalovirus (CMV) təşkil edir [3,9,10]. Vaksinasıya ilə əlaqədar olaraq qızılca (rubella) virusu (RV) mənşəli üveitlərin sayı azalsa da Ebola və Zika virusu ilə əlaqəli üveit halları aşkarlanmışdır [11]. Ebola [12] və Zika viruslarına [13] davamlı infeksiya hallarının rast gəlinməsi ilə, üveitin daha effektiv diaqnostika metodlarının işlənilməsinin aktuallığı daha da artdı. Bu hallar, gözün infeksiya agentləri üçün potensial rezervuar rolunu təsdiq edir ki, bu da əhalinin sağlamlığı baxımından əhəmiyyətli nəticələri ortaya qoyur. Buna görə də göz infeksiyalarının effektiv diaqnozu üçün daha həssas, obyektiv və əhatəli yanaşmaların hazırlanması vacibdir [14].

Uveitin diaqnozu adətən anamnezə və klinik müayinələrin nəticələrinə əsasən qoyulur. Oxşar klinika ilə gedən hallarda törədiciyi və səbəbi dəqiqləşdirmək bəzən çətinlik yarada bilər. Bu səbəbdən də uveit zamanı gözdaxili mayelərdə patogenin molekulyar səviyyədə aşkarlanmasına olan maraq getdikcə artır [15,16]. Molekulyar diaqnostika metodları artdıqca daha öncə idiopatik sayılan uveitlərin bəzisinin də virus etiologiyalı olmasının üzə çıxması istisna olunmur. Virus uveitlərinin təsdiqi üçün, yeni növ molekulyar diaqnostik testlərdən, seroloji testlərdən, kiçik həcmli üçün nəzərdə tutulmuş Qoldman-Vitmer koeffisientindən (GWC), polimeraz zəncir reaksiyasından (PCR) gözdaxili mayədə virusun təyini üçün istifadə olunur [17].

**Virus serologiyası**, virusu istisna etməkdə kömək edə bilər, lakin, İgG-nin mövcudluğu diaqnozu təsdiqləməyə kömək etmir, çünki əksər yetkin insanlar bu viruslara əvvəlcədən məruz qalmış olurlar. Müsbət İgM isə müayinə vaxtında aktiv sistem infeksiyanın olduğunu göstərir, lakin bunun göz infeksiyası olmasını sübut etmir. Virus kulturaları isə çox yavaş və həssaslıqdan məhrumdur [18]. Əksər yetkin insanlar əvvəllər viruslara məruz qaldığı üçün onlarda serologiyanın dəyəri məhduddur [19]. Qanın virusa görə seroloji müayinəsi xəstənin indi və ya nə zamansa bu virusla yoluxduğunu göstərir və həmçinin aşkarlanmamış virusu isə inkar etməyə kömək edir [17].

Bəzən uveitlərdə aşkar sistem dəyişiklik olmadığı üçün klinik diaqnoz qoyulması çətinlik törədə bilər. Şüşəvari cisimdə yaranmış bulanma səbəbindən, kliniki qiymətləndirmə daha da çətinləşə bilər [20]. QİÇS kimi zəifləmiş immuniteti olan şəxslərdə infeksiyon uveitin klinik diaqnostikasında, yanaşı gedən infeksiya (koinfeksiya) və immunodiaqnostik analizlərin etibarlılığı səbəbindən əlavə çətinliklər yaranır. Belə xəstələrdə göz nümunələrindəki infeksiyon agentin molekulyar biologiya metodları ilə aşkarlanması ən-ənəvi laborator qiymətləndirməyə etibarlı alternativ ola bilər [21]. QİÇS-li xəstələrə tətbiq olunan, yüksək aktiv antiretrovirus müalicəsi (HAART) kimi yeni müalicələrin tətbiqi, okulyar CMV əlamətlərində ciddi dəyişikliklərə səbəb olub, klinik diaqnoz qoyulmasını çətinləşdirə bilər. Herpetik uveiti I və II, eləcə də IV və V tip herpes virusları törədə bilər. QİÇS-li xəstələrdə tor qişanın kəskin nekrozu (ARN) və ya progressivləşən xarici retinal nekroz (PORN) herpetik uveitin ən çox görülən təzahürlərindəndir. QİÇS-li xəstələrin herpetik göz əlamətlərini bəzən CMV və T.gondii ilə səhv salmaq olar və bu patogenlərin səbəb olduğu koinfeksiyanı (birgə infeksiyanı) heç də həmişə istisna etmək mümkün olmur [22]. Bunları diaqnostika etmək üçün çaxsaylı laborator testlər mövcuddur. PZR-in diaqnostik test kimi üstünlükləri, onun ən kiçik nümunələri də analiz etmək qabiliyyətində, nəticələrin əldə olunma sürətində və effektivliyinin xəstənin immun reaksiyasından asılı olmamasındadır [21].

Virus etiologiyalı ön uveitlər oxşar simptomatika yaratdığı üçün ön kamera mayesinin kəmiyyət polimeraz zəncirvari reaksiyası və ya Goldmann-Vitmer koeffisienti (GWC) analizi xəstəliyin etiologiyasını təsdiqləməyə, xəstəliyin şiddətini təyin etməyə və bununla da daha düzgün müalicə seçmək üstünlüyü yaradır [23]. Ona görə son zamanlar kəskin fazada viral DNT-ni təyin etmək üçün PZR və GWC ən çox istifadə olunan üsullardandır [24-29]. Məqsəd, birincisi, virus yükünə əsasən infeksiyaya səbəb olan virusu müəyyənləşdirmək və ikincisi, uyğun müalicəni təyin etməkdir. PZR və GWC həmçinin virus mənşəli klinikaya bənzər hal olub lakin ən-ənəvi müalicəyə tabe olmayan hallarda və etiologiyanı təyin etmək və viral yükü qiymətləndirmək üçün faydalı ola bilər [30]. Bunun üçün gözdaxili nümunələr ön parasentez (göz daxili maye nümunəsi üçün), arxa parasentez (durulaşdırılmamış şüşəvari cisim nümunələri üçün) yaxud pars plana vitrektomiya zamanı (həm durulaşdırılmış, həm də durulaşdırılmamış şüşəvari cisim nümunələri üçün) əldə olunurdu. Toplandıqdan sonra bütün nümunələr dərhal laboratoriyaya çatdırılır və -20°C-də saxlanılır. Bütün pasiyentlər Helsinki deklarasiyasına uyğun müalicə olunurlar [31].

