

UOT: 617.713:617.11-002

Əlihüseynli E.H., Abdullayeva A.Ş.\* Abdiyeva Y.C.\*\*

ADENOVİRUS KERATOKONYUNKTİVİTLƏRİNİN MÜALİCƏSİ MƏSƏLƏSİNƏ DAİR  
(ƏDƏBİYYAT İCMALI)*İOL Göz Klinikası, Sumqayıt şəh., AZ5004, N.Nərimanov küç., 2**Sumqayıt ş. 3 sayılı xəstəxana, Sumqayıt şəh., H.Z. Tağıyev qəs., AZ5000\***Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., AZ1114, Cavadxan küç., 32/15\*\**

## XÜLASƏ

İnsan adenovirusu (Human adenovirus - HAdV) infeksiyon konyunktivlərin ən çox yayılmış səbəbi olub, həmçinin bütün yaş və demoqrafik qruplarda rast gəlinir. Epidemik keratokonyunktivit (EKK) HAdV infeksiyasının ən ağır göz təzahürü olub, buynuz qişada subepitelial infiltratların (SEİ) yaranması buynuz qişanın zədələnməsinin əsas xüsusiyyətidir. SEİ-lər təkrarlanmaya meylli olur və uzunmüddətli görmə qabiliyyətinin pozulmasına səbəb ola bilər. Adenovirus keratokonyunktivitin müalicəsi üçün təsdiqlənmiş antiviral dərman yoxdur və buna görə də virusun davamlılığı və yayılması ilə bağlı

problemlərin qarşısını almaq üçün həll yolları təklif edilməlidir. Yalnız simptomları azaltmaq deyil, həm də infeksiyanın gedişatını zəiflətmək və uzunmüddətli ağırlaşmaların riskinin qarşısını almaq üçün həm sistem, həm də yerli olaraq bir neçə müalicə üsulları tədqiq edilmişdir. Bu icmalda HAdV-nin davamlılığı və yayılmasının adenovirus keratokonyunktivitin müalicəsində necə ağır problem yaratdığına diqqət yetirilmiş həmçinin, adenovirus keratokonyunktiviti ilə mübarizədə profilaktik və terapevtik üsulların mövcud və gələcək tendensiyaları müzakirə olunmuşdur.

**Açar sözlər:** *insan adenovirusu, adenovirus keratokonyunktiviti, antiviral dərmanlar, immunoterapiya, povidon-yod, viral disseminasiya*

Алигусейнли Э.Г., Абдуллаева А.Ш.\* Абдиева Я.Д.\*\*

К ВОПРОСУ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОВИРУСНОГО КЕРАТОКОНЬЮНКТИВИТА (ОБЗОР  
ЛИТЕРАТУРЫ)

## РЕЗЮМЕ

Аденовирус человека (HAdV) является наиболее распространенной причиной инфекционного конъюнктивита, встречается он во всех возрастных и демографических группах. Эпидемический кератоконъюнктивит (ЭКК) является наиболее тяжелым глазным проявлением инфекции HAdV, а образование субэпителиальных инфильтратов роговицы (СЭИ) является основной характеристикой повреждения роговицы. СЭИ имеют тенденцию рецидивировать

и могут вызвать долгосрочное ухудшение зрения. Не существует одобренного противовирусного препарата для лечения аденовирусного кератоконъюнктивита, поэтому необходимо предложить решения для предотвращения проблем, связанных с персистенцией и распространением вируса. Было изучено несколько методов лечения, как системных, так и местных, которые не только уменьшают симптомы, но и замедляют прогрессирование инфекции и пре-

дотвращают риск долгосрочных осложнений. В настоящем обзоре основное внимание уделяется тому, как персистенция и распространение HAdV создают серьезную проблему в лечении аденовирусного кератоконъюнктивита, а также

обсуждаются современные и будущие тенденции профилактических и терапевтических методов борьбы с аденовирусным кератоконъюнктивитом.

**Ключевые слова:** *аденовирус человека, аденовирусный кератоконъюнктивит, противовирусные препараты, иммунотерапия, повидон-йод, вирусная диссеминация*

Alihuseynli E.H., Abdullayeva A.Sh.\* Abdiyeva Y.J.\*\*

## ON THE ISSUE OF TREATMENT OF ADENOVIRAL KERATOCONJUNCTIVITIS (LITERATURE REVIEW)

### SUMMARY

Human adenovirus (HAdV) is the most common cause of infectious conjunctivitis and it occurs in all age and demographic groups. Epidemic keratoconjunctivitis (EKC) is the most severe ocular manifestation of HAdV infection, and the formation of corneal subepithelial infiltrates (SEI) is the main characteristic of corneal damage. SEI tend to recur and can cause long-term vision impairment. There is no approved antiviral drug for the treatment of adenovirus keratoconjunctivitis, and therefore solutions must be offered to prevent problems

related to the persistence and spread of the virus. Several treatments, both systemic and topical, have been studied to not only reduce symptoms, but also to slow the progression of the infection and prevent the risk of long-term complications. This review focuses on how the persistence and spread of HAdV creates a serious problem in the treatment of adenovirus keratoconjunctivitis, and also discusses the current and future trends of preventive and therapeutic methods in the fight against adenovirus keratoconjunctivitis.

**Key words:** *human adenovirus, adenovirus keratoconjunctivitis, antiviral drugs, immunotherapy, povidone-iodine, viral dissemination*

İnsan adenovirusu (HAdV) göz səthi infeksiyalarının ən çox yayılmış səbəbi olub, konyunktivit hallarının 75%-ni təşkil edir [1]. Ən çox rast gəlinən təzahür forması farinqokonyunktival qızdırma (FKQ), tez-tez uşaqlarda rast gəlinir və klinik olaraq qızdırma, faringit, rinit, follikulyar konyunktivit və regional limfoid hiperplaziya ilə özünü göstərir [2]. Epidemik keratokonyunktivit (EKK) ən ağır göz təzahür formasıdır, keratidən davamlı və təkrarlanan subepitelial infiltratlara (SEİ) qədər müxtəlif formada buynuz qişanın epitelini zədələmək qabiliyyəti ilə seçilir. HAdV unikal quruluşu və yoluxdurduğu sahibinin immun sistemindən yayınma qabiliyyətinə görə yüksək yoluxduruculuq qabiliyyətinə malikdir. O, digər konyunktivit növlərindən onunla fərqlənir ki, tez-

tez buynuz qişanı zədələyir və görmə qabiliyyətinin uzunmüddətli pozulması kimi ağırlaşmalarla müşayiət olunur. Bu xüsusiyyətlər ağır iqtisadi yükə səbəb olur və standart müalicə protokolunun yaradılmasını zəruri edir [1]. Bu virusun potensial göz təzahürlərinə əlavə olaraq, HAdV infeksiyaları tənəffüs, sidik-ifrazat, mədə-bağırsaq traktının (MBT) infeksiyaları kimi hallarda sistemli şəkildə təzahür etməyə meyillidir. Bu cür təzahürlər normal, sağlam şəxsləri yoluxdura bilər, həmçinin immun çatışmazlığı olan şəxslərdə riski artırır. HAdV infeksiyalarının yaratdığı ciddi ağırlaşmalara baxmayaraq, bu vəziyyəti müalicə etmək üçün FDA (U.S. Food and Drug Administration – ABŞ Qida və Dərman Administrasiyası) tərəfindən təsdiqlənmiş hər hansı farmakoloji preparat hələ də mövcud

deyildir ki, bu da mübarizəni çətinləşdirir. Xəstəliyin aktiv fazasından sonra belə, viral davamlılıq və reaktivləşmə baş verə bilər. Peroral və topikal antiviral dərmanlar protokoldan kənar müalicə həlləri kimi qəbul edilmişdir, lakin effektivlik, bio-uyğunluq və terapeutik profillərlə bağlı problemlər onların istifadəsini məhdudlaşdırmışdır. EKK-yə gəldikdə, aktiv hallarda yerli dezinfeksiya, eləcə də kortikosteroidlər və immunosupressiv agentlərdən istifadə edərək buynuz qişanın zədələnmələrinin müalicəsi ümid verir. Bu icmalda HAdV-nin davamlılığı və yayılmasının adenovirus keratokonyunktivitinin müalicəsində necə əhəmiyyətli problem yaratdığına diqqət yetiriləcək. Bundan əlavə, adenovirus keratokonyunktiviti ilə mübarizədə profilaktik və mövcud terapeutik üsullar, həmçinin gələcək tendensiyalar müzakirə olunacaq.

**Virusologiya**

HAdV Mastadenovirus cinsinə və Adenoviridae ailəsinə aiddir. Bu, xətti dsDNT genomu və ikozahedral kapsidləri olan zərfsiz virusdur. HAdV genom ardıcılıq analizi ilə təsnif edilən 7 qrupdan ibarətdir [3]. Adenovirus mənşəli göz səthi infeksiyaları B və D qrup HAdV-nin bir neçə alt tipinə aid edilir. Ümumiyyətlə, bu viruslar sahibini yoluxdurmaq üçün hər yerdə ifadə olunan transmembran

zülal olan CD46-nı bağlayır [4,5]. Sahibinin HAdV-yə məruz qalması adenoviral lif zülalı ilə CD46, sial turşusu və heparin-sulfat proteoqlikan kimi ilkin ana hüceyrə reseptorları arasında qarşılıqlı təsir vasitəsilə mümkün olur ki, bunların hamısı HAdV-

nin bağlanması və hüceyrə daxilinə sirayət etməsini təşviq edir [6,7]. Virusun penton bazası ilə sahibinin vitronektini birləşdirən integrinləri arasında qarşılıqlı əlaqə, viral kapsiddə konformasiya dəyişikliklərinə səbəb olan endosomun daxililə sirayətinə şərait yaradır. Bu proses viral DNT genomunun virus replikasiyasının baş verdiyi ana nüvəyə buraxılması ilə yekunlaşır [2, 7-9].

