

DERLEME REVIEW

Tüberküloz Üveiti; Klinik Bulgular, Tanı ve Tedavi

Tuberculosis Uveitis; Clinical Findings, Diagnosis and Treatment

Esra KARDEŞ*/ORCID No: 0000-0002-9238-5627,

*Doç. Dr, SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.11.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Esra KARDEŞ, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Elmalıkent Mahallesi Adem Yavuz Cad. No: 1 Ümraniye/İstanbul **Tel./Phone:** +90 532 775 25 54 **E-posta/E-mail:** esrakardes13@gmail.com

ÖZ

Tüberküloz (TB) primer olarak akciğerleri tutan kronik, sistemik, infeksiyöz bir hastalık olmakla beraber gözü içeren ekstrapulmoner organları da tutmaktadır. TB üveiti, oküler TB'nin en sık görülen klinik formudur ve birçok klinik özelliği mevcuttur. Göz tutulumuna her zaman aktif sistemik TB eşlik etmediği için şüpheli klinik bulgular tanıda önemlidir. Son yıllarda intraoküler TB için klinik bulgular, mikrobiyolojik testler, immünolojik testler ve görüntüleme tekniklerini de içeren tanı kriterleri tanımlanmıştır. Daha uzun süreli anti tüberküloz tedavi (ATT) ile iyi klinik cevaplar elde edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tedavi, tüberküloz, üveit

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a chronic systemic infectious disease that primarily affects lungs but may also affect extrapulmonary organs including eye. TB uveitis is the most common presentation of ocular involvement and has variable clinical features. Active systemic TB may not always accompany ocular disease. High index of suspicion based on typical clinical manifestations is important in diagnosis. In recent years new classification systems including, clinical signs, microbiological confirmation, immunological evidence and imaging techniques have been suggested for diagnosing intraocular TB. Longer duration of treatment with anti-tuberculosis treatment (ATT) results in good clinical response.

Keywords: Treatment, tuberculosis, uveitis,

GİRİŞ

Tüberküloz (TB) kişiden kişiye hava yolu ile bulaşan, aside dirençli bir basil olan *Mycobacterium tuberculosis*'in yol açtığı granülom oluşumuyla karakterize kronik bir enfeksiyondur.^[1] TB basili ile enfekte bireylerin yaklaşık %10'unda enfeksiyon hastalığa yol açar. Geriye kalan %90 olgu asemptomatik olarak kalır. Hastalığın asemptomatik formu latent TB olarak adlandırılmaktadır. Latent TB bulaşıcı değildir, ancak özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde TB'ye ilerleyebilir. Bu durum TB reaktivasyonu olarak adlandırılmaktadır.

TB primer olarak akciğer dokusunu etkiler (pulmoner TB). Ancak vücudun diğer organlarında ve sistemlerinde de hastalığa yol açabilmektedir (ekstrapulmoner TB). Oküler TB, ekstrapulmoner TB'nin bir formu olup gözün tüm dokularını etkileyebilmektedir. Primer oküler TB çok nadirdir ve enfeksiyonun giriş yeri konjonktiva, kornea veya sklera olabilir. Çok daha sık görülen form sekonder oküler TB olup, organizmanın pulmoner TB veya ekstrapulmoner TB'den hematogen yayılımı sonucu meydana gelir.^[2,3] Basil oküler dokuda yıllarca aktive olmadan canlı kalabilir. Pulmoner TB olan olguların %1,4'ünde oküler bulgular gelişebilmektedir.^[4] Ancak oküler TB klinik olarak aktif pulmoner TB olmaksızın da görülebilir ve enfeksiyonun ilk ve tek bulgusu olarak karşımıza çıkabilir.^[5,6] Son yıllarda özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde oküler TB'ninde dahil olduğu ekstrapulmoner TB'li olgu

sayısında artış görülmektedir. HIV (Human Immunodeficiency Virus) pozitif veya AIDS (Acquired immune deficiency syndrome) olan hastaların %1,95'inde oküler TB bildirilmektedir.^[7]

TB'de göz tutulumu ilk olarak 1700'lü yıllarda Maitre-Jan tarafından iris nodülü olan bir olguda bildirilmiştir.^[8] Bugün biliyoruz ki TB hem eksternal hem de intraoküler tüm göz dokularını tutabilir. TB göz kapağında şalazyon benzeri lokalize bir nodül olarak görülebilen, orbita ve lakrimal gland tutulumunda lokalize granülom olarak karşımıza çıkabilir.^[9] Orbital TB çok nadir görülmekle beraber orbitada yer kaplayan kitle lezyonlarda ayırıcı tanıda düşünülmesi önemlidir.^[10] TB konjonktivada ülserasyon, nodüler lezyon veya hipertrofiye papiller lezyonlara yol açabilir. M. Tuberculosis antijenlerine karşı oluşmuş lokalize hipersensivite reaksiyonu ile konjonktiva veya limbusta flikten oluşabilir. Korneal tutulum sonucu interstisyel keratit, diskiform keratit görülebilir. TB sıklıkla ön sklerayı tutar. Episklerayı tutarsa nodüler episklerit tablosu oluşabilir. Diffüz sklerit olarak görülebilsen de nodüler sklerit daha sıktır.^[9] Nekrotizan sklerit, sklerokeratit veya skleroüveit görülebilecek tablolar arasındadır. Bu bölümde TB'nin yol açtığı intraoküler inflamasyon (üveit) tablosundan bahsedilecektir.

TB üveitinin görülme sıklığı ülkelere göre farklılık göstermektedir. TB, Mısır'da üveit hastalarının %4,4'ünde, İran'da üveit hastalarının %0,2'sinde, Suudi Arabistan'da %17,8'inde, İspanya'da %6'sında, Japonya'da %6,9'unda, Hindistan'da ise %5,6 ve 10,1'inde

Tablo-1 İntraoküler tüberkülozun klinik şekilleri

Tutulum	Klinik Özellikler
Ön üveit	Granümatöz üveit, nongranümatöz üveit, iris nodülleri, siliyer cisim tüberkülü
İntermediyer üveit	Pars plana ve periferik retinada snowbank eksüdalar ile beraber granümatöz, nongranümatöz üveit
Arka ve panüveit	Yaygın koroidit (koroidal tüberküller), koroidal tüberküloz, subretinal abse, multifokal serpiginöz benzeri koroidit, retinit, retinal vaskülit, nöroretinit ve optik nöropati)

etiyolojik etken olarak bildirilmektedir.^[11-17] Ülkemizde ise üveit hastalarının %0,7'sinde TB etiyolojik etken olarak saptanmıştır.^[18]

Üveit oküler TB'nin en sık formudur ve birçok anatomik tutulum ile (ön, intermediyer, arka ve panüveit) görülebilir. Değişik serilerde farklı oranlar bildirilmektedir. En son yapılan 801 hastalı çok merkezli, çok uluslu bir çalışmada bu anatomik tutulumlardan en sık görüleni arka üveit (%36,2) olup bunu sırasıyla panüveit (%35,3), orta üveit (%15,9) ve ön üveit (%12,5) takip etmektedir.^[19] TB üveiti hem anatomik hem klinik olarak birçok üveit antitesini taklit edebilmektedir. TB üveitine ait klinik sunumlar Tablo-1 de gösterilmiştir.

Tüberküloz Üveiti Klinik Bulgular:

1.Ön üveit:

Primer inflamasyon alanının iris ve siliyer cisim olduğu üveit tabloları ön üveit olarak adlandırılmaktadır. TB ilişkili ön üveit tipik olarak iri koyun yağı keratik presipiteler (KP) ile karakterize, arka sineşilerin eşlik ettiği bir tablo olarak görülmektedir. Akut veya kronik olarak seyredebilir. İris ve açıda nodüler lezyonlar görülebilmektedir. Ciddi ön üveite pupilla kenarında (Koepe) veya iris yüzeyinde (Busacca) granümatöz nodüller eşlik edebilir. Bununla beraber hem Koepe hem de Busacca nodülleri TB için patognomonik değildir ve tüm granümatöz üveitlerde görülebilir. Geniş tabanlı arka sineşilerin, TB üveiti için tanısal değerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir.^[20] Pupilla önü membran ve eşlik eden iris neovaskülarizasyonu TB ön üveitinde görülebilen klinik bulgulardır.^[10] Granümatöz ön üveitte görülen koyun yağı KP topikal steroidler ile sayıca ve boyut olarak geriyebilirler. TB ilişkili granümatöz ön üveit atakları sırasında ön kamarada fibrin oluşabilir.^[21] Nadir de olsa hipopyon veya pigmentte hipopyon görülen olgular bildirilmiştir.^[22,23] TB'li hastalarda granümatöz ön üveit dışında, non-granümatöz ön üveit tablosu da görülebilir. Non-granümatöz tutulumda sıklıkla daha akut bir seyir gözlenmektedir. Bu olgularda özellikle steroid kesilmesinden sonra sık nüks görülür ve steroid bağımlılığı oluşabilir.^[24] Kronik olarak seyreden olgularda komplike katarakt sıklıkla gelişmektedir ve uzun süreli topikal steroid kullanımı bu riski artırmaktadır.^[25] TB ön üveitinde göz içi basıncı (GİB) yüksek veya normal seyredebilir. Bir diğer infektif ön üveit nedeni olan herpetik ön üveitler de hipertansif granümatöz ön üveit atakları ile seyretmesi sebebiyle TB ön üveiti ile ayırıcı tanıya girebilir. Herpetik ön üveitlerde görülen transillüminasyon defektlerinin eşlik ettiği yama veya sektöryel tarzda iris atrofileri ve azalmış korneal duyarlılık bulguları herpetik ön üveit ayırıcı tanısını desteklemektedir. Geniş tabanlı arka sineşilerin eşlik ettiği iris ve açıda nodüler lezyonların görüldüğü granümatöz ön üveitli olgularda ise TB ön üveiti ön planda düşünülmelidir.

2.İntermediyer üveit:

TB'ye bağlı intermediyer üveit genellikle düşük dereceli kronik ön üveitle beraber vitritis, kar topu opasiteleri, periferik vasküler

kılıflanma ve periferik retinokoroidal granülom ile karakterize olabilen bir tablo olarak görülmektedir.^[25] Pars plana eksudası (snow banking) TB bağlı intermediyer üveitlerde görülebilir.^[26] En son bildirilen 801 olgulu çok merkezli retrospektif bir çalışmada olguların %16,2'sinde kar topu opasitelerin, %6,1'inde ise pars-plana eksüdalarının görüldüğü bildirilmektedir. Aynı çalışmada kartopu opasitelerin eşlik ettiği olgularda daha sık nüks oranı bildirilmektedir.^[19]

3.Arka ve panüveit:

Arka üveit oküler TB'nin en sık görülen klinik formu olarak karşımıza çıkmaktadır. TB bağlı arka segment tutulumu direkt olarak M. Tuberculosis'in dokuları invaze etmesi sebebiyle oluşabileceği gibi, immün aracılı bir durum (otoimmün) olarak da meydana gelebilir. Oküler TB yüksek oksijen içeriği sebebiyle en sık koroid dokusunu tutar. Ayrıca retinal vaskülit veya optik sinir tutulumu ile seyreden arka segment bulguları klinikte görülebilir.^[10,25]

3.a) Koroidal TB

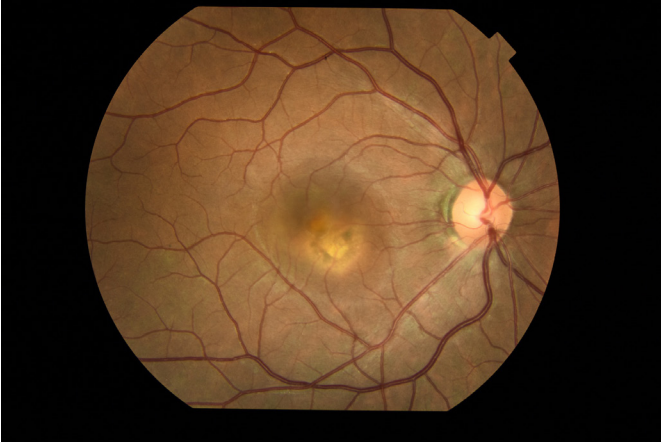
TB'ye bağlı koroiditte genellikle çeşitli şekillerde, sayıda, büyüklükte ve yerleşimde olabilen multifokal lezyonlar görülmektedir. Eşlik eden hafif-orta dereceli vitritis olabilir. Çok gürültülü olmayan bu tablonun daha sık olarak bilateral, genç-orta yaş erkeklerde görüldüğü bildirilmektedir.^[6,19,25]

i) Koroid tüberkülleri

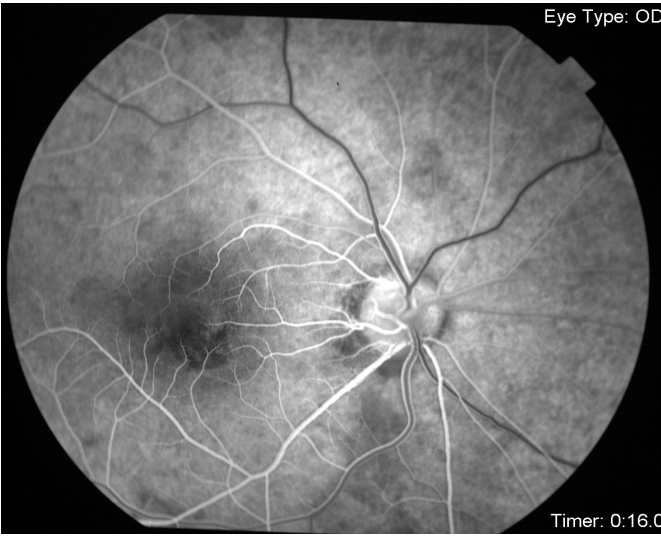
Koroid tüberkülleri TB basiliinin hematojen yol ile yayılması sonucu oluşan granülom odaklarıdır. Tüberküller, birden fazla olabilen yuvarlak-oval görünümüne sınırları keskin olmayan gri-beyaz veya sarımsı renkte, 0.2-3 mm arası boyutlarda derin lezyonlar olarak görülmektedir. Sıklıkla arka kutupta bulunmaktadır ve üzerlerinde seröz dekolman gözlenebilir. Bilateral veya unilateral tutulum olabilir. Sadece koroid tüberküli olan olgularda ön kamar sakindir veya çok az flare eşlik edebilir. Vitreus inflamasyonu genellikle gözlenmez.^[24] Dissemine veya meningeal TB'si olan olguların %30'unda koroid tüberkülleri görülmektedir.^[10] Tüberküller, flöresein anjiyografide (FA) erken fazda hipofloresan geç fazda hiperfloresan olarak gözükürler. İnaktif iyileşmiş tüberküller ise pencere defektli gösterebilirler. İndosyanin anjiyografi (İSYA)'de koroid lezyonları daha yaygındır. Subklinik lezyonların saptanmasında İSYA önemlidir. Erken ve orta fazlarda hipofloresan geç fazlarda ise merkezi bir hipofloresan ve onu çevreleyen hiperfloresan gösterirler. Son dönemde Enhanced deep imaging (EDI) – Optik Kohorens Tomografi (OKT) bu lezyonların gösterilmesinde faydalı bir tanı, takip aracı olarak kullanılmaktadır. OKT'de tüberküller normal koroid damarlarını gölgeleyen sınırları belirgin hiporeflektif alanlar olarak görülmektedirler.^[24] (Resim-1)

ii) Koroid tüberkülozu

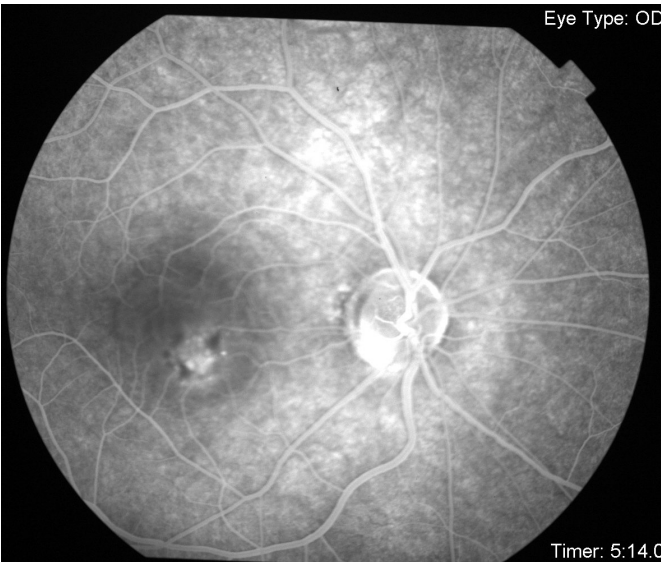
İntraoküler TB'de büyüklüğü 4-14 mm arası değişebilen soliter bir kitle görünümüne sahip üzerinde seröz retina dekolmanın eşlik ettiği tüberkülomlar görülebilmektedir. Tüberkülomlara sistemik



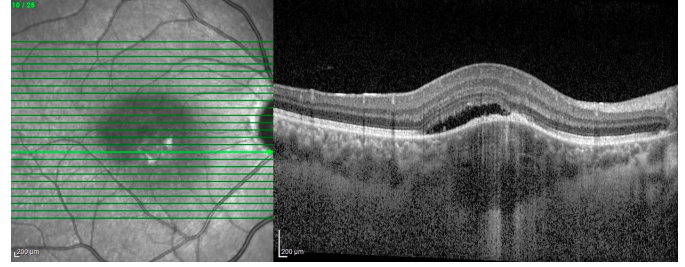
Resim 1A: 31 yaşında tüberküloz tanısı almış erkek hasta. Arka kutupta koroidal tüberkül.