**Qoldman-Vitmer koeffisientinin analizi (GWC).** GWC, patogenə xas gözdaxili anticisimləri təyin etməyə kömək edir. Virus yükü yüksək olan, erkən reaktivasiya dövründə pozitiv olan PZR-dən fərqli olaraq, GWC analizinin pozitiv olması üçün 2 həftəyə qədər vaxt lazımdır. Lakin o, daha uzun müddət

pozitiv qalır və bu səbəbdən xəstələrdə məxmərək virusunda olduğu kimi xroniki hal olduqda daha faydalıdır. GWC analizi əksər ölkələrdə geniş yayılmamışdır və bu səbəbdən əksər ölkələr yalnız PZR-ə etibar edir [29,32].

*Virusun əkilməsi* daha çətin olub çox vaxt aparır. Ona görə ümumiyyətlə edilmir [29,32].

*Polymeraz Zəncirvari Reaksiyası (PZR)* – ən kiçik miqdarda nuklein turşularının analitik miqdarını əldə etmək üçün güclü molekulyar-bioloji üsuldur. Bu üsulla patogenlərin DNT-si çox kiçik nümunə həcmələrindən aşkar edilə bilər. Hazırda PZR oftalmologiyada infeksiyon keratitlərin, ön və arxa uveitlərin müayinəsi üçün geniş istifadə olunur [33]. Ön kamera mayesinin PZR testinin yalnız son zamanlar əlçatır olması səbəbindən Yaponiyada təsdiq olunmuş herpes mənşəli uveitlərin sayı çox cüzi idi. İtaliyada isə ön kamera mayesinin analizi cəmi bir neçə xəstədə aparılmışdır [34]. PZR analizini gözdaxili təzyiqin qalxması zamanı və müalicədən öncə götürmək məsləhətdir. Virusların yoxlanılması üçün keyfiyyət multipleks PZR edilə bilər və sonra real vaxt PZR ilə virusu müəyyənləşdirməyə və infeksiyanın şiddətinin göstəricisi kimi virus yükünü təyin etməyə kömək edə bilər. Real vaxt PZR-dən müalicəyə cavabı yoxlamaq və dərmanların virusa davamlılığını izləmək üçün də istifadə edilə bilər [24].

Uveitin ancaq kliniki əlamətlərə əsasən qoyulmuş diaqnozu, oxşar əlamətlərə görə bəzən diferensiasiyada çətinlik törədə bilər. PZR müayinəsi əsasında aparılmış analiz törədiciyi identifikasiya etməyə kömək edir [15,16,35]. Lakin bu testlərin çoxu tək pleksli reaksiyalardan ibarət olub, artan uzun müddətin və çirklənmə riskinin olmasına əsaslanan ən-ənəvi PZR üsulları ilə aparılır. Bəzən və həmmüəllifləri tərəfindən təsvir olunan multipleks analiz uveitin daha geniş yayılmış törədicilərinin aşkarlanmasına yönəlmiş real-vaxt PZR texnologiyasına əsaslanır. O flüoressensiyaya əsaslanan DNT-nin amplifikasiyasına (gücləndirməsinə) və amplikonların identifikasiyasına imkan verən tək reaksiyadan istifadə edir. Qeyd etmək vacibdir ki, uveitin geniş yayılmış törədicilərinin multipleks formatda tez aşkarlanması, testin həssaslığını pozmadan mümkün olmuşdur. Bu multipleks testin törədiciyi aşkarlama həddi (gözdaxili mayelərdən və bədənin digər nahiyələrindən) Herpes virusları və T.Gondii üçün qeydiyyattan keçmiş digər testlər qədər və hətta onlardan daha yüksək olmuşdur [31].

Buna nail olmaq üçün real vaxt PZR-i və amplifikasiya (gücləndirici) məhsullarının yüksək həll olub əriməsinin (HRM) analizi ilə birgə istifadə olunan multipleks analizi işləyib hazırlamışlar ki, bu da tək bir reaksiyada herpes viruslarını (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV və T.gondii) aşkar və identifikasiya (təyin, ayır) edə bilər. Bu məqsədə həm yüksək həssaslıq, həm də spesifikliyi təmin edən bir analizlə nail olunmuşdur [31]. Proqnozlar Blake və Delcourt [36] tərəfindən təsvir olunan termodinamik parametrlərə əsaslanaraq hazırlanmışdır. Ayrı-ayrı ərimə profillərini optimallaşdırmaq üçün istifadə olunan əsas dəyişənlər, məhsulun uzunluğu və qanin-sitozin (GC) tərkibi olmuşdur. VZV, CMV, HSV-1, HSV-2 və T.gondii DNT-sini bənzərsiz şəkildə gücləndirmək (amplifikasiya) üçün, bir sıra hədəf praymerlər dəsti hazırlanmışdır (Cədvəl 1). Universal HSV1/2 praymerləri, UL27 genindəki dəyişkən bölgənin amplifikasiyası üçün hazırlanmışdır ki, bu da DNT-nin fərqli ərimə profillərinə səbəb olur və bu iki herpes simplex virusunun alt tiplərini ərimə temperaturu (T<sub>m</sub>) ilə fərqləndirməyə imkan verir. Bu üsulla aparılmış analiz, 5 test edilən patogendən istənilən birini, bir analizdə cəmi 1 saat 40 dəqiqədə aşkar və identifikasiya edir. Bu isə tez bir zamanda effektiv terapiyanın aparılmasına yeni imkanlar yaradır [31].