**Problemlər**

HAdV konyunktivite, buynuz qişanın mukoepitelial hüceyrələrinin litik infeksiyasına, həmçinin limfoid və adenoid hüceyrələrin gizli infeksiyasına səbəb olur [10]. B və D qruplarının üzvləri HAdV həm MBT, həm də göz infeksiyalarına səbəb olur. B və D HAdV qruplarının alt növləri üçün Cədvəl 1 - ə baxın . B qrupunda HAdV tip 3, 7 və 21 keratokonyunktivit, sidik-ifrazat yollarının infeksiyası, tənəffüs yolu infeksiyası və MBT infeksiyasına səbəb ola bilər [11,12]. Qrup D HAdV də həm göz, həm də MBT infeksiyasına səbəb ola bilər. Bəzi B qrupu HAdV alt tipləri tənəffüs yollarını yoluxdurur. Tip 3, 7, 14 və 21 daxil olmaqla, B qrupu HAdV kəskin tənəffüs çatışmazlığı (KTÇ) epidemiyaları ilə əlaqələndirilmişdir. KTÇ-na səbəb olan HAdV növləri aeroxollaşmış damcılar vasitəsilə ötürülür [2,13]. Qeyd etmək vacibdir ki, həm tənəffüs damcıları, həm də kəskin adenovirus infeksiyası olan şəxslərdən fekal-oral ötürülmə yolu, hətta infeksiyadan sonra adenovirusun ifrazı HAdV infeksiyalarının ötürülmə dinamikasında mühüm rol oynayır [2,13].

Cədvəl 1

**İnfeksiya ocaqları ilə B və D qrup HAdV alt tiplərinin icmalı**

Qrup	HAdV alt növləri	İnfeksiya yeri
B qrupu HAdV	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66, 68 və 76–79	Konyunktiva, sidik-ifrazat yolları, tənəffüs yolları və mədə-bağırsaq traktı
D qrupu HAdV	8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–47, 51, 53, 54, 56, 58–60, 63–65, 67, 69–75, 80–88 və 90–103	Konyunktiva, buynuz qişa, sidik-ifrazat yolları, tənəffüs yolları, mədə-bağırsaq traktı

*Qeyd: Bu nəşrlərdən alınan məlumat [11,12].*

Göz yaşında davamlı HAdV sekresiyası hətta kəskin okulyar infeksiyanın aradan qalxmasından sonra da baş verə bilər. Tonzilyar və adenoid limfoid toxumasındakı T hüceyrələri HAdV-nin saxlanması üçün rezervuar rolunu oynayır və gizli adenovirus

infeksiyaların inkişafını mümkün edir [3,13,14]. Sahibində davamlı gizli adenovirusun reaktivasiyası, ehtimal ki, HAdV E1A geninin ifadəsinə maneə törətmək üçün tələb olunan I və II tip interferon (IFN) cavabının blokadası vasitəsilə asanlaşdırılır [3].

İmmunosupressiv steroid terapiyası TNF-alfa, tip I IFN və tip II IFN, eləcə də tükənmiş T hüceyrələri və NK (Natural killer) hüceyrələri də daxil olmaqla sitokinlərin istehsalını dayandıra bilər [3, 15,16]. Bu, viral replikasiyanın qarşısını almaqda böyük rol oynayan antiviral sitokinlərin ifrazını təsadüfən azaldır. IFN cavabının ingibə edilməsi HAdV E1A geninin ifadə olunmasına imkan verir ki, bu da latent yoluxmuş limfoid toxuma ilə əlaqəli epitel hüceyrəsində HAdV DNT-nin reaktivləşməsi və replikasiyası, nəticədə isə HAdV-nin yayılması ilə nəticələnir [3]. Beləliklə, immunosupressiya adenovirusun yayılmasını asanlaşdırır, çünki badam və adenoid limfoid toxumasının subklinik adenovirus infeksiyası adenovirusların ötürülməsi mənbəyi kimi rol oynayır. Bu, xüsusən adenovirusun müəyyən bir ştamına məruz qalmayan və immuniteti zəif olan uşaqlarda rast gəlinir [17]. Bundan əlavə, əvvəllər adenoviral MBT infeksiyası olan xəstələrin nəcisində adenovirusun asimptomatik ifrazı da baş verə bilər [3,11].

Kosulin və digər ləğv edilən bağırsaqlı limfoid hüceyrələrinin gizli HAdV infeksiyasının yayılmasında HAdV-nin mənbəyi kimi xidmət edə biləcəyi fikrini təklif etmişdilər [18]. Garnett və digərləri birincili adenoviral infeksiyadan sonra insan selikli qişasının T limfositlərində və ya limfoid toxumasında C qrupu adenovirusunun asimptomatik mövcudluğunu təsdiq etdirdilər [17]. Tərkibində selikli qişada T-limfositləri olan adenovirusun stimullaşdırılması gizli HAdV-nin reaktivləşməsi ilə nəticələnir, nəticədə reaktivləşdirilmiş viruslar bağırsaqlı epitel hüceyrələrinə sızır, burada adenoviruslar çoxalır və sonra nəcis ilə ifraz olunur [11,17,19-21]. Bu, bağırsaqla əlaqəli limfoid toxumanın davamlı subklinik HAdV infeksiyasının göstəricisidir [20].

İmmun sistemi zəif olan insanlar, əhəmiyyətli dərəcədə HAdV-nin sərbəst buraxıldığı immün çatışmazlığı olanlardan fərqli olaraq, nəcislərində daha az HAdV ifraz edirlər. İmmuniteti zəif olan şəxslərin bağırsaqlı epitelində infeksiyanın ifrat çoxalaraq, ifraz olunması və nəticədə insanlar arasında epidemiyanın yayılması ilə HAdV-nin yenidən aktivləşməsi ehtimalını daha da yüksəldir. Beləliklə, immün çatışmazlığı vəziyyətində, davamlı, gizli HAdV-nin yenidən aktivləşməsi HAdV yayılmasının əsas səbəbidir [18].

Adenovirus infeksiyalarının, xüsusən də D Qrupu HAdV-nin müalicəsində digər mühüm problem bu qrupun okulogenital infeksiyaya səbəb olma

meylidir. Bir neçə nəşr edilmiş klinik hal nümayiş etdirdi ki, D qrupu HAdV eyni vaxtda uretrit və konyunktivitlə əlaqəli ola bilər [22-26]. HAdV 19 və 37 xüsusi olaraq EKK olan gənc yetkinlərin genital traktlarından əldə edilmişdir ki, bu da cinsi yolla ötürülmə ehtimalını göstərir [25-26]. Məsələn, D qrup HAdV tip 37 adenoviral uretritli cinsi aktiv kişilərdən təcrid edilmişdir [24]. Bundan əlavə, Liddle və digərləri eyni vaxtda 8 müxtəlif şəxsin konyunktivit və adenoviral uretrit ilə müraciət etdikləri barədə məlumatı paylaşmışdılar [23]. Avolio və həmmüəlliflər, həmçinin HAdV D37 ilə əlaqəli uretrit və konyunktiviti olan iki kişi xəstənin klinik halını təqdim etmişdir. Klinik halda həyat yoldaşlarından biri okulogenital təmas yolu ilə adenoviral konyunktivitlə yoluxmuşdur. Bu hallar konyunktivit, dizuriya və az miqdarda uretra ifrazı ilə müraciət edən kişilərdə həm uretral, həm də konyunktival yaxmanın götürülməsini və klinik nümunələrdə adenovirusun olub-olmaması üçün testin vacibliyini vurğulayır [22].

#### *Müalicə*

Yuxarıda qeyd olunan HAdV xüsusiyyətlərinə və onun ana hüceyrələrlə qarşılıqlı əlaqəsinə görə, HAdV infeksiyon prosesə səbəb olan immün reaksiyadan yayınma ehtimalının yüksək olduğunu nümayiş etdirdi. Onun bir çox ötürülmə üsulları ilə bağlı əlavə tədqiqatlar HAdV-nin yüksək yoluxucu təbiətinə və cəmiyyət arasında yayılmasına kömək edir. İri miqyaslı epidemiyalar yüksək sosial və iqtisadi yüklərə səbəb olur. Yoluxmuş xəstələrin tibbi maarifləndirməsi yayılmanı məhdudlaşdırmaq üçün əvəzolunmaz vasitədir. Profilaktik üsullar xəstələrdən tez-tez sabunla əl yuma və gözləri sürtmədən əlləri quru saxlamağı tələb edir. Xəstəliyin yayılmasını məhdudlaşdırmaq üçün yoluxucu mərhələdə uşaqlar evdə qalmağa təşviq edilməlidir. Yoluxmuş dəsmal, sabun, yataq dəsti, qapı tutacaqları və s. ilə təmasdan da çəkinmək lazımdır. Virus aradan qaldırıldıqdan sonra, yoluxmuş şəxsin istifadə etdiyi yataq dəstləri və dəsmallar yaxşıca yuyulmalı və virusun məhv olmasını təmin etmək üçün günəş işığına (günəş ultrabənövşəyi radiasiyası) məruz qalmalıdır [27]. EKK epidemiyaları da adətən oftalmoloji klinikalar vasitəsilə yayılır, bu da oftalmoloji alətlər üçün dezinfeksiya prosedurlarının qiymətləndirilməsinin zəruriliyini tələb edir. Yayılma üsullarına tonometriya alətləri, yoluxmuş göz damcısı flakonlarının ucluqları və yad cismi çıxaran alətlər daxildir. Hidrogen peroksidin dezinfeksiyasının spirtli tamponlarla

effektivliyini müqayisə edən bir araşdırma, hidrogen peroksiddən istifadə edərək logoritmik artımda daha əhəmiyyətli bir azalmanın olduğu müəyyən edilmişdi. Birdəfəlik prizmaların istifadəsi də bir seçimdir, baxmayaraq ki, bir çox hallarda bu üsul qiymətinə görə məhdud istifadə olunur [28, 29]. Unikal viral xüsusiyyətlərinə, HAdV-nin geniş yayılmasına və onun yüksək epidemiya potensialına görə effektiv müalicə protokolu hazırlamaq üçün bir neçə müalicə üsulları araşdırılmışdır. Ancaq bununla belə, hazırda HAdV infeksiyaları üçün FDA tərəfindən təsdiqlənmiş antiviral müalicə yoxdur.

#### ***Povidon - yod irriqasiyası***

Molekulyar yodun uzun müddət təsirli bir antiseptik agent kimi təsdiqlənməsinə baxmayaraq, selikli qişalarla təmasda olan zaman güclü toksikliyi onu klinik şəraitdə istifadə etməkdən çəkindirirdi [30]. Bununla belə, yodun povidonla birləşdirilməsi bu antiseptikdən oftalmoloji şəraitdə təhlükəsiz və müntəzəm istifadə etməyə imkan verdi və hətta EKK təsirinə məruz qalmış şəxslərin müalicəsində yaxşı nəticələr göstərdi.