Resim 1B: Floresein anjiyografide tüberkül erken fazlarda hipofloresan görülmektedir



Resim 1C: Geç fazlarda tüberkül hiperfloresan olarak görülmektedir



Resim 1D: EDI-OKT'de koroidal tüberkül ile uyumlu hiporeflektif alan görülmektedir. Eşlik eden subretinal sıvı görülmektedir.

dissemine TB eşlik edebilmektedir. Koroidin herhangi bir yerinde, makülada, jukstapapiller bölgede veya ekvatorunda yerleşebilirler. FA'da koroid tuberkülomları erken hipofloresan geç hiperfloresan gösterirler. İSYA'da tüm fazlarda hipofloresan gösteren koroid tuberkülomu FA'da görülen lezyondan daha büyük olabilir. OKT'de tuberkülom üstünde görülen retina pigment epiteli, koriyokapilleris ve nörosensöryel tabaka arasında yapışıklık (temas bulgusu) tarif edilmiştir.^[28] Ultrasonografi (US) orta veya düşük iç yansıma gösterir. US bulguları TB'ye spesifik olmamakla beraber, özellikle başlangıçta yüksek sonra düşük iç yansıma gösteren malign melanomdan ayırıcı tanıda yardımcıdır. Metastatik tümör ve hemanjiomlar da koroid tuberkülomu ayırıcı tanısında yer almaktadır. Gerekli olgularda, klinik bulgularla beraber oküler US, orbita manyetik rezonans incelemesi (MRI) ve tüm vücut pozitron emisyon tomografisi (PET) yapmak uygun olabilir.^[24]

Koroid tüberkülleri/tuberkülomları sarkoidozda da görülebilmektedir. Klinik olarak her zaman ayırım yapmak mümkün olmayabilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), tüberkülün deri testi, interferon gama salınım analizleri ve anjiotensin dönüştürücü enzim testi (ACE) ayırıcı tanıda yardımcıdır. Ek olarak TB şüphesi yüksek olgularda intraoküler sıvıda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi moleküler tanı testleri yapılabilir.^[24]

Tuberkülomların tedavisinde ani tüberküloz tedavi (ATT) ile beraber inflamatuvar bileşeni kontrol etmek ve Jarrish-Herxheimer reaksiyonunun önlemek için sistemik steroidler kullanılmaktadır. Son dönemlerde sistemik tedaviye ek olarak uygulanan intravitreal bevacizumabın koroid tuberkülomlarında daha hızlı regresyona yol açtığı bildirilmektedir.^[29,30] Koroid tuberkülomları düzeldikten sonra değişen derecede pigmentasyonun eşlik ettiği geniş korioretinal atrofi alanları olarak görülür.

Subretinal abseler, kazeöz materyal içindeki TB basilin çoğalması ile oluşan likefaksiyon nekrozu sonucu meydana gelirler. Subretinal abseler daha sarımtırak renkte olup, üstlerinde retinal kanamalar görülebilir. İlerleyen dönemde bu lezyonlardan retinal anjiomatöz proliferasyon gelişebilir.^[25]

iii) Multifokal Serpijinöz Koroidit

Multifokal serpijinöz Koroidit (Serpijinöz benzeri koroidit) (MSK) oküler TB'de görülebilen bir arka segment bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Klasik serpijinöz koroidopatinin (SK) otoimmün kaynaklı olduğu düşünülmektedir. SK immünsüpresif tedavi ve sistemik kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. TB-MSK'nin ise retina pigment epitelinde bulunan aside dayanıklı basile karşı ortaya çıkan immün kaynaklı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu ileri sürülmektedir.^[31] TB-MSK'nın arka segment bulguları fundus lezyonlarının morfolojik görünümüne göre sınıflandırılır.^[31]



Resim 2: Olası tüberkülozu olan bir hastada multifokal koroidit ve plakoid tarzda koroidit lezyonları



Resim 3: Olası tüberkülozu olan 42 yaş erkek hasta
Resim 3A) Aktif koroidit lezyonları

1) Plakoid koroidit: Diffüz, plak tipi lezyonlar görülmektedir. Ameboid paternde ilerleyerek lezyonun kenarından uzantılar oluşturarak yayılırlar. Lezyonun sınırları sarımsı ve kabarık, merkezi daha düzdür. Lezyonların merkezi iyileşme belirtisi olarak pigmenter değişimler içermektedir.

2) Multifokal koroidit: Biribirinden ayrı sarı-beyaz iyi sınırlı yuvarlak multifokal lezyonlar görülmektedir. Bu tutulum 1-4 hafta içinde dalgalar halinde ilerler ve birleşen lezyonlara dönüşür. (Resim-2)

3) Karışık tutulum: Yukarıda bahsedilen her iki morfolojik görünüm aynı hastada görülebilir.

Klasik SK'dan farklı olarak TB-MSK daha genç yaşta ve sıklıkla eşlik eden vitreus inflamasyonu ile birlikte görülür. Unilateral veya bilateral tutulum olabilir. Aynı hastada hem aktif hem iyileşmiş lezyonların peripapiller bölge korunarak arka kutup ve periferde görülmesi TB-MSK lehinedir.^[31,32] SK'dan farklı olarak, TB-MSK lezyonları sistemik kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi ile gerilemezler, progresyon gösterirler. ATT' den ise fayda görürler.

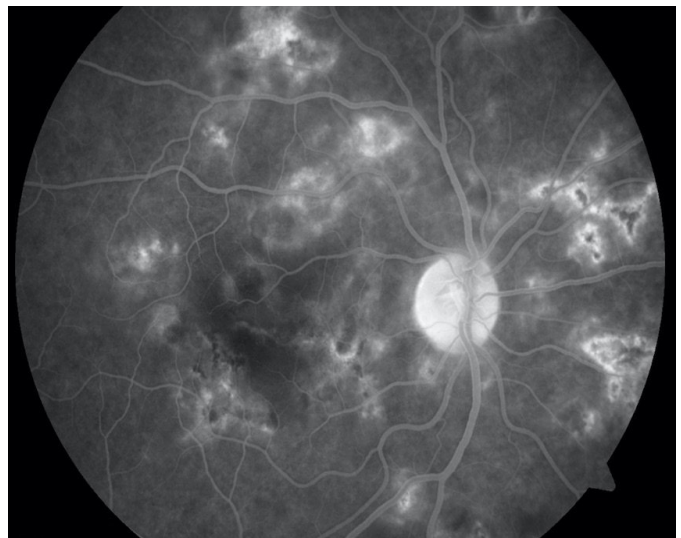
FA'da aktif lezyonlar erken fazlarda hipofloresan, geç fazlarda hiperfloresan gösterirler. Ultra-geniş FA konvansiyonel FA'dan farklı olarak eşlik eden perivasküler koroidit, retinal vaskülit ve retinal neovaskülarizasyonları gösterir.^[33] İSYA'da aktif lezyonlar hem erken hem geç fazlarda hipofloresan gözüktürler. Spectral Domain (SD)-OKT'de dış retina katlarında bozulma ve tutulan bölgelerde dış retina ve koroidal reflede artış dikkat çekicidir.