Real vaxt PZR analizi arxa uveit törədən infeksiyon patogenlərə qarşı da istifadə oluna bilər. Real vaxt PZR-inin kliniki əhəmiyyəti, göz nümunələrində infeksiyon patogenin miqdarının sürətli üsulla qiymətləndirilməsini təmin edir [37]. Real vaxt PZR-i [38] amplifikasiya reaksiyalarını flüoressensin zondları və ya DNT interkalyasiya edən boyalardan istifadə edərək aparılan PZR növüdür. Burada ikizəncirli PZR məhsulu yığıldıqca flüoressensiyası artmış olur. Hər bir PZR reaksiyası, termosikl (termal dövriyyə) prosesində fiber-optik flüorimetriya vasitəsilə izlənilir. Yaranan flüoressensiya yığımı əyrisi nümunədəki patogenin miqdarını ölçmək üçün istifadə edilə bilər. Patogen yükünün monitorinqi, insan immun çatışmazlığı virus (QİÇS) infeksiyasının qiymətləndirilməsində standart bir təcrübə halına gəldi və real vaxt PZR vasitəsi ilə asanlıqla həyata keçirilir [39]. Son vaxtlar müxtəlif patogenləri aşkar

etmək üçün real vaxt üsulları tətbiq edilir. Real vaxt PZR analizi ilə varisella zoster virusu olan xəstələrdə patogen yükünün sitomeqalovirus və ya herpes simpleks virusu olan xəstələrə nisbətən daha yüksək olduğu aşkar edilmişdir [37].

Cədvəl 1

**Praymer ardıcılıqları və onların müvafiq PZR məhsullarının xüsusiyyətləri (uMelt ərimə əyrisi proqnozlaşdırma proqramı istifadə edərək hər bir hədəf PZR məhsulları üçün ərimə temperaturu proqnozlaşdırılıb. Göstərilən temperaturlar, test edilən bütün ardıcılıqların ən çox görülən dəyərlərini təmsil edir [31])**

Virus (törədicisi)	Ardıcılıq (Sequence)	Gen (locus tag)	Məhsulun ölçüsü, bp	Məhsulda GC %-i	Praktiki ərimə temperaturu (Tm)
HSV1	CATGACCAAGTGGCAGGA	Glycoprotein (UL27)	235	64 (HSV1)	90.3
HSV2	CAGGTAGTACTGCGGCTG			66 (HSV2)	90.8
CMV	AAGGGGAAGACGCGGTAG	Regulatory protein IE2 (UL122)	214	55	85.7
VZV	TCCGTTTCGTTTTGGCTTC	Glycoprotein B (ORF31)	223	45	81.7
T. gondii	AGCGTGTTCGTGCTCCATT	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase	114	44	79.1

Sugita və həmmüəllifləri tərəfindən 500 pasient üzərində aparılmış digər tədqiqatda, toplanan gözdaxili nümunələrdə bakteriyaların, göbələklərin, parazitlərin və virusların DNT genomu, kompleks polimeraz zəncirvari reaksiya (PZR) ilə tədqiq olundu. Nümunələr əvvəlcə multipleks PZR və insan herpes virusları 1-8 (HHV1-8) və toksoplazma üçün kəmiyyət real vaxt PZR ilə təhlil edildi. Daha sonra, nümunələr bakterial 16S və göbələk 18S/28S ribosom DNT (rDNA) üçün geniş diapazonlu real vaxt PZR ilə araşdırılmışdır. Beləliklə, kompleks PZR, endoftalmit və üveitli xəstələrin göz nümunələrinin tədqiqi infeksiyon antigeninin DNT-sini aşkar etmək üçün klinik cəhətdən faydalıdır. Bu PZR üsulu həm göz xəstəliklərinin diaqnozu, həm də xəstələrin gözdaxili infeksiyaya görə skriningində etibarlı vasitədir [26].

Diaqnostik məqsədlə VZV, HSV və ya CMV DNT-nin varlığını aşkar etmək üçün 50-100 µL gözdaxili maye kifayətdir. DNT genomunun təyininə əsaslanmış PZR analizinin həssaslığı 91.3%-98.8% təşkil edir [26]. Bu virusları aşkar etmək üçün PZR-in həssaslığı müvafiq olaraq VZV 95%, HSV 94% və CMV 97% təşkil edib, immun çatışmazlığı olan xəstələrdə daha yüksəkdir [18]. Göz infeksiyalarının dəqiq diaqnostikası, geniş spektrli patogenlər tərəfindən törədilə bildiyinə görə çətinlik törədir [40,41]. Kəmiyyət PZR-in istifadəsi, potensial terapevtik nəticələrə gətirib çıxaran əlavə faydalı məlumat verərək, virus yükünün izlənməsinə imkan verə bilər [28]. “Qızıl standart” sayılan kəmiyyət PZR-i (qPZR) xəstəxanaların və tədqiqat mərkəzlərinin klinik laboratoriyalarda istifadə olunur. Onun istifadəsi göz nümunələrində təsdiq olunmuşdur [42,43,44,45]. Kəmiyyət PZR (qPCR) etioloji tədqiqatın standartı hesab olunsada [42,43,44,46,47], onun çətinliyi və müxtəlif praymerlər daxil olmaqla, standartlaşdırılmış protokolun olmaması onun geniş istifadəsinə imkan vermir.