Povidon-yod (PVY) geniş spektrli bakterisid məhluldur, asanlıqla əldə edilə bilən müxtəlif formalarda mövcuddur və sərfəli dezinfeksiyaedici vasitədir. Kəşf edildiyi gündən tibb sahəsində laboratoriya və cərrahi məqsədlər üçün antiseptik agent kimi müntəzəm olaraq istifadə edilmişdir. Bundan əlavə, viruslara, bakteriyalara, parazitlərə, göbələklərə və protozoonlara qarşı sübut edilmiş toksikliyinə görə effektiv dezinfeksiyaedici məhlul kimi oftalmologiyada geniş istifadə olunur [31]. PVY-nin durulaşdırılmış formaları kommersiya məqsədi ilə Betadine (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX 76134) kimi 5 və 10%-li konsentrasiyalarda satılır və tibbi məqsədlərlə istifadə zamanı daha da durulaşdırıla bilər. Qeyd etmək vacibdir ki, digər antiseptiklərdən fərqli olaraq, PVY durulaşdırıcı əlavə edildikdə, məhlulda mövcud yod konsentrasiyasının azalması ilə antimikrob təsirini itirmir [30].

Təsir mexanizmi patogenin nukleotidlərinin, amin turşularının və zülallarının oksidləşməsini təmin etməsi, bakteriya hüceyrəsinin həyati əhəmiyyətli mexanizmlərini zədələməsi ilə izah olunur [32]. Bundan əlavə, in vitro tədqiqatlar göstərir ki, PVY həm ana, həm də patogen parametrlərə təsir edərək, sahibinin viral patogenə iltihab reaksiyasına mane olur [33]. Bu, ofisdaxili PVY irriqasiyasının EKK ilə əlaqəli iltihabi simptomları yüngülləşdirə biləcəyi barədə fikirləri formalaşdırır. Spesifik nəticələrə

patogenin ekzotoksinlərinin (məsələn,  $\alpha$ -hemolizin, fosfolipaza C və lipaza) istehsalının və ifrazının, həmçinin bakterial fermentlərin (məsələn, elastaza və  $\beta$ -qlükoronidaza) ingibə edilməsi daxildir [32].

Sahib faktorlarına antioksidant və sərbəst radikal aktivliyinin modulyasiyası, iltihablı effektor hüceyrələrin və vasitəçilərin (TNF- $\alpha$  və  $\beta$ -qalaktosidaza kimi) inhibəsi, matriks metalloproteinaz istehsalına maneə törətməsi və T hüceyrələrinin və makrofaqların aktivləşdirilməsi yolu ilə sağalma siqnallarını gücləndirməsinin təmin edilməsi aiddir [32]. Qlobal miqyasda onu klinik istifadə üçün ideal edən PVY xüsusiyyətlərinə geniş antimikrob spektri, müqavimətin olmaması, toxumalara nüfuz etmə qabiliyyəti, aşağı sitotoksiklik, uyğun toleranlıq və ümumi əlverişli risk-fayda profili daxildir [32]. Antiseptikdə bu cür geniş spektr, istifadəsinin asanlıqı və hər yerdə istifadə oluna bilməsi kimyəvi birləşmənin biokimyəvi xüsusiyyətləri ilə daha da yaxşılaşdırılıb. Bakterisid qabiliyyəti olmayan sintetik daşıyıcı homopolimerin (2-pirrolidnon, 1-etenil-) və yodun birləşməsi PVY əmələ gətirir [34]. Sulu formada sərbəst yod mikrobisid fəaliyyətini təmin edən PVI kompleksindən məhlulda buraxılır [32].

Tədqiqatlar göstərdi ki, PVY konsentrasiyasından asılı olmayaraq, müəyyən edilmiş durulaşmanın hər hansı bir məhlulunda sərbəstləşən yodun konsentrasiyasına mütənasib olaraq antimikrob fəaliyyət göstərir [30]. Təsdiqlənmiş antimikrob təsirinə əlavə olaraq, 0,01%, 0,1%, 1% və 10% PVY virusid effektivliyini araşdıran bir tədqiqat göstərdi ki, 0,1%-li məhlul HAdV 3-ə qarşı ən təsirli idi, çünki o, sərbəst yodu maksimum dərəcədə konsentrasiyada artırır [30]. PVY-nin HAdV də daxil olmaqla, zərfsiz insan viruslarına qarşı effektivliyinə baxmayaraq, onun virusid xüsusiyyətinin dərəcəsi yenə də adenovirusun tipindən asılıdır [35, 36].

PVY-nin müxtəlif konsentrasiyalar üçün 1-5 dəqiqədə 3, 4, 5, 7 və 8-ci göz HAdV tipləri və 37-ci növlər və 64-cü növlər üçün 15-60 dəqiqədə virusid təsirinin azalması nümayiş etdirdiyi göstərilmişdir [36]. Bu, dezinfeksiyaya PVY konsentrasiyası deyil, məruz qalma vaxtının kritik olduğunu və müxtəlif konsentrasiyalarda PVY üçün virus öldürücü fəaliyyətin xüsusi virus növlərini qiymətləndirərkən müvəqqəti nəzərə alınmasını tələb edə biləcəyini göstərə bilər. PVY in vitro, heyvan modellərində və klinik olaraq bir çox onilliklər ərzində dezinfeksiya və yaraların sağalmasında istifadəsi üçün sınaqdan

keçirilsə də, EKK üçün ofisdə PVY irriqasiyanın istifadəsi protokoldan kənar olaraq qalır [32]. Ofisdaxili PVY irriqasiyasının arxasında duran nəzəriyyə göz səthində virus yükünü azaltmaq və virus ifrazını azaltmaqdır. Klinik praktikada tez-tez tətbiq olunan protokol, zədələnmiş gözü (gözlərin) anesteziya edilməsini, sonra irriqasiya öncəsi QSİƏ damcının, ardınca isə 4-5 damcı 5%-li PVY məhlulunun damızdırılmasını tələb edir. Daha sonra xəstə ekspozisiyanı maksimum dərəcədə artırmaq üçün (göz qapaqlarının kənarlarının silinməsi daxil olmaqla) 60 saniyə ərzində bağlı gözlərini yuvarlayır, ardınca göz səthi steril duz məhlulu ilə yuyur. Nəhayət, irriqasiya sonrası QSİƏ damcı damızdırılır. Adətən xəstələr bu prosedurdan sonrakı 12-24 saat ərzində konyunktivit əlamətlərinin kəskinləşməsini qeyd edə bilirlər. Bununla belə, ümumi risk-fayda mülahizələri mütəmadi olaraq PVY irriqasiyasının əvvəlcədən qurulmasının lehinə qərar verir [32].

Maraqlıdır ki, Cheung və digərləri bir neçə növ adenovirusun tək bir epidemiyada iştirak edə biləcəyini və PVY-nin HAdV-nin bir çox göz tiplərində virusid fəaliyyətini sübut etdiyinə görə, bu vəziyyətdə göz səthində kolonizasiyasını azaltmaq üçün PVY irriqasiyanı nəzərdən keçirmək məqsədəuyğun olardı [37]. Adenoviral konyunktivit epidemiyalarının şiddətini məhdudlaşdırmaq üçün ən güclü vasitə, əvvəllər bu icmalda qeyd olunduğu kimi, üfuci ötürülmənin qarşısını almaq üçün virusun yayılmasının azaldılması və ictimai yerlərdə obyektlərin, iş yerlərinin və səthlərin çirklənməsinin məhdudlaşdırılmasından ibarətdir [38]. PVY ilə qarqara və ya yumaq respirator virus infeksiyasının yayılmasının qarşısını almaq üçün effektiv tədbir kimi qəbul edilmişdir [39]. Beləliklə, PVY irriqasiyası adenovirus keratokonyunktivitinin ötürülməsinin azaldılmasına kömək etmək üçün güclü vasitə ola bilər.

PVY həmçinin müalicə sxemlərində özünü effektiv göstərmişdir. Uşaq konyunktivitlərinin müalicəsində 1,25%-li PVY oftalmoloji məhlulunun istifadəsi üçün geniş klinik sınaqlar bakterial, xlamidiya və virus konyunktivitlərinin müalicəsində öz effektivliyini göstərdi [40]. Maraqlıdır ki, adenovirus keratokonyunktivitinin müalicəsi üçün 0,5%-li PVY-yə (düzümlülük üçün pH 4,2-də süni göz yaşları ilə birlikdə) baxılan bir klinik sınaq gündə üç dəfə üç damcı tətbiq etməklə iki həftə ərzində xəstəliyin daha sürətli bərpasını nümayiş etdirmişdir [34].

### *Antiviral müalicə*

Antiviral preparatların effektivliyinin qiymətləndirilməsi sistem HAdV zamanı tətbiq edilərək, ətraflı tədqiq edilmiş və göz təzahürlərinin müalicəsi üçün məqsədyönlü istifadəsinə zəmin yaratmışdır. Keratokonyunktivit yuxarıda qeyd olunan formaları ilə yanaşı, HAdV selikli qişanın epitelini yoluxdurmağa meyilli olduğuna görə yuxarı və aşağı tənəffüs yollarının xəstəliklərinə, hemorragik sistitə və gastroenteritlərə də səbəb ola bilər [3, 41, 42]. Tənəffüs yollarının infeksiyası immunokompetent şəxslərdə adətən yüngül və özünü məhdudlaşdıran gedişata malik olur, lakin nadir hallarda ağır respirator infeksiyaya, pnevmoniya və kəskin respirator distress sindromu (KRDS) ilə nəticələnmə bilər. Bundan əlavə, hematopoetik kök hüceyrə, və ya orqan transplantasiyası keçirən immun çatışmazlığı olan xəstələrdə yayılmış infeksiyalar, xüsusən də uşaq populyasiyasında həyat üçün təhlükə yarada bilər [3]. Həm sistem, həm də yerli olaraq antiviral müalicənin rolu ilə bağlı hərtərəfli araşdırmaya baxmayaraq, heç bir standart yanaşma yoxdur. Qansiklovir, ribavirin və sidofovir kimi antiviral dərmanların istifadəsi ilə mümkün terapevtik faydalar nümayiş etdirilmişdir [41-44].