Fundus otofloresans (FOF) TB-MSK takip ve tedavisinde oldukça önemli non-invaziv bir yöntemdir. Aktif lezyonlar sınırları net olmayan hiperotofloresan veren odaklar olarak gözükmektedir. İyileşmenin erken fazında hiperotofloresan veren bu lezyonların etrafında hipootofloresan bir rim belirir. İlerleyen dönemde daha hipootofloresan olmaya başlayan lezyonlar tam iyileşme döneminde tamamen hipootofloresan olurlar.^[34] (Resim-3)

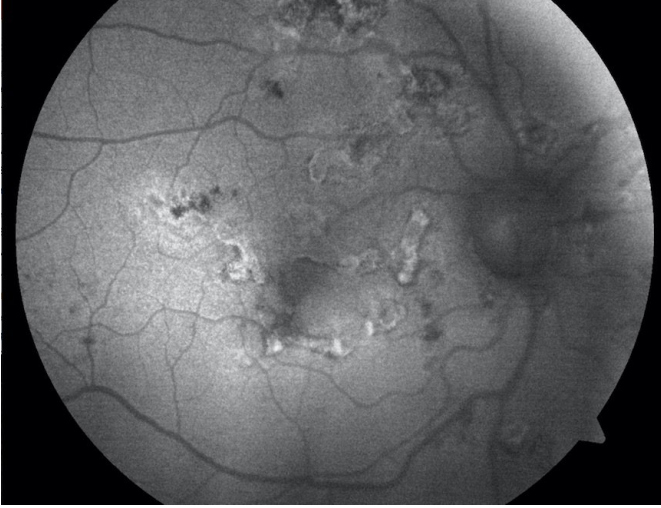
TB-MSK tedavisinde standard 4'lü ATT tedavi protokolü ile başlanmaktadır. (İsoniazid beş mg/kg/gün, rifampisin on mg/kg/gün, pirazinamid 20-25 mg /kg/gün ve etambutol 15 mg/kg /gün). İkinci ayın sonunda pirazinamid ve etambutol kesilerek rifampisin ve izoniazidle tedaviye onikinci aya kadar devam edilir. Burada



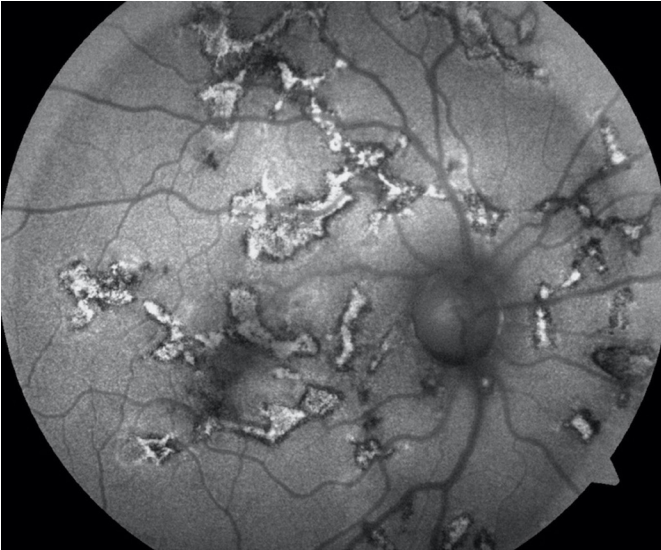
Resim 3B) Floresein anjiyografide erken fazlarda hipofloresan gösteren koroidit odakları



Resim 3C) Floresein anjiyografide geç fazlarda hiperfloresan gösteren koroidit lezyonları



Resim 3D) Fundus otofloresansda erken dönemde hiperotofloresan veren odakların



Resim 3E) Geç dönemde odakların etrafında hipootofloresan rim görülmekte.



Resim 3F) İlerleyen dönemde lezyonların daha hipootofloresan olmaya başladığı görülmekte.

dikkat edilmesi gereken önemli bir konu ATT ile başlangıçta meydana gelişebilecek paradoksal kötüleşmedir. Bu durum ölen basilden salgılanan proteinlere karşı olarak gelişen anormal bir immün yanıt olarak tarif edilmektedir ve özellikle TB- MSK tablosunda bildirilmektedir (Oküler Jarish-Herxheimer reaksiyonu).^[35] Bu durum hastalığın ilerlemesi olarak değerlendirilmemelidir. Tedavide sistemik kortikosteroidlerden faydalanılır. Oral prednizolon bir mg/kg/gün sıklıkla ATT tedavisi ile beraber başlanır. Lezyonlar FOF ile takip edilebilir. Hem FOF ile hem de klinik bulgular ile iyileşme görüldüğünde oral kortikosteroid dozu iki haftada bir beş mg/gün olmak üzere azaltılır. Lezyonlar tam olarak hipootofloresan olana kadar kortikosteroidler idame doz olarak devam edilmelidirler.^[31]

3.b) Retinal Vaskülit

TB retinal vaskülit, daha sık olarak venleri tutmaktadır nadiren arteriyal tutulumda görülür. Aktif vaskülitte, perivenöz kalın ekzudasyonlar şeklinde kılınmalar tipiktir. Sıklıkla, retinal hemorajiler, aktif veya iyileşmiş koroidit odakları ve orta dereceli vitritis bu tabloya eşlik eder. İzole vaskülit veya izole retinit görülmesi oldukça nadirdir. TB retinal vaskülit tıkalı karakterdedir. Retinal ven dal tıkanıklıkları, yaygın perfüze olmayan periferik kapiller alanlar, vitreus içi hemorajiler, traksiyonel retina dekolmanı, retinal veya optik disk neovaskülarizasyonu, neovasküler glomom gibi komplikasyonlar oluşabilir. İyileşmiş periflebitler, gliotik perivenöz kılınma ve anormal vasküler anastomozlar olarak görülür.^[24,36,37] Aktif vaskülit olan olgularda FA'da venlerde çok daha belirgin olmak üzere boyanma ve kaçaklar ve perfüze olmayan kapiller alanlar görülür. Retinal vaskülitte maküla ödemi de eşlik edebilir.^[38,39]

Eales hastalığı, genç erişkin erkek hastalarda görülen periflebit, perfüze olmayan kapiller alanlar, neovaskülarizasyon, tekrarlayan vitreus içi hemorajiler ve traksiyonel retina dekolmanı ile karakterize olan bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. TB'ye bağlı retinal vaskülit Eales hastalığına benzer bir klinik görünüme sahip olabilir. Farklı olarak Eales hastalığında, TB retinal vaskülitine eşlik eden intraoküler inflamasyon bulguları görülmemektedir. Eales hastalığının etyopatogenezi ile ilgili çeşitli mekanizmalar ileri sürülmektedir.^[40] Son dönemlerde TB proteinlerinin retinal venlerde oluşturduğu hücre kaynaklı immünolojik hasarın da Eales hastalığına yol açtığı bildirilmektedir. Eales hastalarının aköz, vitreus ve epiretinal membranında PZR ile M. tuberculosis DNA'sı saptanması bu savı desteklemektedir.^[41,42,43]

3.c) Optik Nöropati

TB'de görülen optik sinir tutulumu mikroorganizmanın koroid lezyonlarından veya hematogen yayılım yoluyla direkt invazyonu sonucu oluşabileceği gibi, organizmaya karşı gelişen aşırı duyarlılık sonucu da gelişebilir. Optik sinir tutulumu; optik nörit, retinobulber optik nörit, papillit, nöroretinit, papilödem, optik sinir tüberküli, optik atrofi, kompresif optik nöropati, ön iskemik optik nöropati olarak gözlenebilir.^[44] Davis ve ark. en sık papillit (%51.6), nöroretinit (%14,5) ve optik sinir tüberküli (%11,3) görüldüğünü bildirmektedir.^[44] TB optik nöropatisi olan olguların birçoğuna arka üveit veya panüveit eşlik etmektedir. Bununla beraber izole papillit ve nöroretinit olan olgularda TB mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu tip olgularda İSYA özellikle subklinik koroid tutulumunu gösterebilir. Santral sinir sistemi TB'si olan olgular; kranial sinir felçleri, bakış paralizileri, internükleer veya total oftalmopleji, papilödem veya bilateral optik atrofi gibi çeşitli bulgulara sahip olabilirler.^[25,45,46]

3.d) Endoftalmi ve Panoftalmi

Nadiren tüberküler enfeksiyon akut olarak başlayabilir. Korneal infiltrasyon ve hipopyonun eşlik edebildiği yoğun ön kamara reaksiyonu bulgularının olduğu, ciddi bir intraoküler inflamasyon görülebilir. Yoğun arka segment inflamasyonuna geniş subretinal abseler eşlik edebilir. Subretinal abseler vitreus boşluğuna boşalarak endoftalmiye, skleral tutulumu yol açarak olarak panoftalmiye sebep olabilirler. Panoftalmi skleral perforasyona kadar ilerleyebilir. Daha nadir görülen bu tablonun çocuklarda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülmesi daha olasıdır. [24,47]

Tüberküloz Üveiti Tanı:

1) M.TUBERCULOSIS varlığını mikrobiyolojik olarak gösteren testler

a. Aside Dirençli Boyama/sürüntü: Sekresyon, sıvı ve doku numunelerinde aside dirençli (TB basili) basilin doğrudan gösterilmesi ile tanı konulmaktadır. Yaygın olarak kullanılan bu tanı testinin, özellikle balgam gibi basiller yükün fazla olduğu örneklerde tanı değeri daha yüksektir. İntraoküler sıvılardan elde edilecek örneklerde basil yükü daha az olduğundan tanı değeri düşüktür. Bununla beraber endoftalmi gibi basil yükünün daha fazla olduğu bir klinik tabloda alınacak sürüntünün boyanarak incelenmesinin tanısal değeri daha yüksektir. Diğer bazı organizmalarında aside dirençli boyanma gösterebileceği için bu testin sensitivitesi düşüktür. [25]

b. Kültür: Türlerin ve ilaç duyarlılığının belirlenmesinde önemlidir. M. Tuberculosis enfeksiyonunda altın standarttır. [25] Ancak primer izolasyon ortalama 6 hafta gibi uzun bir süre sonra oluşmaktadır. İntraoküler sıvı örneklerinde basil sayısı düşük olacağından çok doğru sonuçlar elde edilememektedir.

c. Nükleik Asit Amplifikasyon Analizleri (NAAA): PZR) bir tür NAAA tekniği olup M.Tuberculosis DNA'sını çoğaltma özelliğine sahip tanısal bir testtir. Birçok yayında TB üveiti tanısında kullanıldığı bildirilmektedir. [48-54] PZR az miktarda örnekte çalışılabilmektedir dolayısıyla intraoküler sıvıların incelenmesinde oldukça avantajlıdır. PZR'nin spesifitesi oldukça yüksektir, sensitivitesi kültürden fazladır. Bununla beraber laboratuvar hataları sık olabilir ve çok tekrarlanabilir bir test değildir. [55] PZR teknikleri, IS6110,

MPB64 ve protein b gibi TB genlerini saptayarak TB tanısının konulmasını sağlar. Konvansiyonel PZR da yapılan modifikasyonlar bu tekniğin tanı değerini artırmaktadır. Nicel ve gerçek zaman PZR konvansiyonel PZR'nin modifikasyonu olup patojenin daha hızlı saptanmasını ve patojenin yükünün tespitini sağlar. [53] Yine nested PZR gibi daha kolay ve daha ucuz teknikler de bildirilmektedir. [56] Çok hedefli PZR ise eş zamanlı olarak bir çok genin amplifikasyonunu sağlayarak PZR sensitivitesini %77'e yükseltmiştir. [57] En son yayınlanan ortak oküler tüberküloz çalışması (COTS-1) 2004-2014 yılları arasında dünya genelinde 25 merkezde düzenlenmiş retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya TB üveiti tanısı almış 962 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 59 (%6,13) hastaya PZR analizi yapıldığı bildirilmiştir. Bu hastaların sadece 33'ü (%56) PZR pozitif olarak bulunmuş, 26'sında (%44) PZR negatiftir. Bu çalışmada en dikkat çeken bulgu PZR negatif olan hastaların %31'inde sistemik TB'nin pozitif olmasıdır. Bu sonuç PZR'nin TB üveitinde sensitivitesinin düşük olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaya dahil olan merkezlerdeki üveit uzmanlarının ATT tedavisi için karar verirken ağırlıklı olarak klinik bulguları, görüntüleme yöntemlerini, immünolojik testleri ve sistemik TB varlığını temel aldığı görülmüştür. Çalışmada ayrıca PZR'nin dünya genelinde yeterince kullanılmadığı daha kabul edilebilir ve güvenilir olması içinse tekniğinin geliştirilmesi gerektiği öne sürülmektedir. [58]

2) M.TUBERCULOSIS enfeksiyonunu immünolojik olarak gösteren testler

Bu testler tüberküloz basili ile latent enfeksiyonu gösterir, hastalığı göstermez.

a. Tüberkülin deri testi (TDT): Mantoux testi olarak da bilinir. M.Tuberculosis'in antijenik bileşenlerine karşı gelişen tip 4 gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunu ölçer. Hücrel bir yanıtır. TDT yapılan yere duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokin salarak o bölgede vazodilatasyon, ödem, fibrin ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına ve endürasyon oluşmasına yol açarlar. Reaksiyon 5-6 saat içinde başlayarak 48-72 saatte en fazla olur. Test yapılırken beş Tüberkülin ünitesi (TÜ) saflaştırılmış protein türevi içeren 0.1 ml doz (purified protein derivative=PPD) intradermal olarak verilir. TDT reaksiyonunun değerlendirilmesinde ülkemizde kullanılan kriterler Tablo-2'dedir. [59] Düşük maliyeti, yaygın olarak kullanılması ve hücrel immüniteyi göstermesi avantajı

Tablo 2. Ülkemizde TDT(tüberkülin deri testi) reaksiyonu değerlendirme kriterleri

BCG'lilerde	
0-5 mm*	negatif
6-14 mm*	BCG ve ya TDM (tüberküloz dışı mikobakteri) bağlı olabilir
15 mm ve üzeri	pozitif
BCG'sizlerde	
0-5 mm*	negatif
6-9 mm*	TDM bağlı olabilir
10 mm ve üzeri	pozitif
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde **5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.	
*Erişkin kişilerde bağışıklık yanıtın sönmesi söz konusu olabileceğinden TDT yanıtı BCG'lilerde 1-14, BCG'sizlerde 1-9 mm arası olan kişilere 1-4 hafta içinde test tekrarlanır; çıkan değer tabloya göre değerlendirilir. Booster etki olarak adlandırılan bu uygulama temaslı muayenesinde kullanılmaz.	
** Bağışıklığı baskılanmış kişiler; HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, yüksek doz kortikosteroid almış (2-4 hafta süreyle günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir) ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retiküloendotelial sistem malignitesi olanlardır.	

olmakla beraber, dezavantajları çeşitlidir. M. tuberculosis'e spesifik olmaması, latent TB'yi aktif formdan ayıramaması, Bacillus Calmette Guérin (verem aşısı, BCG) aşılınması ile pozitif olabilmesi ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda negatif olması bu dezavantajlar arasındadır.^[49]

b. İnterferon Gama Salınım Analizleri (İGSA): İGSA ile M. tuberculosis antijenlerine yanıt olarak ortaya çıkan interferon (IFN)-gama salınımı in vitro ölçülür ve M. tuberculosis bağışıklık yanıtı dolayısıyla kişinin enfekte olup olmadığı anlaşılır. Bu testlerde erken salınım antijenleri hedef -6 (early secretory antigenic target-6, ESAT-6) ve kültür filtrat protein-10 (culture filtrate protein-10, CFP-10) antijenleri kullanılır. Bu antijenler M. Tuberculosis'de mevcut olup BCG ve TB dışı mikobakterilerin çoğunda bulunmaz.^[60,61] Ticari olarak 2 tane İGSA mevcuttur. Bunlar:

1. QuantiFERON-TB GOLD testi (QFT): (Cellestis Limited, Carnegie, Victorai, Avusturalya) ESAT-6, CFP-10 ve son olarak eklenen TB 7.7 antijenleri ile enzimle bağlı immünosorbent testi (ELİSA) kullanılarak daha önce duyarlılık kazanmış T lenfositlerden salınan IFN-gama miktarı ölçülür.

2. T-SPOT.TB test (T-spot): (Oxford Immunotec, Oxford, UK). Bu testte ESAT-6 ve CFP-10 kullanılır ve enzimle -linked immunspot testi (ELİSPOT) kullanılarak IFN-gama miktarı ölçülür.^[62]

Özellikle aşı olmuş bireylerde latent enfeksiyon tespitinde BCG ile daha az çapraz reaksiyon veren İGSA, TDT'ye göre tercih edilmektedir. Ek olarak son yıllarla intraoküler TB tespitinde İGSA'nın daha spesifik olduğu bildirilmektedir.^[62,63,64] Güney Hindistan'da yapılmış bir çalışmada QFT-GOLD sensitivitesi ve spesifitesi intraoküler TB'de sırasıyla %82 ve %76 bulunmuştur.^[65] Yüksek endemiyeye sahip ülkelerde intraoküler TB tanısında TDT tercih edilebilirken özellikle düşük endemili ülkelerde hem TDT hem de T-Spot testi pozitif ise intraoküler TB olasılığının daha fazla olabileceği bildirilmektedir.^[66] T-spot ve QFT benzer testler olsa da İGSA'ları karşılaştıran çalışmalarda özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, beş yaşından küçük çocuklarda T-spot testinin daha sensitif olduğu bildirilmektedir.^[67] En son yapılan 2004-2014 yılları arasında dünya genelinde 25 merkezde düzenlenmiş retrospektif bir çalışmada (CTS-1) TB üveiti olan hastaların %87,8'inde TDT, %92,2'sinde T-spot ve % 89,2'sinde QFT-GOLD pozitif olarak bulunmuştur.^[19] İGSA'nın TDT negatif olan ve TB enfeksiyonu kuvvetle düşünülen bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi adayı kişilerde yapılması önerilir. İGSA'nın M. tuberculosis için daha spesifik olması, BCG tarafından etkilenmemesi ve değerlendirilmesinin daha objektif olmasına rağmen bazı sınırlılıkları da mevcuttur. Maliyeti daha yüksek olan bu testler aktif ve latent enfeksiyonu ayırt etmez. Yakın zamanda yapılmış olan TDT testine bağlı hatırlatma fenomeni yolu ile İGSA pozitifliği artabilir.