Yaponiyanın Strip PZR Project qrupu tərəfindən 14 müəssisədən 722 gözdaxili maye və şüşəvari cisim nümunəsinin DNT genomu kəmiyyət PZR-i və strip-PZR ilə analiz edilmişdir. Klinik diaqnoz simptomların, klinik əlamətlərin və laborator testlərin əsasında qoyulmuşdur. İnfeksiyon üveit üçün Strip PZR hədəfləri 9 əsas patogen (HSV-1, HSV-2, VZV, insan T-hüceyrəli limfotropik virusu-1 (HTLV-1), insan herpesvirusu-6, EBV, CMV, T.gondii, Treponema pallidum) üçün optimallaşdırılmışdır. Strip PZR, kəmiyyət PZR-dən (qPCR) fərqli olaraq ayrı-ayrı praymerlərlə daha yüksək həssaslıq (98.8%),

spesifiklik (98.5%), müsbət proqnozlaşdırıcı dəyər (98.8%) və mənfi proqnozlaşdırıcı dəyəre (98.5%) malik olmuşdur. Strip PZR nəticələri, kəmiyyət PZR ilə güclü uyğunluğa (korelyasiyaya) malik olub, klinik diaqnozla uyğundur, istifadəsi isə daha asandır [48]. İnfeksiyon üveitin patogen yükündən asılı olduğu bilinir [42]. Strip PZR ilə əldə edilən Cq dəyərləri (kəmiyyət ölçmə sikli) kəmiyyət PZR (qPCR) ilə əldə edilən DNT nüsxələrinin sayı ilə yaxşı uyğunluq göstərdi ki, bu da nümunələrdəki patogenlərin nüsxə sayını (yükünü) dəqiq müəyyən etmək üçün qızıl standart sayıla bilər. Gözdaxili maye (Aqh) nümunələrinə gəldikdə, panuveitdə kəmiyyət PZR-in DNT nüsxələrinin sayı ön uveitdəkindən daha çox olub. Panuveitdə strip PZRin Cq (kəmiyyət ölçmə sikli) dəyərləri də panuveitdə ön uveitdən daha yüksək olmuşdur. Virus yükləri panuveit və ön uveit arasında fərqlənib və həm Strip PZR, həm də kəmiyyət PZR bu cür yükləri qiymətləndirə bilmişdir. EBV və HTLV-1 bəzən qarışıq infeksiyalar – koinfeksiyalar kimi müşahidə olunurdu və qarışıq infeksiyaların gözdaxili maye (Aqh) nümunələrində orta Cq dəyərləri birincili patogenlərə nisbətən daha yüksək olmuşdur [48].

Toksoplazmik arxa uveitin laborator diaqnozu çox vaxt çətinlik törədir və PZR ilə gözdaxili antitellərin ölçülməsi üçün olan GWC kimi əlavə testinin birləşməsinə tələb edə bilər. Bir çox mövcud testlər toksoplazmik retinitin son etioloji diaqnozunu dəqiq təyin etmək faizini artırırsa da, ən-ənəvi PZR və GWC kimi onlar da, xəstəlik zamanı, nümunələrin toplanma vaxtı ilə əlaqədar olan həssaslıq problemləri ilə qarşılaşır. Lakin, göz toksoplazmozunun diaqnozu üçün PZR-in istifadəsi yerli anticism aşkarlanmasına nisbətən daha aşağı və ya ona bərabər həssaslığa malikdir [35,49,50].

Gözdaxili infeksiyanın təsdiqi klinisist üçün ciddi problem yarada bilər. Əsas məhdudiyyət gözdən götürülə bilən nümunələrin kiçik həcmdə olmasıdır. Molekulyar diaqnostika bu problemdən yan keçə bilər və adi yaxma nümunəsindən daha həssas olur [51]. Gözün anatomik cəhətdən kiçik olması səbəbindən gözdaxili mayenin az həcmi və klinik cəhətdən infeksiyon və qeyri-infeksiyon göz iltihabını fərqləndirməkdə olan çətinlik bu məhdudiyyəti daha da artırır [14]. 1990-cı illərin sonundan başlayaraq PZR kimi molekulyar diaqnostika növü göz infeksiyalarının testində dəyişiklik yaratmışdır. Bu analizlər aşağı biokütləli nümunələrdə vacib diaqnostik vasitə sayılsa da, diaqnostik diapazonun olmaması göz infeksiyalarında alternativ molekulyar yanaşmaya sövq edir [27].

**Metagenomik dərin ardıcılıq** (Metagenomic deep sequencing – MDS), bir analizlə – 20 µL göz içi maye nümunələrində DNT və RNT viruslarını aşkar edə və yoluxucu üveitin diaqnozunu təsdiq edə bilər [19]. Metagenomik dərin ardıcılıq diaqnostik dəyəri artırır bilər, belə ki, teoretik olaraq o, klinik nümunələrdə bütün patogenləri aşkar edə bilər [14,52]. Ardıcılıq (sequencing) texnologiyası və bioinformatikanın sürətli inkişafı metagenomikanı klinik diaqnostikanın inkişafı üçün münbit bir sahəyə çevirdi. Bu, xəstələrdən obyektiv metagenomik dərin sıralama (MDS) klinik göz içi nümunələri həyata keçirərək göz infeksiyalarının aşkarlanması üçün hipotetsiz bir yanaşmanı qiymətləndirməyə səbəb oldu. Gözdaxili infeksiyanın diaqnostik testləri sistem infeksiyaların təyini üçün olan testlərdən, gözdən təhlükəsiz şəkildə əldə edilə bilən çox kiçik nümunə həcmələrinin olması ilə əsaslı şəkildə fərqlənir. Lakin metagenomik dərin ardıcılıq (MDS) isə cəmi 20 mkl göz içi mayedən çoxsaylı yoluxucu agentləri bir analiz ilə aşkar edə bilər [14].