2'-deoksiguanosinin sintetik nukleozid analoqu olan Qansiklovir (GCV) virusların herpes ailəsinin, xüsusən də herpes simplex tip 1 və 2, zoster virusu, sitomeqalovirus və Epşteyn-Barr virusunun inhibəsində effektivliyi sübut edilmişdir. GCV-nin viral infeksiyanın gec mərhələyə keçməsinə maneə törətdiyi düşünülür. Bu, HAdV-ningöz infeksiyalarının müalicəsində GCV-nin araşdırılmasına səbəb oldu [43, 44]. Oftalmoloji gel forması (qansiklovir 0,15%, Virgan® ; Farmila-Thea, Milan, İtaliya) kəskin herpetik keratitin müalicəsi üçün standart olmuşdur, lakin adenoviral keratokonyunktivitinin müalicəsində xüsusən də insanlarda tədqiqat nəticələri olmadığı üçün effektiv deyil [43, 44]. Hazırkı tədqiqatlar göstərir ki, protokoldan kənar yerli istifadə ilə GCV göz infeksiyasına səbəb olan HAdV-nin təkrarlanmasına mane olur. Bir neçə klinik sınaq onun effektivliyini bildirir [43-46].

Bir araşdırmada Huang və digərləri polimeraz zəncirvari reaksiyadan (PZR) istifadə edərək GCV-nin HAdV tip 3, 4, 8, 19 və 37-yə qarşı antiviral təsirini araşdırdılar və bu məsul serotiplər üzərində dozadan asılı olaraq EKK üçün əhəmiyyətli təsirin olduğu qənaətinə gəldilər [46]. Sistemli olaraq, Bruno və digərləri GCV-nin potensial terapevtik

təsirini qeyd etdilər ki, insan sitomeqalovirusunun profilaktikası üçün GCV ilə müalicə olunan kök hüceyrə transplantasiyası olan xəstələrdə HAdV infeksiyalarının tezliyi əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdı [45].

Sun və digərləri aktiv EKK infeksiyalarını müalicə etmək üçün GCV oftalmoloji gel, interferon göz damcıları, tobramisin-deksametazon kombinasiyası və yerli diklofenak natrium daxil olmaqla, bir sıra göz damcılarında istifadə edərək araşdırma aparmışdılar. Bu tədqiqatda interferon virus replikasiyasına mane olmaq məqsədi ilə, GCV isə antiviral xüsusiyyətləri üçün istifadə edilmişdir. Effektivliyi artırmaq, iltihab və ödem kimi potensial yan təsirləri məhdudlaşdırmaq üçün tobramisin-deksametazon və diklofenak natrium kombinasiyaları da istifadə edilmişdir. Dərmanların bu kombinasiyası 6 həftəlik müalicə müddətində 91,76% hallarda sağalma nümayiş etdirmiş, ağırlaşmalar buynuz qişanın yüngül, keçici epitelial qüsurları və yüksəlmiş göz daxili təzyiq əlamətləri ilə məhdudlaşmışdı. EKK tez-tez özünü məhdudlaşdıran hesab edilsə də, bu tədqiqatın nəticələrinə görə, təklif olunan müalicə planı, xüsusən də xəstəliyin erkən mərhələsində xəstənin simptomlarını əhəmiyyətli dərəcədə azalda bilər, xəstəliyin gedişatını qısalda və buynuz qişanın ağırlaşmalarının riskini azalda bilər [27].

Valganciclovir, HAdV DNT polimerazının blokadası vasitəsilə adenoviral genom DNT-nin replikasiyasına maneə törədən GCV-nin pro-dərmanıdır. Bununla belə, HAdV-də valgansiklovirin bilinən hədəfi olan timidin kinaza olmadığı üçün bu, adenoviral keratokonyunktivitinin müalicəsində çox güman ki, uğursuzluqla nəticələnəcək [47].

Ribavirin və sidofovirin də *in vitro* HAdV-yə qarşı antiviral fəaliyyət göstərdiyi aşkarlanmışdır. Bununla belə, bu sistem antiviral müalicələrin bir çoxu ciddi yan təsirlər riskinə səbəb olur. Sidofovir (CDV) sitozinin asiklik nukleozid fosfonat və nukleotid analogudur. Hüceyrələr tərəfindən difosfat formasına çevrilir və HAdV DNT polimerazasına bağlanaraq viral DNT zəncirinin blokuna və virusun inhibisiyasına səbəb olur [13, 44]. Venadaxili sidofovir tez-tez transplantasiya mərkəzlərində istifadə olunsada, effektivliyi zəifdir. Bu, tərkibindəki fosfat qrupuna görə hüceyrəyə zəif sirayət etməsi ilə əlaqədardır ki, bu da preparatın böyrək kanalcıqlarında toplanmasına gətirib çıxarır və sistem istifadə zamanı nefrotoksikliyə səbəb olur [44, 46]. Yerli olaraq, CDV də göz qapaqlarının dərisində və konyunktivada

toksikliyinə səbəb ola bilər [46]. Eynilə, ribavirin də ekstravaskulyar hemoliz, anemiya və sümük iliynin supressiyası ilə əlaqəli zəif sistem yan təsirlərə və təhlükəsizlik profilə malikdir. Bu tədqiqatlara əsasən HAdV ilə əlaqəli infeksiyaların müalicəsi üçün yüksək terapeutik indeksə malik effektiv antiviral preparatı müəyyən etmək lazımdır [46].

CDV topikal və intrastromal inokulyasiya tətbiq edilmiş heyvan modellərində ardıcıl olaraq 20 gün müddətində gündə 3 dəfə olmaqla istifadə edilmişdir; nəticələr plasebo qrupu ilə müqayisədə HAdV tip 5-ə qarşı əhəmiyyətli effektivlik nümayiş etdirərək həm viral ifrazı, həm də subepitelial infiltratların şiddətini azaltmışdır. Bu tədqiqat gələcəkdə göz HAdV infeksiyalarının müalicəsi üçün gələcəkdə sidofovirin istifadəsinin böyük vədlər verdiyini göstərdi [48]. Bundan əlavə, HAdV pnevmoniyası olan immunokompetent xəstələrdə CDV-nin erkən sistem tətbiqi effektiv müalicə strategiyası idi [42]. Yuxarıda qeyd olunan tədqiqatlarda müsbət nəticələrə görə, HAdV-nin epidemik xarakterinə görə CDV profilaktik tədbir kimi sınaqdan keçirilmişdir. Romanowski və digərləri müəyyən etdilər ki, 1 və 0,5%-li CDV konsentrasiyası ilə antiviral profilaktika heyvan modellərində HAdV tip 5-in viral replikasiyasını əhəmiyyətli dərəcədə azaldır və profilaktikada CDV-nin istifadəsinə ümid verir [49].

CDV-yə qarşı rezistentlik klinik şəraitdə adenoviral keratokonyunktivitinin müalicəsində əhəmiyyətli problem yaradır. Romanowski və başqaları yerli CVD terapiyasına davamlı olan HAdV tip 5-in immunokompetent xəstələrdə adenoviral keratokonyunktivitinin müalicəsində əhəmiyyətli problem yaratma ehtimalının az olduğunu nümayiş etdirə bildi. Dərmana davamlı viruslar adətən immunokompetent xəstələrdə minimal təhlükə yaradır, lakin CDV-yə davamlı HAdV gözün epitel hüceyrələrində replikasiya qabiliyyətini saxlaya bilər. Adenovirus keratokonyunktivitininin müalicəsi üçün CDV-nin istifadəsinə dair digər əsas problem onun lakrimal kanalikulyar blokada nəticəsində davamlı epifora kimi təzahür edən toksikliyə səbəb olma meylidir. Beləliklə, potensialına baxmayaraq, yüksək toksiklik profili və zəif bio-uyğunluğu CDV-ni HAdV ilə əlaqəli infeksiyaların həm sistem, həm də yerli olaraq müalicəsi üçün idealdan daha az müalicə variantına çevirir [50].

Bu problemlərin həlli CDV-nin lipidlə əlaqəli törəməsi olan brincidofovirin (BCV) tədqiqinə səbəb oldu ki, bu da dərmanı peroral qəbul edildikdə

hüceyrələrə daha asan sirayət etməsinə imkan verir [13, 44]. Hüceyrəyə daxil olduqdan sonra lipid komponenti fosfolipazlar tərəfindən parçalanır və CDV azad olur. Bu, sonrakı nefrotoksiklik olmadan CDV qəbulu zamanı müşahidə edilən oxşar antiviral effektivliyə ekvivalentdir. Averbuch və b. ilkin immun çatışmazlığı olan bir xəstədə adenoviral infeksiyanın müalicəsində BCV-nin müvəffəqiyyətlə istifadə edildiyini bildirdi, halbuki Florescu və başqaları yayılmış HAdV infeksiyası riski altında olan immun çatışmazlığı olan şəxslərdə adenoviral infeksiyanın müalicəsində klinik cəhətdən faydalı olduğunu nümayiş etdirdilər [50]. BCV-nin potensial anti-adenoviral terapevtik agent ola biləcəyi təklif edildi. Bu dərmanın ümid verdiyinə baxmayaraq, BCV-nin sistem effektivliyi və təhlükəsizlik profili, eləcə də adenoviral okulyar infeksiyaların müalicəsi üçün potensialı ilə bağlı daha dəqiq tədqiqatlara ehtiyac var. Bu dərmanın klinik inkişafı davam edir, çünki oftalmoloji forması hələ mövcud deyil [13, 41]. Preparatlar arasında müqayisə aparıldıqda, antiviral fəaliyyətinə, məhdud sistem və ya yerli yan təsirləri baxımından qansiklovir ən uyğun variant kimi görünür [46].