3) Akciğer Grafisi ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Oküler TB, akciğer TB olmaksızın da görülebilmektedir. Bununla beraber radyolojide görülen aktif/sekel bulgular tanı konusunda yol göstericidir. Akciğer TB'de daima radyolojik bulgu mevcuttur. İstisna olarak bağışıklığı baskılanmış (HIV pozitif gibi) bireylerde radyoloji normal olabilir. Primer TB'de hilus ve mediassten lenf bezi büyümesi, ateletazi, konsolidasyon, plörezi ve milier tutulum görülür. Kavite oluşumu nadirdir. Reaktivasyon TB'de ise üst zonlarda infiltrasyon, kavite ve fibrozis görülebilir. Üst lop apikal, posterior ve alt lop apikal segment en sık tutulur. Bağışıklığın baskılandığı durumlarda atipik tutulumlar olabilir. Kalsifiye lenf

nodu ve pulmoner nodüller inaktif hastalığı göstermektedir. Şüpheli ve gerekli olgularda radiografiye göre daha sensitif olduğu için BT istenebilir.^[24,68]

İntraoküler Tüberküloz için Tanısal Kriterler:

İntraoküler TB tanısı için gold standard bir laboratuvar testi olmaması ve çok çeşitli klinik bulgularının olması nedeniyle bir takım tanı kriterleri geliştirilmiştir.^[69,70]

1. Klinik Bulgular: ön kamarada veya vitreusta hücreye eşlik eden

a. Geniş arka sineşi

b. Retinal perivaskülit (Aktif koroidit/koroidit skarı eşlik edebilir veya etmeyebilir)

c. Multifokal serpijinöz koroidit

d. Koroidal granülom (tek veya çok odaklı)

e. Optik disk granülom

f. Optik nöropati

2. Oküler araştırmalar:

a. Mikroskop ile aside dirençli basilin gösterilmesi veya oküler sıvıda M. Tuberculosis kültürü

b. M. Tuberculosis genomunun IS 6110 veya diğer sekanslarında oküler sıvıda PZR ile ortaya konması

3. Sistemik değerlendirme

a. Pozitif TDT

b. Akciğer grafisinde iyileşmiş veya aktif tüberküler lezyon

c. Doğrulanmış extrapulmoner TB (mikroskopi veya M. Tuberculosis kültürü ile tespit edilmiş)

4. Diğer üveit antitelerinin ekarte edilmesi

5. Terapötik Test

4-6 haftalık bir süreçte ATT tedavisine verilen pozitif yanıt

Bu kriterlere göre klinik bulgular ile beraber 2 Numaralı kriterlerden biri varsa doğrulanmış intraoküler TB olarak kabul edilmektedir. Diğer yandan klinik bulgulara ilave olarak 3 nolu kriterlerden biri veya 5 nolu kriter ile beraber 4 nolu kriter varsa olası intraoküler TB olarak kabul edilmektedir.

Bu tanı kriterlerinin dışında son dönemde intraoküler TB ayrıca yukarıda bahsettiğimiz tanı yöntemleri ve klinik bulgulara göre de sınıflandırılmaktadır.^[70]

Doğrulanmış IOTB (hem 1 hem 2):

1. İntraoküler TB düşündüren en az bir klinik bulgu

2. M. Tuberculosis'in oküler sıvı veya dokularda mikrobiyolojik tespiti

Muhtemel IOTB (1,2 ve 3 beraber)

1. IOTB düşündüren en az bir klinik bulgu (diğer etyolojiler dışlanmış olmalı)

2. Akciğer grafisinde M. Tuberculosis enfeksiyonu ile uyumlu bulgu veya extraoküler TB'nin klinik kanıtı veya balgam veya ekstraoküler dokularda M.Tuberculosis'in mikrobiyolojik tespiti

3. Aşağıdakilerden en az biri

a) Dökümente edilmiş TB teması (son 24 ay içinde, ev ahalisinden veya yakın temasta olan kişilerden M. Tuberculosis bulaşı)

b) TB enfeksiyonunun immünolojik kanıtı

Olası IOTB (1,2,3 beraber veya 1 ve 4)

1. IOTB düşündüren en az bir klinik bulgu (diğer etyolojiler dışlanmış olmalı)

2. TB enfeksiyonu ile uyumsuz Akciğer grafisi ve ekstratraoküler TB bulgusunun olmaması

3. Aşağıdakilerden en az biri

a) Dökümente edilmiş TB teması (son 24 ay içinde ev ahalisinden veya yakın temasta olan kişilerden M. Tuberculosis bulaşı)

b) TB enfeksiyonunun immünolojik kanıtı

4. Akciğer grafisinde M. Tuberculosis enfeksiyonu ile uyumlu bulgu veya ekstratraoküler TB'nin klinik kanıtı olması ama 3. Numaradaki bulguların hiçbirinin olmaması.

Tüberküloz Üveiti Tedavi:

1. İntraoküler TB için Anti Tüberküloz Tedavisi (ATT)

Oküler TB'de kullanılan ATT tedavi protokolleri pulmoner veya extrapulmoner TB'deki protokolle benzerdir. CDC (hastalık kontrol ve önlenmesi merkezi, Centers for Disease Control and Prevention) dört ilaç (izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid) ile tedavinin 2 ay süre ile kullanımı ve sonrasında ikili (izoniazid ve rifampisin) ile 4-7 aylık tedavi verilmesini önermektedir.^[71] Oküler TB tedavisinin süresi hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Yüzelli doğrulanmış veya olası oküler TB hastasının dahil edildiği bir çalışmada dörtlü ATT'nin 6-15 ay kullanımı ile hastaların %95'inde intraoküler inflamasyonun gerilediği bildirilmiştir. Bu çalışmada 2-3 ay izoniazid rifampisin, etambutol, pirazinamid kullanımı sonrası izoniazid ve rifampisin ile 9-12 ay tedaviye devam edilmiştir. Tedaviye yanıt 4-6 hafta içinde ortaya çıkmıştır.^[25] CDC, ATT'ye yanıtın yavaş olduğu bildirilen lokalizasyonlarda uzamış ATT önermektedir.^[71] Son dönemde yapılan 175 olası oküler TB hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada intermediyer üveiti, panüveiti olan ve immünsüpresif tedavi alan hastalarda daha fazla tedavi başarısızlığı görülmüştür. Aynı çalışmada dokuz aydan fazla ATT alan hastalarda tedavi başarısızlığının, dokuz aydan daha az tedavi alan hastalara göre daha az olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada tedavi başarısızlığı oral kortikosteroid dozunu 10 mg/gün altına düşürememe, topikal steroid sıklığını günde 2 damladan aza düşürememe, oral immünsüpresif ajanları keseme veya tedavinin ilk 6 ayında inflamasyonun devam etmesi veya nüks etmesi olarak belirlenmiştir.^[72]

2. Eş zamanlı kortikosteroid veya immünsüpresif ajanların tedavie eklenmesi

ATT tedavisi ile birlikte ölen basilden salgılanan proteinlere karşı olarak gelişen anormal immün yanıtı bağlı olarak hastanın durumunda paradoksik bir kötüleşme görülebilir. (Oküler Jarrish-Herxheimer reaksiyonu). Dörtlü ATT ile birlikte tedaviye eklenen sistemik kortikosteroid tedavisinin, gecikmiş aşırı duyarlılık yanıtın yol açtığı oküler doku hasarını azalttığı gösterilmiştir.^[35,73] Ancak ATT vermeksizin kortikosteroid verilen hastalarda panofthalmi, latent enfeksiyonun aktivasyonu veya sistemik TB enfeksiyonunda alevlenme görülebilir.^[74]