Doan və həmmüəllifləri tərəfindən göz infeksiyasına şübhə olan hallarda, göz nümunələrində patogeni aşkar etmək üçün, yüksək məhsuldarlıqlı RNT ardıcılıq (RNT-sequencing) yanaşmasının effektivliyini təyin edilmişdir. Tədqiqat nəticəsində məlum olub ki, RNT-seq gözdaxili maye və şüşəvari cisim nümunələrində ümumi və nadir patogenləri dəqiq təyin edə bilər. Belə yanaşma (əlavə tədqiqatlara ehtiyac olsa da) diaqnostikanı yaxşılaşdırır bilər [27]. RNT – metagenomik dərin ardıcılıq (RNT-seq) diaqnostikasındakı əsas çatışmazlıq götürülmüş nümunə ilə düzgün davranma qaydasıdır, belə ki, nümunələr ya ani olaraq dondurulmalı, yaxud nümunə götürülən kimi quru buzun üzərinə yerləşdirilməlidir. DNT metagenomik dərin ardıcılıqda (DNT-seq) isə belə problem olmur, çünki, DNT ətraf mühit temperaturuna daha dözümlüdür [19].

Doan və həmmüəlliflərindən ibarət işçi qrupun apardığı digər tədqiqatda gözdaxili patogenin diaqnostikası üçün DNT-seq ilə şərti patogen yönümlü PZR-lərin müqayisəsi öyrənilmişdir. DNA-seq ilə yönləndirilmiş real vaxt PZR arasındakı müsbət uyğunluq 87% təşkil etmişdir. Beləliklə, gözdaxili maye nümunələrinin qeyri-ideal şəraitdə (qaynama, uzun müddət dondurma) emalına baxmayaraq, metagenomik DNT ardıcılığının (DNT-seq) patogenə yönəldilmiş PZR ilə son dərəcə uyğun olduğu göstərilmişdir. Metagenomik DNT sıralaması (DNT-seq) bakteriyalar, göbələk və virus növləri də daxil olmaqla patogenlərin aşkarlanma diapazonunu genişləndirərək, əvvəllər rutin PZR ilə aşkar edilməmiş halların 22%-ni aşkarlamaqla yanaşı, eyni zamanda dərmana davamlılıq haqqında da məlumat verir. DNA-seq yalnız RNA viruslarını (məsələn, qızılca-RV) aşkar edə bilməz. Bu səbəbdən, rutin PZR ilə neqativ nümunələrin, həm metagenomik DNT-seq, həm də RNT-seq olan praktiki diaqnostik çıxış yolunu təklif edir. Bu yanaşma nəinki oftalmologiyada mövcud diaqnostik analizləri tamamlayacaq, həm də yoluxucu üveitin etiologiyasını daha əhatəli xarakterizə etməyə imkan verəcəkdir [19].

Nəhayət, Doan və həmmüəlliflərinin daha sonrakı işində, eyni nümunədəki DNT və RNT patogenlərini tək bir testdə aşkar edə bilən hipotetik bir yanaşma – dərin metagenomik ardıcılığı təsvir edilir. Bəzi hallarda bu üsul infeksiyanın coğrafi yerini və vaxtını göstərə bilər [51].

20 ildən də artıqdır ki, PZR analizləri göz infeksiyalarının diaqnostikasında güclü vasitələrdir [51]. Beləliklə, polimeraz zəncir reaksiyası (PZR), arxa üveitə səbəb olan yoluxucu patogenləri aşkar etmək qabiliyyətini əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırmışdır. Bu üsul geniş tətbiqini və arxa üveitin diaqnozunda çox faydalı olduğunun təsdiqini tapmışdır [33,37]. Real vaxt PZR-dən istifadə edərək, viral yükün müqayisəsi ilə yanlış-pozitiv həqiqi-pozitiv nəticələrdən ayırmaq mümkün ola bilər. PZR vasitəsilə, müəyyən patogenləri gözün iltihab sindromları ilə əlaqələndirmək üçün bir çox tədqiqatlar aparılmışdır. Müəyyən patogenləri oftalmoloji xəstəliklə əlaqələndirmək üçün kəmiyyət-PZR-i əvəzsiz ola bilər [37]. PZR ilə daha əvvəllər Pozner-Şlossman və ya Fuks xəstəliyi kimi diaqnoz olunan halların çoxunun CMV mənşəli ön uveit və endoteliit olması aşkarlanmışdır [44,48]. CMV mənşəli endoteliit diaqnozu üçün istifadə olunan çoxsaylı tək hədəfli PZR testləri çox vaxt aparıb böyük miqdarda nümunə tələb etsə də, Strip PZR ilə az miqdarda nümunə ilə buna nail olunmuşdur [48]. Həmçinin, Yeni nəsill seqveir üsuluna əsaslanan yanaşmaların tətbiqi, patogenin aşkarlanma həssaslığını daha da artırır, xəstənin müalicə potensialını yaxşılaşdırmış olacaq [51].

Lakin, molekulyar metodların da öz məhdudiyyətləri var, bunu bəzən qeyri-adekvat praymerlər və ya PZR inhibitorları və ya çirklənmə yaradır. Müsbət PZR patogenin DNT və ya RNT-sinin aşkarlandığını göstərir, lakin, infeksiyanın produktivliyini təsdiq etmir [53]. PZR-in neqativ cavabı viral etiologiyanı inkar etmir. Bunun səbəbi götürülən maye nümunəsinin həcmimin az olması, göz içi virus yükünün az olması, gözdaxili təzyiqin müvəqqəti sürətli artması, göz iltihabının özünü məhdudlaşdırmaya meyli nəticəsində virus DNT-sinin silinməsi (məhvi), nümunədə inhibitor birləşmələrin olması və ya mikroorqanizm polimorfizmi ola bilər [18].