### ***İmmunoqlobulin (İg) əsaslı müalicə***

2001-ci ildə Goosens və digərləri, sinovial mayeyə gen transferində anti-Ad IgG-nin antiviral fəaliyyətini müzakirə etdilər. Bu, anticisimlərin adenoviral kapsid zülallarını hədəfə almaq qabiliyyəti ilə əlaqələndirilir və sonradan virusun yoluxmasına maneə törədir. Topikal olaraq, immunoqlobulin (İg) göz toxumasına eyni təsir göstərə bilər və müəyyən dərəcədə virusun ötürülməsi və replikasiyasının qarşısını ala bilər. Antiviral xassələrinə əlavə olaraq, İg, subepitelial infiltratı müalicə edə bilən iltihabəleyhinə təsirlərə malikdir. Nwanegbo və başqaları aşkar etdilər ki, İg antiviral fəaliyyətində həqiqətən sidofovirlə müqayisə edilə bilər. Sidofovir DNT replikasiyasını bloklamaq üçün hüceyrədaxili fəaliyyət göstərsə də, İg virusu göz səthində neytrallaşdırır. Sidofovir və salin titrləri ilə müqayisədə İg infeksiyanın kəskin mərhələsində daha təsirli olmuşdur. O, virusun təmizlənməsinə, infeksiyanın müddətini qısaltmağa və bununla da virusun ötürülməsini məhdudlaşdırmağa kömək etdi. Bundan əlavə, İg klinik infeksiyaların qarşısını almaq üçün profilaktikada faydalı ola bilər. Bu tədqiqatda həm sidofovir, həm də İg effektiv olsa da, sidofovir virusun daha qısa müddətdə ifrazını nümayiş etdirdi. Bu, çox güman ki, hüceyrədaxili

vasitəçiliyə malik adenoviral DNT polimerazanı bloklayan fəaliyyət mexanizmi və hüceyrələrə sürətlə daxil olduqdan sonra toxumaların uzun müddət yarımxaricolma dövrü ilə əlaqədardır. Bu tədqiqat göz HAdV infeksiyalarında topikal İg istifadəsinin gələcəkdə perspektivli nəticələrini verdi. Məhdudiyət məhsulun konsistensiyasındadır, çünki İg müxtəlif donorlar tərəfindən yığılmış zərdabdan alınır [49, 50].

### ***Yerli iltihab əleyhinə müalicə***

EKK-də buynuz qişanın zədələnməsi təqribən 80% hallarda baş verir ki, bu da səthi punktata keratit, fokal epitelial punktata keratit, subepitelial infiltrat (SEİ) əmələ gəlməsi və buynuz qişanın həssaslığının azalması kimi müşahidə olunur [1, 2, 12]. SEİ xüsusilə infeksiyanın kəskin mərhələsindən sonrakı bir həftədən üç həftəyə qədərki dövrdə özünü göstərir. Histoloji olaraq onlar buynuz qişada stromal hüceyrələrə yapışan qalıq antigen və limfosit toplantılarından ibarətdir [15]. Bu klinik görüntü konyunktivitə aradan qaldırılmasından sonra aylar və illər ərzində davam edə bilər ki, bu da görmənin azalması, fotofobiya, halolar və qeyri-müntəzəm astigmatizmin inkişafı kimi subyektiv görmə pozğunluqlarına səbəb olur. Buynuz qişanın çapığı və ya neovaskulyarizasiyası meydana gəlmədən sorulmasına baxmayaraq, xroniki olduğuna və görməyə təsir etdiyinə görə, SEİ-lərin müalicəsi və qarşısının alınması üçün iltihab əleyhinə və immunosupressiv agentlərin effektivliyi araşdırılmışdır [2, 12].

Tədqiqatlar göstərir ki, gündə təxminən üç dəfə yerli olaraq tətbiq olunan yüngül kortikosteroid müalicəsi EKK simptomlarını əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırır və xəstəliyin kəskin mərhələsində istifadə edilərsə, gözdə ciddi ağırlaşmaların qarşısını almış olur. Qalan davamlı SEİ-lər üçün infeksiyanın kəskin mərhələsi keçdikdən sonra topikal kortikosteroidlərin istifadəsinin əlavə faydası var [2]. Xroniki kortikosteroid müalicəsinin bu əlamətləri azaldığı sübut olunsada, bu müalicə rejimi üçün əhəmiyyətli bir problem, qlaukoma və kataraktan meydana gəlməsi də daxil olmaqla, uzunmüddətli istifadənin ağırlaşma riskidir [45]. Bundan əlavə, SEİ-lərin kortikosteroid müalicəsi 17,5% hallarda residivlə nəticələnə bilər və nəticədə uğursuz dərman azaldılmasına səbəb ola bilər. Əgər qəfil dayandırılırsa, bu viral antigenlərin limfositləri cəlb etməyə davam edərək SEİ-lərin davamlılığına səbəb olur. Eksimer lazer ablyasiyası belə hallarda faydalı ola bilər



[45]. Loteprednolu topikal olaraq deksametazonla müqayisə edən tədqiqatda SEİ müalicəsində oxşar nəticələr müşahidə edilmişdir. Loteprednol kimi daha yumşaq yerli steroid preparatların mənfi təsirlərinin daha az olduğu bəllidir. Bununla belə, qeyd etmək lazımdır ki, məhdud potensialı topikal steroidlərlə qısamüddətli müalicə də virusun təmizlənməsini gecikdirə bilər [50].

Qeyri-steroid iltihabəleyhinə dərmanlar (QSİÖP) kortikosteroidlərə başqa alternativdir, çünki onlar yerli okulyar istifadə üçün təsdiqlənib və steroid istifadəsi zamanı müşahidə olunan qlaukoma və katarakta yaranma riski olmadan iltihabəleyhinə təsir göstərilir. Bu agentlər siklooksigenazı və sonradan prostaqlandinlər, tromboksan və prostasiklinin əmələ gəlməsinə mane olmaqla araxidon turşusunun sintezinə təsir edir. Göz xəstəliklərində istifadəsinin spesifikliyi ilə onların allergik konyunktivit, qələvi yanıqlar, herpetik uveit, göz travması, katarakta və refraktiv cərrahi əməliyyatlardan əvvəl və sonra istifadəsinin effektiv olduğu göstərilmişdir [46].

Gordon və başqaları adenoviral replikasiyaya, xüsusən ketorolak trimetamin və diklofenak natrium oftalmoloji məhlullarına QSİÖP təsirlərini ilk araşdırmışlar. İnfeksiyanın həm erkən, həm də gec fazalarında QSİÖP -lərin virus titrlərinə təsiri nəzarət qruplarından fərqlənmir və virus ifrazının müddətinə təsir etmir. Bunun əksinə olaraq, prednizolon müalicəsinin viral ifrazatın uzatdığı göstərilmişdir [51]. Subepitelial infiltratlara gəlincə diklofenak

və ya ketorolak ilə müalicə nəzarət qrupları ilə müqayisədə statistik əhəmiyyətli azalma vermədiyi halda, prednizolon vermişdi. Bu tədqiqat göstərir ki, QSİÖP-lərin klinik cəhətdən əhəmiyyətli antiviral təsirləri olma ehtimalı yoxdur [52].

Qeyd etmək vacibdir ki, QSİÖP-lər topikal kortikosteroidlərlə müqayisədə uzunmüddətli istifadə ilə daha yüksək təhlükəsizlik profili təklif etsələr də, HAdV ilə əlaqəli konyunktivit hallarında faydalı görünməzlər. Onlar da fəsadsız deyil və buyuz qişanın əriməsi riski ilə əlaqələndirilir [53].

Pseudomembranlar qan və ya limfa damarları olmayan fibrinlə zəngin eksudasiya ilə qeyd olunur, həqiqi membranlar isə selikli qişaların substantia propriası üzərində eksudasiyanın birləşməsindən əmələ gəlir; hər ikisi adenoviral keratokonyunktividdə geniş müşahidə olunur və çıxarıldıqdan sonra qanaxma ola bilər [1]. Histopatoloji tədqiqatlar bu təbəqələrdə fibrin, neytrofillər, makrofaqlar, effektor limfositlər və aktivləşdirilmiş dendritik hüceyrələrin olduğunu göstərir [1, 2].

Pseudomembranın əmələ gəlməsi adenovirus keratokonyunktivitinin ağır hallarda intensiv iltihab reaksiyası şəraitində özünü göstərə bildiyindən (Şəkil 1), pseudomembranın ofisdə çıxarılması konyunktival fibrozun sonrakı ağırlaşmalarının və uzunmüddətli nəticələrin qarşısının alınmasında faydalı ola bilər. Əlavə olaraq, SEİ-lərlə birlikdə pseudomembranlar müşahidə olunan hallarda yerli iltihab əleyhinə müalicənin keçirilməsini tələb edir.



Şəkil 1. Adenovirus keratokonyunktiviti olan xəstədə psevdomembran olan iltihablı aşağı palpebral konyunktivanın fotosu

### İmmunoterapiya və kardiotonik steroidlər

Qeyri-steroid immunomodulyator olan siklosporin ilk dəfə 1970-ci illərdə T hüceyrələrini həm spesifik, həm də geri dönmə şəkildə inhibə edən yeni bir dərman

kimi hazırlanmışdır. Onun ilk istifadəsi, sahibin öz immun reaksiyasını yumşaltmaqla transplantasiyadan imtinanın qarşısını almaq üçün bütün orqan transplantasiyalarından sonra olmuşdur. HAdV

keratokonyunktivitində okulyar istifadə virusun buynuz qışa ağırlaşmalarında olduğu kimi immun reaksiyanı zəiflətmək zərurəti yarandıqda, xüsusən də kortikosteroidlərin istifadəsinə əks göstərişlər olduqda və ya kortikosteroid ağırlaşmalarını məhdudlaşdırmaq üçün nəzərə alınmalıdır [52].

Topikal siklosporin (həm 1%, həm də 2%-li konsentrasiyalar) adenoviral keratokonyunktivitinin kəskin fazasında istifadə edilərsə, həm buynuz qışa zədələnmələrinin inkişaf riskini azaltmaqda, həm də əksər hallarda davamlı SEİ-lərin xroniki müalicəsində uğurlu olan alternativ bir seçimdir. [51, 52]. Okumus və b., 0,05% siklosporinin (Restasis®, Allergan, İrvin, Kaliforniya, ABŞ) gündə bir dəfə EKK ilə əlaqədar ikincili SEİ-lərin müalicəsində üç aydan çox müddətə effektivliyini öyrənmişdir. Bu tədqiqatda olan xəstələr ilkin olaraq bir neçə ay ərzində heç bir reqressiya olmadan topikal kortikosteroidlərlə müalicə olunmuş və ya sonrakı yüksəlmiş GDT səbəbiylə müalicəni dayandırmalı olmuşlar. Bir aylıq 0,05%-li siklosporin müalicəsindən sonra, gözlərin 81,75% -i SEİ-ləri təmizlənmiş, qalan 18,2% -də isə sayca azalmışdı. Sistem və ya göz yan təsirləri müşahidə edilməmişdir. Bu tədqiqatda bir neçə hal (11,12%) müalicənin dayandırılmasından sonra SEİ-lərin təkrarlanması ilə nəticələnmişdi [53].