3. TDT pozitifliği mevcut üveit hastalarında immünsüpresif ilaç kullanımı

TB dışında üveiti olan hastalarda inflamasyon kontrolü için anti-TNF'in dahil olabileceği kortikosteroid/immünsüpresif tedavi gerekmektedir. Bu hastalarda latent enfeksiyonun aktivasyonu söz konusu olabilmektedir. Özellikle anti-TNF tedavisi başlanacak üveit hastalarına TDT testi uygulanmalıdır. TDT'yi pozitif olan latent TB enfeksiyonu saptanan ve anti-TNF tedavi alacak üveit hastalarına

1. İzoniazid 300 mg/gün dokuz ay süre ile

2. Günlük kullanımı mümkün değil ise 15 mg/kg izoniazid haftada iki kez

3. İzoniazid kullanımı mümkün değil ise günlük rifampisin dört ay süre ile

4. İki aylık tedavi süresi sınırı olan hastalarda günlük rifampisin ve pirazinamid 2 ay süre ile kullanılmalıdır.^[25]

Tüm hastalara yaş göz önünde bulundurulmaksızın, beş tüberkülin ünitesi TDT uygulandığında saptanan sonuç >10 mm veya HIV pozitif bir hastada TDT > beş mm ise TB ile enfekte bir hasta ile yakın teması varsa veya akciğer grafisinde eski TB bulgusu mevcutsa tedavi başlanmalıdır.

Yapılan çalışmalarda Afrika kökenli hastalarda, kadınlarda, uzun süreli üveiti olan hastalarda, gecikmiş üveit tanısı olan olgularda (>500 gün), intermediyer, arka veya panüveiti olan olgularda, ATT tedavisinden önce veya sonrası kortikosteroid alan hastalarda daha sık nüks ve düşük görme keskinliği bildirilmektedir.^[72,75]

ATT terapisinin yan etkileri

1. Non spesifik semptomlar

2. Döküntüler

3. Yorgunluk

4. Azalmış libido

5. Pirazinamid ve izoniazide bağlı hepatoksisite

6. Optik nörit- etambutole bağlı. Her ne kadar doz ve süre bağımlı olsa da özellikle böbrek yetmezliği ve 15/mg/kg üzerinde doz alan hastalarda dikkat etmek gerekmektedir. Görme keskinliği, renkli görme ve görme alanı tedavi öncesi ve süresince değerlendirilmelidir. Ayrıca hasta görsel semptomlar konusunda uyarılmalıdır. Oküler yan etki tespit edildiğinde tedavi hemen sonlandırılmalıdır. Bir-iki hafta içinde görme artışı olmayan hastalarda 10-28 hafta süre ile parenteral 40 mg/gün hidrokisikobalamin başlanmalıdır.

7. Nörotoksisite, izoniazid ile görülebilir. Periferik nörit, insomni, üriner retansiyona sebep olabilir. Bu yan etkiler piridoksin replasmanı ile azaltılmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon olan TB enfeksiyonu oküler dokuları tutabilmektedir. Özellikle şüpheli olgularda mutlaka intraoküler inflamasyon sebepleri arasında ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. İntraoküler tutulum için belirlenmiş standardize tanı kriterleri olmasa da şüpheli klinik bulgular varlığında kullanılan immünolojik ve mikrobiyolojik testler, sistemik ve oküler görüntüleme yöntemleri ile oluşturulan yeni sınıflandırmalar ve yaklaşımlar biz göz hekimlerinin işini oldukça kolaylaştırmakta; erken tanı ve tedavi olanağı sağlamaktadır. Tedavide uzun süreli dörtlü ATT ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Recomm Rep*. 1997;46:40–41.
- Thayil SM, Albini TA, Nazari H, Moshfeghi AA, Parel JM, Rao NA, Karakousis PC. Local ischemia and increased expression of vascular endothelial growth factor following ocular dissemination of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One* 2011;6(12):e28383
- Rao NA, Saraswathy S, Smith RE. Tuberculous uveitis: distribution of *Mycobacterium tuberculosis* in the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1777–1779
- Biswas J, Badrinath SS. Ocular morbidity in patients with active systemic tuberculosis. *Int Ophthalmol*. 1995–1996;19(5):293–298.
- Sanghvi C, Bell C, Woodhead M, Hardy C, Jones N. Presumed tuberculous uveitis: diagnosis, management and outcome. *Eye (Lond)*. 2011;25(4):475–480.
- Manousaridis K, Ong E, Stenton C, Gupta R, Browning AC, Pandit R. Clinical presentation, treatment, and outcomes in presumed intraocular tuberculosis: experience from Newcastle upon Tyne, UK. *Eye (Lond)*. 2013;27(4):480–6.
- Babu RB, Sudharshan S, Kumarasamy N, Therese L, Biswas J. Ocular tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3): 413–7.
- Maitre-Jan A. *Trate des maladies des yeux*. Troyes, 1711, p 456. In: Duke-Elder S, editor. *System of ophthalmology: diseases of the uveal tract*, vol. 9. St.Louis: CV Mosby; 1966. p. 248.
- Tabbara KF. Ocular tuberculosis: anterior segment. *Int Ophthalmol Clin*. 2005; 45:57–69.
- Gupta V, Shoughy SS, Mahajan S, Khairallah M, Rosenbaum JT, Curi A et al. Clinics of Ocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(1):14–24
- Amin RM, Goweida M, Bedda A, Kamel A, Radwan A. Clinical patterns and causes of intraocular inflammation in a uveitis patient cohort from Egypt. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016; 26:1–9
- Kianersi F, Mohammadi Z, Ghanbari H, Ghoreyshi SM, Karimzadeh H, Soheilian M. Clinical patterns of uveitis in an Iranian tertiary eye-care center. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015; 23(4):278–282
- Al Dhahri H, Al Rubaie K, Hemachandran S, Mousa A, Gikandi PW, Al-Mezaine HS et al. Patterns of uveitis in a university-based tertiary referral center in Riyadh, Saudi Arabia. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(4):311–319
- Llorenç Belle s V, Ada n Civera A, Espinosa Garriga G, Cervera RS, Gonzalez JM, Peglerin CL et al. Uveitis diagnosis characterization at a referral centre in the area of Barcelona, Spain. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(7):277–282
- Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, Okada AA. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003;11(4):277–286
- Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(3):173–183
- Singh R, Gupta V, Gupta A. Pattern of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian J Ophthalmol*. 2004;52(2):121–125
- Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu F, Tugal-Tutkun I; BUST Study Group. Demographic and Clinical Characteristics of Uveitis in Turkey: The First National Registry Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 26(1):17–26.
- Agrawal R, Gunasekaran DV, Grant R, Agarwal A, Kon OM, Nguyen QD, Pavesio C, Gupta V; Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)–1 Study Group. Clinical Features and Outcomes of Patients With Tubercular Uveitis Treated With Antitubercular Therapy in the Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)–1. *JAMA Ophthalmol*. 2017 ;135(12):1318–1327.
- Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bambery P. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(4):562–570.
- Tabbara KF. Ocular tuberculosis: anterior segment. *Int Ophthalmol Clin*. 2005; 45(2):57–69.
- Velu J, Agarwal S, Gupta V, Sharma K, Sharma A, Gupta A. Hypopyon uveitis—a rare presentation of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013; 21(3):251–253.
- Rathinam SR, Rao NA. Tuberculous intraocular infection presenting with pigmented hypopyon: a clinicopathological case report. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(5):21–2.
- Kumar A, Chawla R, Ravani R, Tripathy K. Tubercular Uveitis. Kumar A, Chawla R, Sharma E (eds) *Ocular Tuberculosis*. Singh AD (series ed) *Essentials in Ophthalmology Cham*, Springer International Publishing AG 2017;51–61
- Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis— an update. *Surv Ophthalmol*. 2007 ;52(6):561–87.
- Babu K, Bhat SS. Unilateral snow banking in tuberculosis- related intermediate uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014;10(1):4.
- Onal S, Tugal-Tutkun I. Oküler Tüberküloz II: Tanı ve Tedavi. *Türk J Ophthalmol*. 2011; 41:182–190
- Salman A, Parmar P, Rajamohan M, Vanila CG, Thomas PA, Jesudasan CA. Optical coherence tomography in choroidal tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):170–172.
- Bansal R, Beke N, Sharma A, Gupta A. Intravitreal bevacizumab as an adjunct in the management of a vascular choroidal granuloma. *BMJ Case Rep*. 2013;6:2013
- Babu K, Murthy PR, Murthy KR. Intravitreal bevacizumab as an adjunct in a patient with presumed vascularised choroidal tubercular granuloma. *Eye*. 2010;24(2):397–399
- Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Sharma A, Bambery P. Tubercular serpiginous-like choroiditis presenting as multifocal serpiginoid choroiditis. *Ophthalmology*. 2012 ;119(11):2334–42.
- Vasconcelos-Santos DV, Rao PK, Davies JB, et al. Clinical features of tuberculous serpiginous-like choroiditis in contrast to classic serpiginous choroiditis. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(7):853–858.
- Aggarwal K, Mulkutkar S, Mahajan S, Singh R, Sharma A, Bansal R et al. Role of ultra-wide field imaging in the Management of Tubercular Posterior Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(6):1–6.
- Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A. Fundus autofluorescence in serpiginouslike choroiditis. *Retina*. 2012; 32(4):814–25.
- Gupta V, Bansal R, Gupta A. Continuous progression of tubercular serpiginous-like choroiditis after initiating antituberculosis treatment. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(5):857–63.
- Gupta A, Gupta V, Arora S. PCR-positive tubercular retinal vasculitis: clinical characteristics and management. *Retina*. 2001;21(5):435–444.
- O’Hearn TM, Fawzi A, Esmaili D, Javaheri M, Rao NA, Lim JI. Presumed ocular tuberculosis presenting as a branch retinal vein occlusion in the absence of retinal vasculitis or uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(7):981–982.
- Oray M, Onal S, Uludag G, Akbay AK, Tugal-Tutkun I. Interferon Alpha for the Treatment of Cystoid Macular Edema Associated with Presumed Ocular Tuberculosis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017; 33(4):304–312.
- Torres RM, Calonge M. Macular edema as the only ocular finding of tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(6):1048–1049.
- Biswas J, Sharma T, Gopal L, Madhavan HN, Sulochana KN, Ramakrishnan S. Eales disease—an update. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(3):197–214.
- Biswas JI, Ravi RK, Naryanasamy A, Kullandai LT, Madhavan HN. Eales’ disease— current concepts in diagnosis and management. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013; 3(1):11.
- Singh R, Toor P, Parchand S. Quantitative polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* in so- called Eales’ disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(3):153–157.
- Madhavan HN, Therese KL, Gunisha P. Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in epiretinal membrane in Eales’ disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):822–825.
- Davis EJ, Rathinam SR, Okada AA, Tow SL, Petrushkin H, Graham EM. Clinical spectrum of tuberculous optic neuropathy. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012;2(4):183–9
- Saxena R, Menon V, Sinha A, Sharma P, Kumar DA, Sethi H. Pontine tuberculoma presenting with horizontal gaze palsy. *J Neuroophthalmol*. 2006;26(4):276–8.
- Amitava AK, Alarm S, Hussain R. Neuro-ophthalmic features in pediatric tubercular meningoencephalitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001;38(4):229–234.
- Raina UK, Tuli D, Arora R, Mehta DK, Taneja M. Tubercular endophthalmitis simulating retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(6):843–5.
- Biswas J, Kazi MS, Agarwal VA, Alam MS, Therese KL. Polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* DNA detection from ocular fluids in patients with various types of choroiditis in a referral eye center in India. *Indian J Ophthalmol*. 2016; 64(12):904–907.
- Guleria R, Nongpiur VN. Laboratory and Radiological Investigations in the Diagnosis of Ocular Tuberculosis. Kumar A, Chawla R, Sharma E (eds) *Ocular Tuberculosis*. Singh AD (series ed) *Essentials in Ophthalmology Cham*, Springer International Publishing AG 2017;29–33
- Bhuihar SS, Biswas J. Nested PCR-positive tubercular ampiginous choroiditis: a case report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(4):303–305.
- Mohan N, Balne PK, Panda KG, Sharma S, Basu S. Polymerase chain