Yanlış pozitiv nəticələr, PZR-in istifadəsi ilə bağlı başqa bir nöqsan olaraq qalır. PZR müayinələrinin həssaslığı artdıqca, laborator çirklənmə yaxud gizli DNT və ya normal floranın DNT -sinin aşkarlanması ehtimalı məhdudlaşır. PZR nəticələri həmişə klinik kontekstdə qiymətləndirilməli olsa da, pozitiv nəticələrin şərhli, yanlış pozitiv nəticələr ehtimalı ilə məhdudlaşmış olur. Məsələn, Short və həmmüəllifləri [54], VZV üçün ilk etdikləri PZR analizinin 1 molekuldan daha kiçiyi təsbit edə biləcək qədər çox həssas olduğunu göstərmişdir. Xüsusilə, sahib toxumada latent qala bilən patogenlərdə, latent (gizli) DNT-nin aşkarlanması ehtimalı analizləri çətinləşdirir. Real vaxt PZR-dən istifadə edərək, viral yükün müqayisəsi ilə yanlış-pozitiv həqiqi-pozitiv nəticələrdən ayırmaq mümkün ola bilər [37]. Çirklənmənin və yanlış pozitiv nəticələrin qarşısını almaq üçün PZR analizi üçün nümunələrin toplanması və analizlərin keyfiyyətinə nəzarət yüksək olmalıdır [21].

McCann və həmmüəllifləri [55] PZR analizi ilə CMV retinitini tədqiq etmişlər və göstərmişlər ki, PZR-in həssaslığı müalicə olunan xəstələrdə 48%, müalicə olunmamışlarda isə 95% təşkil etmişdir. Ona görə də müalicə kursu keçmiş və keçməmiş xəstələrdə bu müayinələrin müqayisəsini aparmaq düzgün deyil.

Digər tərəfdən, qanın PZR diaqnostikası zamanı isə pozitiv nəticə gözdaxili virusu təsdiq etmir və neqativ nəticənin olması gözdaxili prosesin virus mənşəli olmadığını sübut etmir [17,56]. Beləliklə, PZR qan zərdabında çox aşağı həssaslıq göstərdiyi (25% göz toksoplazmozu və 25% CMV istisna olmaqla) üçün diaqnostik prosedur olaraq qiymətləndirilmir. Həmçinin, CMV və kəskin retinal nekrozda (ARN), şüşəvari cisim nümunələrində aparılan PZR, köməkçi diaqnostik metod olub, qan zərdabı və gözdaxili maye PZR-dən daha faydalıdır [21].

Lakin, bu üsullar həmişə əlçatar olmur. Həmçinin, vaxt itkisinin olmaması, müalicənin vaxtında başlanması, xəstəyə əlavə travma verilməməsi və analizlərin maddi cəhətini nəzərə alaraq xəstələrə klinik əlamətlərinə əsasən qoyulan viral uveit diaqnozu çox dəyərlidir [17,30]. Sadə herpes virusları latent, kəskin və xroniki gedişatlı olub, bütün orqan və sistemləri zədələmə qabiliyyətinə malikdirlər [57]. Tugal-Tutkun və həmmüəllifləri VZV mənşəli uveiti tədqiq etmiş və ilkin infeksiya zamanı ön uveitin, 25% hallarda dermatitin başlanmasından 3-5 gün sonra yarandığını müşahidə etmişlər [58]. Digər tərəfdən xəstənin immun vəziyyətindən, nümunələrin götürülmə vaxtından, uveitin kəskin, yarımkəskin, xroniki olmasından asılı olaraq PZR və ya GWC analizi daha həssas ola bilər [17,56,59]. Beləliklə, PZR xəstənin oftalmoloji aspektləri nəzərə alınaraq qiymətləndirilməsi lazım olan köməkçi diaqnostik metoddur [21] və uveitin diaqnozu, Beynəlxalq Uveit Tədqiqat Qrupu və Amerika Üveit Cəmiyyətinin Tədqiqat Komitəsi [60,61] tərəfindən müəyyən edilmiş meyarlara uyğun olaraq klinik xüsusiyyətlərə əsaslanır. Uveit, qlaukoma, diabetik retinopatiya səbəbindən olan əlillik, miopiya, gözün travması, görmə sinirinin atrofiyası kimi xəstəliklər səbəbindən olan əlillikdən daha gec yaransa da [62,63], əmək qabiliyyətli şəxslərdə də kifayət qədər müşahidə olunur. Ona görə də klinik simptomlarla yanaşı, diaqnostik metodlar da əhəmiyyətlidir.

#### ƏDƏBİYYAT:

1. Kinchington P.R., Leger A.J., Guedon J.M. et al. Herpes simplex virus and varicella zoster virus, the house guests who never leave // *Herpesviridae*, 2012, v.3(1), p.5.
2. Crough T., Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside // *Clin. Microbiol. Rev.*, 2009, v.22(1), p.76–98.
3. Tsirouki T., Dastiridou A., Symeonidis C. et al. A focus on the epidemiology of uveitis // *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2016, p.1–15.
4. Rathinam S.R. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis cases // *Indian J. Ophthalmol.*, 2007, v.55, p.173–183.
5. Babu K., Mahendradas P., Sudheer B. et al. Clinical profile of herpes zoster ophthalmicus in a south indian patient population // *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2018, v.26, p.178–183.
6. Babu K., Kini R., Philips M. et al. Clinical profile of isolated viral anterior uveitis in a South Indian patient population // *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2014, v.22(5), p.356–359.
7. Takahashi H., Sugita S., Shimizu N. et al. A high viral load of Epstein-Barr virus DNA in ocular fluids in an HLA-B27-negative acute anterior uveitis patient with psoriasis // *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2008, v.52(2), p.136–138.
8. Merle H., Donnio A., Jean-Charles A. et al. Ocular manifestations of emerging arboviruses: Dengue fever, Chikungunya, Zika virus, West Nile virus, and yellow fever // *J. Fr. Ophthalmol.*, 2018, v.41(6), p.e235-e243. doi: 10.1016/j.jfo.2018.05.002.
9. Kongyai N., Sirirungsi W., Pathanapitooon K. et al. Viral causes of unexplained anterior uveitis in Thailand // *Eye (Lond)*, 2012, v.26, p.529–534.