Siklosporin, ehtimal ki, bu hallarda təsirli olur, çünki T-hüceyrələrinin proliferasiyası və aktivləşməsinin qarşısını alır və bununla da göz səthinin iltihabını azaldır. Vernal keratokonyunktivit, xorali keratit, Thygeson səthi punkt keratiti, herpes stromal keratiti, quru göz xəstəliyi, yuxarı limbal keratokonyunktivit və bir çox başqaları kimi müxtəlif göz xəstəliklərində effektiv olduğu göstərilmişdir [52,53].

Asena və digərləri, həmçinin konservasiya olunmamış süni gözyaşları ilə birlikdə topikal 1%-li prednizolon asetatin, konservantsız süni gözyaşları ilə topikal 2%-li Siklosporin A və ya yalnız konservantsız süni göz yaşlarından istifadə etməklə kəskin adenoviral keratokonyunktivit üçün müalicə variantlarını qiymətləndirmişdilər. Yalnız süni göz yaşı ilə müqayisədə, həm kortikosteroid, həm də siklosporin qruplarında simptomlarda yaxşılaşma və daha qısa müddət davam etməsi müşahidə olunmuşdur. Həm Siklosporin A, həm də prednizolon qrupları infeksiyanın aktiv fazası zamanı istifadə olunduqda SEİ-lərin inkişafının qarşısını almaqda eyni dərəcədə təsirli olub, mümkün profilaktik faydanı göstərir [53].

Takrolimus iltihab əleyhinə təsir göstərən başqa bir immunosupressiv agentdir. Siklosporin kimi, takrolimusun da ilkin istifadəsi orqan transplantasiyasında imtınanın qarşısını almaq üçün idi. Bununla belə, oxşar təsirlərə baxmayaraq, takrolimus və siklosporin kimyəvi tərkibinə görə fərqlənir. Siklosporin, makrosiklik lakton olan takrolimusdan fərqli olaraq, siklik endkapeptiddir. Hər ikisi kalsinorin inhibitorlarıdır, T hüceyrələrinin təkrarlanması üçün lazım olan fermentdir. Siklosporin və takrolimus T hüceyrələrinə daxil olduqda, kalsinorinlə qarşılıqlı əlaqədə olan mühüm zülallar olan müvafiq immunofilinlərə bağlanır və onların fəaliyyətinə maneə törədir. Kalsineurinin bloklanması sonradan immun reaksiya üçün zəruri olan bir neçə sitokinin, xüsusən də IL-2-nin transkripsiyasına maneə törədir. Bu sitokin CD4 + T hüceyrələrinin və CD8 +T hüceyrələrinin diferensiasiyasında və sağ qalmasında əsas faktordur [52].

Oftalmoloji təcrübədə 0,03%-li topikal takrolimus əsasən nəhəng hüceyrəli konyunktivitinin və vernal keratokonyunktivitinin müalicəsində istifadə olunur. HAdV keratokonyunktivitinə təsirinə gəldikdə, takrolimus SEİ-lərin azaldılmasında və sonradan görmənin və simptomların yaxşılaşdırılmasında deksametazondan daha təsirlidir. Bu tədqiqat klinik əlamət və simptomların aradan qaldırılmasında takrolimusun nəinki topikal kortikosteroidlərdən üstün olması, həm də daha aşağı residiv tezliyi və bəzən steroid istifadəsi zamanı müşahidə olunan GDT-də əhəmiyyətli artımın olmaması baxımından daha əhəmiyyətlidir. Takrolimusdan istifadə edən xəstələrin 17,8% -ində yanma, qızartı və yad cisim hissi ilə özünü göstərən mənfi təsirlər müşahidə edilmişdir. Ümumiyyətlə, kortikosteroidin azaldılmasına davamlı olan SEİ-lər üçün 0,03%-li takrolimusun effektiv agent olduğu sübut edilmişdir [53].

HAdV üçün digər perspektivli müalicə üsulu qəbul edilmiş T hüceyrə terapiyasıdır. Bu metod infeksiya ilə mübarizə aparmaq üçün virusa qarşı aktiv T hüceyrələrin T hüceyrələri tükənmiş xəstələrə köçürülməsini nəzərdə tutur. HAdV spesifik T hüceyrələri sağlam insanların periferik qanında az miqdarda mövcuddur. Donor leykositlərinin ağır HAdV infeksiyası olan xəstələrdə faydalı olduğu bildirilir. HAdV spesifik T hüceyrələri viral təmizlənmədə mühüm rol oynayır və beləliklə, HAdV spesifik T hüceyrələrinin qəbul edilməsi yayılmış adenoviral infeksiya riski olan xəstələr üçün böyük

fayda verən immunoterapevtik agent olacaqdır. Qəbul edilmiş T-hüceyrə müalicəsi üsulu, transplantasiya ilə eyni donordan alınan limfositlərdən istifadə etmək əvəzinə, iki həftə ərzində nəticə verən peptid-MHC I tetramerlərindən istifadə etməklə in vitro stimullaşdırılan leykositləri əhatə edir [13, 44]. Bu terapiya antiviral istifadə ilə birlikdə sinergistik və daha təsirli görünür [44].

Kardiotonik steroidlər digoksin və digitoksin HAdV-ni hədəfə almaq və zəiflətmək üçün yeni strategiya olaraq təklif edilmişdir. Tarixən bu dərmanlar 200 ildən artıqdır ki, ürək çatışmazlığının müalicəsində istifadə olunur. Bu yaxınlarda onlar xərçəng müalicəsində də effektivlik nümayiş etdirdilər, belə ki, müalicə olunan xəstələrdə residiv daha az müşahidə olunurdu [51]. Hartley və başqaları əvvəlcə onun potensial antiviral faydasını qeyd edərək, onun HAdV və herpes viruslarına qarşı effektivliyini qeyd etdilər. Bu, hüceyrə səthində Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPazı inhibə edən amillərlə əlaqədardır ki, bu da hüceyrədaxili Na<sup>+</sup> və sonradan Ca<sup>++</sup> səviyyəsinin artmasına səbəb olur. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaza mühüm hüceyrə siqnal molekuludur, burada diqoksin və ya digitoksin ilə birləşmə çoxlu siqnal kaskadlarını stimullaşdırır. Bu dərmanlar həmçinin HAdV replikasiyası üçün zəruri olan RNT birləşməsini dəyişdirir. Bu dərmanlar HAdV serotiplərinə qarşı təsirli görünür və EKK-nin müalicəsi və profilaktikası üçün potensial müalicə terapiyası kimi nəzərdən keçirilir. Beləliklə, kardiotonik steroidlərin adenoviral keratokonyunktivitinin qısa müddətli müalicəsi üçün antiviral agent kimi, eləcə də epidemik keratokonyunktiviti olan xəstələrlə yaxın təmasda olan şəxslərdə istifadə üçün profilaktik vasitə kimi istifadə edilməsi məsələsi müzakirə edilir [53].

#### **Qarışıq Deksametazon PVY müalicəsi**

PVY-nin potensial faydaları, eləcə də topikal immunosupressiv müalicələr birləşmiş PVY/steroid oftalmoloji məhlullarının tətbiqinə səbəb oldu. Bu elementləri birləşdirmək ideyası PVI-nin antiseptik xassələrini iltihabın simptomatik effekt ilə birlikdə tətbiq etməkdə məqsəd, SEİ-in əmələ gəlməsini və çapıqlaşma riskini azaltmaqdır [2, 52]. Combo 0.4%-li PVY və 0.1% -li deksametazon məhlulunu gündə 4 dəfə olmaqla, beş gün ərzində istifadə etməklə, "Rapid Pathogen Screening Adeno Detector" vasitəsilə təsdiq edilmiş kəskin viral konyunktivite yoluxmuş doqquz gözü əhatə edən kiçik tədqiqatla effektivliyini öyrənmişdir. Pilot tədqiqat həm klinik əlamətlərə (konyunktival inyeksiya və ifrazat),

həm də seroloji müayinənin (kəmiyyət polimeraza zəncirvari reaksiya titrlərinin azalması və təsdiqedic immunofluoressensiya ilə hüceyrə kulturası ilə müəyyən edilmiş yoluxucu virusun eradikasiyası) nəticələrinə əsaslanırdı [53].

Yeddi gün ərzində gündə 4 dəfə olmaqla damızdırma dozası ilə həyata keçirilən PVY/steroid qarışıq müalicə 0,5%-li sidofovir, tobramisin/deksametazon suspenziyası və dovşan modellərində balanslaşdırılmış duz məhlulunun tətbiqi ilə müqayisədə skleral iltihab, neovaskulyarizasiya, göz qapaqlarının iltihabı, damarların kövşəkliyi, iltihablı ifrazat və epifora üçün klinik göstəricilərin yaxşılaşdığını göstərmişdir [52]. Bundan əlavə, PVY/deksametazon kombinasiyası virus titrlərinin azaldılmasında və viral ifrazatın ləngiməsində effektivliyini sübut etmişdir [53].

PVY/deksametazon kombinasiya müalicəsini tək deksametazonla müqayisə etdikdə, kombinasiya damcıları nəinki sağalmanı sürətləndirir, həm də SEİ-lərin inkişaf riskini tək steroidlərlə müqayisədə daha effektiv şəkildə azaldır [53]. Təsdiqlənmişdir ki, tək topikal kortikosteroid terapiyası aktiv infeksiyanın müalicəsini daha da gecikdirən virus replikasiyasının artması və uzun müddətli ifrazat riskinə malikdir. Bu əhəmiyyət kəsb edən problem PVY istifadəsi ilə aradan qaldırılır [52].

Qeyd olunan müalicənin üstünlüklərinə əlavə olaraq, PVY/deksametazonun kombinə oftalmoloji formulu əlverişli təhlükəsiz profili nümayiş etdirdi və 14 günə qədər tətbiq edildikdə rahat tolerantlıq müşahidə olunduğunu göstərmiş oldu. Kortikosteroidlərin topikal istifadəsi ilə əlaqəli gözdaxili təzyiqdə statistik cəhətdən əhəmiyyətli dəyişiklik qeyd edilməmişdir. Bildirilmiş yan təsirlər palliativ süni göz yaşlarının istifadəsi ilə aparılmış müalicə zamanı müşahidə olunan əlamətlərlə müqayisədə instilasiya zamanı artan sancma ilə məhdudlaşırdı [52, 53].