reaction evaluation of infectious multifocal serpiginoid choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22(5):384–390.

52. Gupta A, Gupta V, Arora S, Dogra MR, Bamberg P. PCR- positive tubercular retinal vasculitis: clinical characteristics and management. *Retina.* 2001;21(5):435–444.

53. Sharma P, Bansal R, Gupta V, Gupta A. Diagnosis of tubercular uveitis by quantitative polymerase chain reaction. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2010;1(1):23–27.

54. Kataria P, Kumar A, Bansal R, Sharma A, Gupta V, Gupta A, et al. devR PCR for the diagnosis of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(1):47–52.

55. Van Gelder RN. Koch's postulates and the polymerase chain reaction. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;10(4):235–238.

56. Bhuihar SS, Biswas J. Nested PCR-positive tubercular ampiginous choro- iditis: a case report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012; 20(4):303–305.

57. Sharma K, Gupta V, Bansal R, Sharma A, Sharma M, Gupta A. Novel multi-targeted polymerase chain reaction for diagnosis of presumed tubercular uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013;3(1):25.

58. Agarwal A, Agrawal R, Gunasekaran DV, Raje D, Gupta B, Aggarwal K, et al. The Collaborative Ocular Tuberculosis Study (COTS)-1 Report 3: Polyme- rase Chain Reaction in the Diagnosis and Management of Tubercular Uveitis: Global Trends. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017; 20:1-9

59. Akdağ R. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Reh- beri; 2011. p 113-117

60. Ang M, Wong W, Ngan CC, Chee SP. Interferon- gamma release as- say as a diagnostic test for tuberculosis-associated uveitis. *Eye (Lond).* 2012; 26(5):658–65.

61. Dillon DC, Alderson MR, Day CH, Bement T, Campos-Neto A, Skeiky YA, et al. Molecular and immunological characterization of Mycobacterium tuberculosis CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in Mycobacterium bovis BCG. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(9):3285–90.

62. Albin TA, Karakousis PC, Rao NA. Interferon- gamma release assays in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):486–8.

63. Ang M, Htoon HM, Chee SP. Diagnosis of tuberculous uveitis: cli- nical application of an interferon-gamma release assay. *Ophthalmology.*

2009;116(7):1391–1396.

64. Sudarshan S, Gansh SK, Balu G, Mahalakshmi B, Therese LK, Madhavan HN, et al. Utility of QuantiFERON-TB Gold test in diagnosis and management of suspected tubercular uveitis in India. *Int Ophthalmol.* 2012;32(3):217–223.

65. Babu K, Satish V, Satish S, Subbakrishna DK, Abraham MP, Murthy KR. Utility of QuantiFERON TB gold test in a south Indian patient population of ocular inflammation. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57(6): 427–430.

66. Ang M, Wong WL, Li X, Chee SP. Interferon gama release assay for the diagnosis of uveitis associated with tuberculosis: a Bayesian evaluation in the absence of a gold standard. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(8):1062–1067.

67. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, Meccug- ni B, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. *Lancet.* 2006; 367(9519):1328–34.

68. Akdağ R. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Reh- beri; 2011. p7-8

69. Gupta A, Gupta V. Tubercular posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005; 45(2):71–88.

70. Gupta A, Sharma A, Bansal R, Sharma K. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; 23(1):7-13

71. Centers for Disease Control: Treatment of Tuberculosis American Tho- racic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52:RR1, 2003

72. Agrawal R, Gupta B, Gonzalez-Lopez JJ, Rahman F, Phatak S, Triantafyl- lopoulou I, et al. The role of anti-tubercular therapy in patients with presumed ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015; 23(1):40-6

73. Özdal PÇ, Tekin K, Özateş S. Oküler Tüberkülozun tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Olgu Serisi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Retina- Vitreus.* 2016;24(2):99-108

74. Rosen PH, Spalton DJ, Graham EM: Intraocular tuberculosis. *Eye.* 1990;4(3):486--92,

75. Patel SS, Saraiya NV, Tessler HH, Goldstein DA. Mycobacterial ocular inflammation: delay in diagnosis and other factors impacting morbidity. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(6):752–758.



Doç. Dr. Esra KARDEŞ

1979 yılında İstanbul'da doğdum. 1996 yılında Kadıköy Anadolu Lisesi'ni bitirdikten sonra 2002 yılında İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2002-2008 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasımı tamamladım. 2009 yılında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde Uzman Dr. Olarak çalışmaya başladım. 2017 yılında EBO diplomasını aldım ve yine aynı yıl Doçent oldum. Uvea Hastalıkları ve glokom konusunda çalışmalarımı sürdürmekteyim. Halen Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görevime devam etmekteyim.