10. Acharya N.R., Tham V.M., Esterberg E. et al. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study // *JAMA Ophthalmol.*, 2013, v.131, p.1405–1412.
11. Birnbaum A.D., Tessler H.H., Schultz K.L. et al. Epidemiologic relationship between Fuchs heterochromic iridocyclitis and the united states rubella vaccination program // *Am J Ophthalmol.*, 2007, v.144, p.424–428.
12. Varkey J.B., Shantha J.G., Crozier I. et al. Persistence of Ebola virus in ocular fluid during convalescence // *N. Engl. J. Med.*, 2015, v.372(25), p.2423–2427.
13. de Paula Freitas B., de Oliveira Dias J.R., Prazeres J. et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil // *JAMA Ophthalmol.*, 2016, v.134(5), p.529–535.
14. Doan T., Wilson M.R., Crawford E.D. et al. Illuminating uveitis: metagenomic deep sequencing identifies common and rare pathogens // *Genome Med.*, 2016, v.8, p.90.
15. Harper T.W., Miller D., Schiffman J.C. et al. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis // *Am J Ophthalmol.*, 2009, v.147, p.140–147.
16. Rothova A., de Boer J.H., Ten Dam-van Loon N.H. et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis // *Ophthalmology*, 2008, v.115, p.306–311.
17. Groen-Hakan F., Babu K., Tugal-Tutkun I. et al. Challenges of Diagnosing Viral Anterior Uveitis // *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2017, v.25(5), p.710–720. doi: 10.1080/09273948.2017.1353105.
18. Pleyer U., Chee S-P. Current aspects on the management of viral uveitis in immunocompetent individuals // *Clin. Ophthalmol.*, 2015, v.9, p.1017–1028.
19. Doan T., Acharya N.R., Pinsky B.A. et al. Metagenomic DNA sequencing for the diagnosis of intraocular infections // *Ophthalmology*, 2017, v.124, p.1247–1248.
20. Abreu M.T., Hirata P.S., Belfort Jr. R. et al. Uveites em São Paulo: estudo epidemiológico, clínico e terapêutico // *Arq. Bras. Oftalmol.*, 1980, v.43(1), p.10–16.
21. Kimble M., Cristina M., Rubens B.J. et al. Correlation between clinical diagnosis and PCR analysis of serum, aqueous, and vitreous samples in patients with inflammatory eye disease // *Arq. Bras. Oftalmol.*, 2007, v.70(1), p.109–114. doi: 10.1590/s0004-27492007000100020.
22. Margolis T.P., Atherton S.S. Herpes simplex virus diseases: posterior segment of the eye. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular infection and immunity*. St. Louis: Mosby; 1996. p.1155–1168.
23. Chan N.S., Chee S-P. Demystifying viral anterior uveitis: A review // *Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2019, v.47, p.320–333. <https://doi.org/10.1111/ceo.13417>
24. Bispo P.J.M., Davoudi S., Sahn M.L. et al. Rapid Detection and Identification of Uveitis Pathogens by Qualitative Multiplex Real-Time PCR // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2018, v.59(1), p.582–589. doi: 10.1167/iops.17-22597.PMID: 3029372257
25. Nakano S., Tomaru Y., Kubota T. et al. Strip PCR Project Group. Evaluation of a Multiplex Strip PCR Test for Infectious Uveitis: A Prospective Multicenter Study // *Am. J. Ophthalmol.*, 2020, v.213, p.252–259. doi: 10.1016/j.ajo.2019.10.031. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31785234
26. Sugita S., Ogawa M., Shimizu N. et al. Use of a comprehensive polymerase chain reaction system for diagnosis of ocular infectious diseases // *Ophthalmology*, 2013, v.120, p.1761–1768.
27. Doan T., Sahoo M.K., Ruder K. et al. Comprehensive pathogen detection for ocular infections // *J. Clin. Virol.*, 2021, v.136, p.104759. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104759.
28. Cottet L., Kaiser L., Hirsch H.H. et al. HSV2 acute retinal necrosis: diagnosis and monitoring with quantitative polymerase chain reaction // *Int. Ophthalmol.*, 2009, v.29, p.199–201.