#### **Cərrahi müalicə**

Adenovirus keratokonyunktivitində adətən cərrahi müalicə tələb olunmasa da, konyunktivanın ciddi fibrotik dəyişiklikləri və ya görməni təhdid edən buynuz qişanın davamlı çapıqlanması hallarında lazım ola bilər. Selikli qişanın səthində inkişaf edən membranlar psevd membranlara və həqiqi membranlara bölünür. Sonuncular soyulma zamanı qanaxma ilə klinik olaraq fərqlənir [1].

Pseudomembranın davamlılığı konyunktival selikli qişanın subepitelial fibrozuna, simblefaron əmələ gəlməsinə və punktal tıxanmaya səbəb ola bilər. Beləliklə, nadir hallarda fornixin və onunla əlaqəli qapaq anatomiyası qüsurunun (entropion və ya ektropion) bərpası tələb oluna bilər. Bundan əlavə, ağır hallarda membarnalarla birgə ikincili streptokok infeksiyası müşahidə oluna bilər ki, bu da öz növbəsində buynuz qişanın perforasiyaya səbəb olub, uyğun cərrahi müalicə tələb edə bilər [53].

Kəskin infeksiya aradan qalxdıqdan sonra xroniki buynuz qişa bulanmalarının şəffaflaşmasını təmin etmək üçün fototerapevtik keratektomiya (PTK) digər buynuz qişa əməliyyatları və ya transplantasiyasına alternativ variant ola bilər. Buynuz qişanın şəffaflığının pozulması və ya buynuz qişanın qeyri-müntəzəmliyi patogenə qarşı immun reaksiyasının nəticəsində meydana gələ bilər. Çapıqlaşma subepitelial təbəqədə olduğu üçün çox vaxt səthi olur. Transepitelial PTK, aşağı dozalı mitomisin C belə hallarda fotofobiya, ən yaxşı korreksiya edilmiş görmə itiliyi və kontrast həssaslığında müsbət dinamika ilə effektiv olmuşdur. Bəzi hallarda adenovirus keratokonyunktivitlərində SEİ-nin aradan qaldırılması üçün həyata keçirilən PTK-dan sonra optik koma, ikincili astiqmatizm və total yüksək dərəcəli aberrasiyaların azalması qeyd edilmişdir [53].

### Yekun

Çoxları adenovirus konyunktivitini özünü məhdudlaşdırıcı xəstəlik hesab etsələr də, yoluxmuş şəxslərin iqtisadi yükü, yüksək yoluxma riski və potensial uzunmüddətli görmə ağırlaşmaları xüsusi müalicə protokolu tələb edir. Tədqiqatlar göstərir ki, buynuz qişaya təsir edən iltihabi proses adenovirus infeksiyalarının prodromal dövründə başlayır, bununla da özünü məhdudlaşdırma nəzəriyyəsini şübhə altına alır və dərhal terapevtik müdaxilə tələb edir.

HAdV-nin yayılması, xüsusən də onları adenovirus infeksiyasından ağır xəstələnmə və ölüm riski altına qoyan faktorları olan şəxslərdə sağlamlığı təhdid edən vəziyyətdir. Bu şəxslərə uşaqlar, yaşlılar, immuniteti zəif olan şəxslər, transplantata qarşı sahibin kəskin xəstəliyi olanlar, immunosuppressant qəbul edənlər və s. daxildir. HAdV infeksiyasını müalicə etmək üçün FDA tərəfindən təsdiqlənmiş dərmanlar olmadığı üçün göz həkimləri HAdV göz infeksiyasını müalicə etmək üçün protokoldan kənar bir çox dərman preparatlarından istifadə edirlər. Gizli HAdV-nin yenidən aktivləşməsi və asanlıqla ötürülməsi meyli effektiv, profilaktik antiviral preparatın hazırlanmasında əlavə tədqiqatlara ehtiyacın olduğunu göstərir.

Adenovirus keratokonyunktivitlərinin müalicəsində nəzərdə tutulan gələcək perspektivlərin əsasını uyğun antiseptikin əldə olunması və sahibin iltihabi reaksiyasının nəticələrinin azaldılmasına nail olmaq təşkil etməlidir. Bundan əlavə, davamlı, gizli HAdV alt tipləri və immun çatışmazlığı olan şəxslər üçün xüsusi diqqət tələb olunur. Adenovirus infeksiyalarında adaptiv immun cavabın əsasını təşkil edən dəqiq mexanizmlərin müəyyən edilməsi yeni terapevtik mənbələrin inkişafı üçün ehtiyat rolunu oynayır. Bununla belə, insan gözünün anatomiyasının mürəkkəbliyini dəqiq şəkildə təqlid edən və eyni zamanda insan adenoviruslarının düzgün replikasiyasını və yoluxmasını göstərən heyvan modellərinin olmaması yeni kəşflərin ləngiməsinə səbəb olur. Adenovirus keratokonyunktivitlərinin müalicəsi ilə bağlı bir sıra problemlər var. Bu məsələlərin bəzilərinin həll yolları olsa da, standart protokolu müəyyən etmək üçün daha çox araşdırma tələb olunur.

### ƏDƏBİYYAT:

1. Chintakuntlawar, A.V. Cellular and tissue architecture of conjunctival membranes in epidemic keratoconjunctivitis / A.V.Chintakuntlawar, J.Chodosh // *Ocul. Immunol. Inflamm.*, – 2010. 18(5), – p.341-345. doi:10.3109/09273948.2010.498658
2. Chigbu, D.I. Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis / D.I.Chigbu, B.A.Labib // *Infect. Drug. Resist.*, – 2018. 11, – p.981-993. doi:10.2147/IDR.S162669
3. Radke, J.R. Human adenovirus infections: update and consideration of mechanisms of viral persistence / J.R.Radke, J.L.Cook // *Curr. Opin. Infect. Dis.*, – 2018. 31(3), – p.251-256. doi:10.1097/QCO.0000000000000451

4. Iacobelli-Martinez, M. Preferential activation of toll-like receptor nine by CD 46-utilizing adenoviruses / M.Iacobelli-Martinez G.R.Nemerow // *J. Virol.*, – 2007. 81(3), – p.1305-1312. doi:10.1128/JVI.01926-06
5. Iacobelli-Martinez, M. CD46-utilizing adenoviruses inhibit C/EBP beta-dependent expression of proinflammatory cytokines / M.Iacobelli-Martinez, R.R.Nepomuceno, J.Connolly [et al.] // *J. Virol.*, – 2005. 79(17), – p.11259-11268. doi:10.1128/JVI.79.17.11259-11268.2005
6. Chen, R.F. Adenoviruses types, cell receptors and local innate cytokines in adenovirus infection / R.F.Chen, C.Y.Lee // *Int. Rev. Immunol.*, – 2014. 33(1), – p.45-53. doi:10.3109/08830185.2013.823420
7. Hendrickx, R. Innate immunity to adenovirus / R.Hendrickx, N.Stichling, J.Koelen [et al.] // *Hum. Gene. Ther.*, – 2014. 25(4), – p.265-284. doi:10.1089/hum.2014.001
8. Nemerow, G.R. Insights into adenovirus host cell interactions from structural studies / G.R.Nemerow, L.Pache, V.Reddy [et al.] // *Virology*, – 2009. 384(2), – p.380-388. doi:10.1016/j.virol.2008.10.016
9. Smith, J.G. Adenovirus / J.G.Smith, C.M.Wiethoff, P.L.Stewart [et al.] // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, – 2010. 343, – p.195-224. doi:10.1007/82\_2010\_16
10. Gordon, Y.J. Isolation of human adenovirus type 5 variants resistant to the antiviral cidofovir / Y.J.Gordon, T.P.Araullo-Cruz, Y.F.Johnson [et al.] // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, – 1996. 37(13), – p.2774-2778.
11. Kosulin, K. Intestinal HAdV infection: tissue specificity, persistence, and implications for antiviral therapy // *Viruses*, – 2019. 11, – p.9. doi:10.3390/v11090804
12. Ghebremedhin, B. Human adenovirus: viral pathogen with increasing importance // *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)*, – 2014. 4(1), – p.26-33. doi:10.1556/EuJMI.4.2014.1.2
13. Lion, T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients // *Clin. Microbiol. Rev.*, – 2014. 27(3), – p.441-462. doi:10.1128/CMR.00116-13
14. Kalu, S.U. Persistence of adenovirus nucleic acids in nasopharyngeal secretions: a diagnostic conundrum / S.U.Kalu, M.Loeffelholz, E.Beck [et al.] // *Pediatr Infect. Dis. J.*, – 2010. 29(8), – p.746-750. doi:10.1097/INF.0b013e3181d743c8
15. Flammer, J.R. The type I interferon signaling pathway is a target for glucocorticoid inhibition / J.R.Flammer, J.Dobrovolska, M.A.Kennedy [et al.] // *Mol. Cell. Biol.*, – 2010. 30(19), – p.4564-4574. doi:10.1128/MCB.00146-10
16. Hu, X. Inhibition of IFN-gamma signaling by glucocorticoids / X.Hu, W.P.Li, C.Meng [et al.] // *J. Immunol.*, – 2003. 170(9), – p.4833-4839. doi:10.4049/jimmunol.170.9.4833
17. Garnett, C.T. Latent species C adenoviruses in human tonsil tissues / C.T.Garnett, G.Talekar, J.A.Mahr [et al.] // *J. Virol.*, – 2009. 83(6), – p.2417-2428. doi:10.1128/JVI.02392-08
18. Kosulin, K. Persistence and reactivation of human adenoviruses in the gastrointestinal tract / K.Kosulin, E.Geiger, A.Vecsei [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.*, – 2016. 22(4), – p.381-388. doi:10.1016/j.cmi.2015.12.013
19. Lion, T. Adenovirus persistence, reactivation, and clinical management // *FEBS Lett.*, – 2019. 593, – p.3571-3582. doi:10.1002/1873-3468.13576