29. Groen-Hakan F., Babu K., Tugal-Tutkun I. et al. Challenges of Diagnosing Viral Anterior Uveitis // *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2017, v.25(5), p.710-720. doi: 10.1080/09273948.2017.1353105.
30. Wensing B., Mochizuki M., De Boer J.H. Clinical Characteristics of Herpes Simplex Virus Associated Anterior Uveitis, p.333-337, Received 24 Aug 2017, Published online: 18 Jan 2018.
31. Bispo P.J.M., Davoudi S. et al. Rapid Detection and Identification of Uveitis Pathogens by Qualitative Multiplex Real-Time PCR. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Jan; 59(1): 582–589. doi: 10.1167/iovs.17-22597
32. Babu K., Konana V.K., Ganesh S.K. et al. Viral anterior uveitis // *Indian J. Ophthalmol.*, 2020, v.68(9), p.1764-1773. doi: 10.4103/ijo.IJO\_928\_20.PMID: 32823392
33. Van Gelder R.N. Applications of the polymerase chain reaction to diagnosis of ophthalmic disease // *Surv. Ophthalmol.*, 2001, p.46248- 258
34. Miserocchi E., Fogliato G., Bianchi I. et al. Clinical features of ocular herpetic infection in an Italian referral center // *Cornea*, 2014, v.33(6), p.565–570.
35. De Groot-Mijnes J.D., Rothova A., Van Loon A.M. et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis // *Am. J. Ophthalmol.*, 2006, v.141, p.313– 318.
36. Blake R.D., Delcourt S.G. Thermal stability of DNA // *Nucleic Acids Res.*, 1998, v.26, p.3323– 3332.
37. Dworkin L.L., Gibler T.M. et al. Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction Diagnosis of Infectious Posterior Uveitis // *Arch. Ophthalmol.*, 2002, v.120(11), p.1534-1539. doi: 10.1001/archoph.120.11.1534.
38. Heid C.A., J.Stevens, Livak K.J. et al. Real time quantitative PCR // *Genome Res.*, 1996, p.6986- 6994.
39. Saha B.K., Tian B., Bucy R.P. Quantitation of HIV-1 by real-time PCR with a unique fluorogenic probe // *J. Virol. Methods.*, 2001, p.9333- 9342.
40. Mandelcorn E.D. Infectious causes of posterior uveitis // *Can. J. Ophthalmol.*, 2013, v.48: 31-39.
41. Ohguro N., Sonoda K.H., Takeuchi M. et al. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan // *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2012, v.56, p.432-435.
42. Kido S., Sugita S., Horie S. et al. Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpette // *Br. J. Ophthalmol.*, 2008, v.92, p.505-508.
43. Sugita S., Shimizu N., Watanabe K. et al. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis // *Br. J. Ophthalmol.*, 2008, v.92, p.928-932.
44. Chee S.P., Bacsal K., Jap A. et al. Corneal endotheliitis associated with evidence of cytomegalovirus infection // *Ophthalmology*, 2007, v.114, p.798-803.
45. Yamamoto S., Sugita S., Sugamoto Y. et al. Quantitative PCR for the detection of genomic DNA of Epstein-Barr virus in ocular fluids of patients with uveitis // *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2008, v.52, p.463-467.
46. Ogawa M., Sugita S., Shimizu N. et al. Broad-range real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples from infectious endophthalmitis // *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2012, v.56, p.529-535.
47. Mochizuki M., Sugita S., Kamoi K. et al. A new era of uveitis: impact of polymerase chain reaction in intraocular inflammatory diseases // *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2017, v.61, p.1-20.

48. Satoko N., Yasuhiro T., Toshiaki K. et al. Strip PCR Project Group. Evaluation of a Multiplex Strip PCR Test for Infectious Uveitis: A Prospective Multicenter Study // *Am. J. Ophthalmol.*, 2020, v.213, p.252-259. doi: 10.1016/j.ajo.2019.10.031. Epub 2019 Nov 28.
49. Talabani H., Asseraf M., Yera H, et al. Contributions of immunoblotting, real-time PCR, and the Goldmann-Witmer coefficient to diagnosis of atypical toxoplasmic retinochoroiditis // *J. Clin. Microbiol.*, 2009, v.47, p.2131– 2135.
50. Villard O., Filisetti D., Roch-Deries F. et al. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis // *J. Clin. Microbiol.*, 2003, v.41, p.3537– 3541.
51. Doan T., Pinsky B.A. Current and future molecular diagnostics for ocular infectious diseases // *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 2016, v.27(6), p.561-567. doi: 10.1097/ICU.0000000000000311.
52. Graf E.H., Simmon K.E., Tardif K.D. et al. Unbiased detection of respiratory viruses by use of RNA sequencing-based metagenomics: a systematic comparison to a commercial PCR panel // *J. Clin. Microbiol.*, 2016, v.54, p.1000-1007.
53. Bodaghi B., LeHoang P. Testing ocular fluids in uveitis // *Ophthalmol. Clin. North. Am.*, 2002, v.15(3), p.271-9. doi: 10.1016/s0896-1549(02)00037-8.
54. Short G.A., Margolis T.P., Kuppermann B.D. et al. A polymerase chain reaction–based assay for diagnosing varicella-zoster virus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome // *Am. J. Ophthalmol.*, 1997, p.123157- 164.
55. McCann J.D., Margolis T.P., Wong M.G. et al. A sensitive and specific polymerase chain reaction-based assay for the diagnosis of cytomegalovirus retinitis // *Am. J. Ophthalmol.*, 1995, v.120(2), p.219-226.
56. De Groot-Mijnes J.D.F., De Visser L., Rothova A. et al. Rubella virus is associated with Fuchs heterochromic iridocyclitis // *Am. J. Ophthalmol.*, 2006, v.141, p.212–214.
57. Qasımov E.M. Quliyeva M.H. İnfeksiyon keratitlərin diaqnostika və müalicəsinin əsas xüsusiyyətləri (ədəbiyyat icmalı). *Azərbaycan oftalmologiya jurnalı* 2020/1 (32). C. 84-96.
58. Tugal-Tutkun I, Cimino L, Akova YA. Review for disease of the year. Varicella zoster virus-induced anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018; 26:171–177.
59. Westeneng A.C., Rothova A, De Boer J.H. et al. Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient in aqueous analysis // *Am J Ophthalmol.*, 2007, v.144, p.781–785.
60. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol.* 1987;103(2):234-5.
61. Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(5):663-7.
62. Feyziyeva K.V. Xızı rayonunda uveit və qlaukoma nəticəsində yaranmış görmə orqanı əlilliyinin təhlili // *Azərbaycan oftalmologiya jurnalı*, Bakı, 2021, №(37). s.13-19.
63. Рустамова Н.М. Сравнительная оценка возраста лиц, впервые признанных инвалидами по различным заболеваниям глаз // *Офтальмология.* 2012;9(1):80-82.

**Müəllif münəqişələrin (maliyyə, şəxsi, peşəkar və digər maraqları) olmamasını təsdiqləyir**

**Korrespondensiya üçün:**

Feyziyeva Könül Vaqif qızı, akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzinin “Müalicə-reabilitasiya və gözün yoluxucu xəstəlikləri” şöbəsinin həkim-oftalmoloqu  
E- mail: kenulv@yahoo.com