20. Garnett, C.T. Prevalence and quantitation of species C adenovirus DNA in human mucosal lymphocytes / C.T.Garnett, D.Erdman, W.Xu [et al.] // *J. Virol.*, – 2002. 76(21), – p.10608-10616. doi:10.1128/JVI.76.21.10608-10616.2002
21. Kosulin, K. Diagnostic parameters of adenoviremia in pediatric stem cell transplant recipients / K.Kosulin, H.Pichler, A.Lawitschka [et al.] // *Front Microbiol.*, – 2019. 10, – p.414. doi:10.3389/fmicb.2019.00414
22. Avolio, M. When should adenoviral non-gonococcal urethritis be suspected? Two case reports / M.Avolio, R.De Rosa, M.L.Modolo [et al.] // *New Microbiol.*, – 2014. 37(1), – p.109-112.
23. Liddle, O.L. Adenovirus urethritis and concurrent conjunctivitis: a case series and review of the literature / O.L.Liddle, M.I.Samuel, M.Sudhanva [et al.] // *Sex. Transm. Infect.*, – 2015. 91(2), – p.87-90. doi:10.1136/sextrans-2014-051868
24. Samaraweera, G.R. Characteristics of adenovirus urethritis among heterosexual men and men who have sex with men: a review of clinical cases / G.R.Samaraweera, K.Garcia, J.Druce [et al.] // *Sex. Transm. Infect.*, – 2016. 92(3), – p.172-174. doi:10.1136/sextrans-2015-052243
25. Tabrizi, S.N. Human adenoviruses types associated with non-gonococcal urethritis / S.N.Tabrizi, A.E.Ling, C.S.Bradshaw [et al.] // *Sex. Health.*, – 2007. 4(1), – p.41-44. doi:10.1071/SH06054
26. De Jong, J.C. Adenovirus 37: identification and characterization of a medically important new adenovirus type of subgroup D / J.C.De Jong, R.Wigand, G.Wadell [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1981. 7(2), – p.105–118. doi:10.1002/jmv.1890070204
27. Sun, G. Analysis on the treatment and prevention of epidemic conjunctivitis in 108 cases / G.Sun, G.Su, Y.Bai [et al.] // *Pak. J. Pharm. Sci.*, – 2017. 30(4), – p.1501–1503.
28. Buehler, J.W. Epidemic keratoconjunctivitis: report of an outbreak in an ophthalmology practice and recommendations for prevention / J.W.Buehler, R.J.Finton, R.A.Goodman [et al.] // *Infect. Control.*, – 1984. 5(8), – p.390-394. doi:10.1017/S0195941700062238
29. Omar Akhtar, A. A systematic review and cost-effectiveness analysis of tonometer disinfection methods / A.Omar Akhtar, H.Singh, F.Si [et al.] // *Can. J. Ophthalmol.*, – 2014. 49(4), – p.345-350. doi:10.1016/j.jcjo.2014.04.003
30. Vermeulen, H. Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review / H.Vermeulen, S.J.Westerbos, D.T.Ubbink // *J. Hosp. Infect.*, – 2010. 76(3), – p.191-199. doi:10.1016/j.jhin.2010.04.026
31. Reimer, K. Antimicrobial effectiveness of povidone-iodine and consequences for new application areas / K.Reimer, T.A.Wichelhaus, V.Schafer [et al.] // *Dermatology*, – 2002. 204(1), – p.114-120. doi:10.1159/000057738
32. Bigliardi, P.L. Povidone iodine in wound healing: a review of current concepts and practices / P.L.Bigliardi, S.A.L.Alsagoff, H.Y.El-kafrawi [et al.] // *Int. J. Surg.*, – 2017. 44, – p.260-268. doi:10.1016/j.ijsu.2017.06.073
33. Beukelman, C.J. Anti-inflammatory properties of a liposomal hydrogel with povidone-iodine (Repithel) for wound healing in vitro / C.J.Beukelman, A.J.Van den Berg, M.J.Hoekstra [et al.] // *Burns*, – 2008. 34(6), – p.845-855. doi:10.1016/j.burns.2007.11.014

34. Yazar, H. The effects of povidone iodine (pH 4.2) on patients with adenoviral conjunctivitis / H.Yazar, A.Yarbag, M.Balci [et al.] // J. Pak. Med. Assoc., – 2016. 66(8), – p.968-970.
35. Sauerbrei, A. Virucidal efficacy of povidone-iodinecontaining disinfectants / A.Sauerbrei, P.Wutzler // Lett. Appl. Microbiol., – 2010. 51(2), – p.158-163. doi:10.1111/j.1472765X.2010.02871.x
36. Yates, K.A. The in vitro evaluation of povidone-iodine against multiple ocular adenoviral types / K.A.Yates, R.M.Q.Shanks, R.P.Kowalski [et al.] // J. Ocul. Pharmacol. Ther., – 2019. 35(2), – p.132-136. doi:10.1089/jop.2018.0122
37. Cheung, D. Epidemic kerato-conjunctivitis–do outbreaks have to be epidemic? / D.Cheung, J.Bremner, J.T.Chan // Eye (Lond)., – 2003. 17(3), – p.356-363. doi:10.1038/sj.eye.6700330
38. Dart, J.K. Identification and control of nosocomial adenovirus keratoconjunctivitis in an ophthalmic department / J.K.Dart, A.N.El-amir, T.Maddison [et al.] // Br. J. Ophthalmol., – 2009. 93(1), – p.18-20. doi:10.1136/ bjo.2007.130112
39. Eggers, M. Rapid and effective virucidal activity of povidone-iodine products against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA) / M.Eggers, M.Eickmann, J.Zorn // Infect. Dis. Ther., – 2015. 4(4), – p.491-501. doi:10.1007/s40121-015-0091-9
40. Isenberg, S.J. A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children / S.J.Isenberg, L.Apt, M.Valenton [et al.] // Am. J. Ophthalmol., – 2002. 134(5), – p.681-688. doi:10.1016/S0002-9394(02)01701-4
41. Pham, T.T. Fatal disseminated adenovirus infections in immunocompromised patients / T.T.Pham, J.L.Jr.Burchette, L.P.Hale // Am. J. Clin. Pathol., – 2003. 120(4), – p.575-583. doi:10.1309/AWXDGNC5D70EN7YT
42. Kim, S.J. Outcomes of early administration of cidofovir in non-immunocompromised patients with severe adenovirus pneumonia / S.J.Kim, K.Kim, S.B.Park [et al.] // PLoS One, – 2015. 10(4), – p.0122642. doi:10.1371/journal.pone.0122642
43. Ying, B. Ganciclovir inhibits human adenovirus replication and pathogenicity in permissive immunosuppressed Syrian hamsters / B.Ying, A.E.Tollefson, J.F.Spencer [et al.] // Antimicrob Agents Chemother, – 2014. 58(12), – p.7171-7181. doi:10.1128/AAC.03860-14
44. Wold, W.S. New drug on the horizon for treating adenovirus / W.S.Wold, K.Toth // Expert Opin. Pharmacother, – 2015. 16(14), – p.2095-2099. doi:10.1517/14656566.2015.1083975
45. Bruno, B. Adenovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation: effect of ganciclovir and impact on survival / B.Bruno, T.Gooley, R.C.Hackman [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant., – 2003. 9(5), – p.341-352. doi:10.1016/S1083-8791(03)00102-2
46. Huang, J. Antiadenoviral effects of ganciclovir in types inducing keratoconjunctivitis by quantitative polymerase chain reaction methods / J.Huang, K.Kadonosono, E.Uchio // Clin. Ophthalmol., – 2014. 8, – p.315-320. doi:10.2147/OPHTH.S55284
47. Toth, K. Valganciclovir inhibits human adenovirus replication and pathology in permissive immunosuppressed female and male Syrian hamsters / K.Toth, B.Ying, A.E.Tollefson [et al.] // Viruses, – 2015. 7(3), – p.1409-1428. doi:10.3390/v7031409

48. De Oliveira, C.B. Evaluation of Cidofovir (HPMPC, GS-504) against adenovirus type 5 infection in vitro and in a New Zealand rabbit ocular model / C.B.De Oliveira, D.Stevenson, L.LaBree [et al.] // *Antiviral. Res.*, – 1996. 31(3), – p.165-172. doi:10.1016/0166-3542(95)00962-0
49. Romanowski, E.G. Antiviral prophylaxis with twice daily topical cidofovir protects against challenge in the adenovirus type 5/New Zealand rabbit ocular model / E.G.Romanowski, K.A.Yates, Y.J.Gordon // *Antiviral. Res.*, – 2001. 52(3), – p.275-280. doi:10.1016/S0166-3542(01)00166-8
50. Gordon, Y.J. Topical HPMPC inhibits adenovirus type 5 in the New Zealand rabbit ocular replication model / Y.J.Gordon, E.G.Romanowski, T.Araullo-Cruz // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, – 1994. 35(12), – p.4135-4143.
51. Labib, B.A. Management of Adenoviral Keratoconjunctivitis: Challenges and Solutions / B.A.Labib, B.K.Minhas, D.I.Chigbu // *Clin. Ophthalmol.*, – 2020. Mar; 17. 14, – p.837-852. doi: 10.2147/OPHTH.S207976.
52. Imparato, R. Antiviral Drugs in Adenovirus-Induced Keratoconjunctivitis / R.Imparato, N.Rosa, M.De Bernardo // *Microorganisms*, – 2022. Oct; 12. 10(10), – 2014. doi: 10.3390/microorganisms10102014.
53. Martin, C. Epidemic keratoconjunctivitis: efficacy of outbreak management / C.Martin, U.Löw, A.Quintin [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, – 2022. Jan; 260(1), – p.173-180. doi: 10.1007/s00417-021-05344-4. Epub 2021 Aug 18.

**Müəlliflərin iştirakı:**

Tədqiqatın anlayışı və dizaynı: Əlihüseynli E.H., Abdiyeva Y.C.,

Materialın toplanması və işlənməsi: Abdullayeva A.Ş., Əlihüseynli E.H.

Mətnin yazılması: Əlihüseynli E.H.

Redaktə: Əlihüseynli E.H.

**Müəlliflər münaqişələrin (maliyyə, şəxsi, peşəkar və digər maraqları) olmamasını təsdiqləyir****Korrespondensiya üçün:**

Əlihüseynli Emin Hüseyn oğlu, Müasir Oftalmologiyanın İnkişafına Yardım Birliyinin (MOİYB) sədri.

E-mail: eminalihuseynli@gmail.com