

Oküler Tüberküloz I: Epidemiyoloji, Patogenez ve Klinik Özellikler

Ocular Tuberculosis I: Epidemiology, Pathogenesis and Clinical Features

Sumru Önal, İlknur Tuğal-Tutkun*

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Dünya Sağlık Örgütü tüberküloz (TB) enfeksiyonunu morbidite ve mortalitenin en sık nedeni olması sebebi ile global bir acil olarak ilan etmiştir. TB aside dayanıklı bir basil olan *Mycobacterium tuberculosis*'in yol açtığı bir enfeksiyon olup genellikle akciğer dokusunu etkiler [pulmoner TB (PTB)]. Ancak vücudun diğer organ ve sistemlerinde de hastalığa yol açabilmektedir [Ekstrapulmoner TB (EPTB)]. PTB olan hastaların %1,4'ünde oküler bulguların gelişeceği tahmin edilmektedir, buna karşın oküler TB olan hastaların çoğunda PTB saptanamamaktadır. Oküler mikobakterium tüberkülozis enfeksiyonu PTB veya EPTB'nin hematogen yayılımının sonucudur. Semptomatik hastalık birincil enfeksiyondan ziyade genellikle oküler dokuda canlılığını sürdürmüş olan sessiz lezyonların reaktivasyonu yolu ile gerçekleşir. Ayrıca immün-aracılıklı oküler TB uzak bir odakta (örneğin akciğer) yer alan mikobakterium tüberkülozis antijenlerine karşı aşırı duyarlılık nedeni ile meydana gelebilir. Bu aşırı duyarlılık bakteri gözde bulunmadığı halde inflamasyon ile neticelenir. TB'a bağlı intraoküler inflamasyon (üveit) prezentasyonları içinde en sık olarak gözlenen arka üveit olup bunu sırası ile ön üveit, panüveit ve intermediyer üveit takip etmektedir. İntraoküler TB tanısı için standardize edilmiş tanısal kriterlerin olmaması nedeni ile tanı ve tedavi konusunda zorluklar bulunmaktadır. Son dönemlerde saflaştırılmış protein türevi (PPD) deri testi, interferon gama salınım analizleri, toraksın bilgisayarlı tomografisi ve polimeraz zincir reaksiyonu ile ilgili yapılmış çalışmalar oküler TB tanısının konulmasında yeni yaklaşımların doğmasına neden olmuştur. Bu derleme serisi, güncel literatür ışığında klinik özellikler, tanısal yaklaşımlar, tanısal kriterler ve tedavi üzerinde yoğunlaşmaktadır. (*Türk J Ophthalmol 2011; 41: 171-81*)

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, göz tutulumu, üveit, tanı, tedavi

Summary

The World Health Organization has declared tuberculosis (TB) to be a global emergency, as it remains the most common single cause of morbidity and mortality worldwide. TB is caused by the acid-fast bacillus *Mycobacterium tuberculosis* and primarily affects the lungs [pulmonary TB (PTB)]. It can also affect any other part of the body [extrapulmonary TB (EPTB)]. It is estimated that 1.4% of patients with PTB will eventually develop ocular disease; however, in the majority of cases of ocular TB, PTB may not be documented. Ocular TB infection is usually a result of hematogenous spread during PTB or EPTB. Symptomatic disease most commonly develops after reactivation of dormant foci in the ocular tissue rather than being the manifestation of the initial infection. Immune-mediated ocular TB can occur due to hypersensitivity to *M. tuberculosis* antigens from a distant focus (such as lungs), despite the absence of the bacterium in the eye. The most common clinical presentation of intraocular inflammation (uveitis) due to TB appears to be posterior uveitis, followed by anterior uveitis, panuveitis and intermediate uveitis. The absence of uniform diagnostic criteria for intraocular TB has led to confusion regarding its diagnosis and management. Recent studies on the clinical importance of purified protein derivative (PPD) skin test, interferon-gamma release assays, chest computed tomography and polymerase chain reaction have provided a new approach to diagnosing ocular TB. This review series focuses on the clinical features, diagnostic techniques, diagnostic criteria, and treatment modalities in the light of recent literature. (*Türk J Ophthalmol 2011; 41: 171-81*)

Key Words: Tuberculosis, ocular involvement, uveitis, diagnosis, treatment

Giriş

Tüberküloz (TB) aside dayanıklı bir basil olan *Mycobacterium tuberculosis*'in yol açtığı bir enfeksiyon olup patolojik olarak granülom oluşumu ile karakterize bir hastalıktır.¹ TB genellikle akciğer dokusunu etkiler [pulmoner TB (PTB)]. Ancak vücudun diğer organ ve sistemlerinde de hastalığa yol açabilmektedir [Ekstrapulmoner TB (EPTB)]. EPTB gastrointestinal, genitouriner, kardiovasküler sistem ve cilt, santral sinir sistemi ve gözde tutulumu yol açar. EPTB klinik olarak aşikar PTB ile birlikte gözlenebileceği gibi klinik veya laboratuvar olarak pulmoner tutulum olmaksızın, izole olarak da gözlenebilir.

Dünya Sağlık Örgütü ("World Health Organization", WHO) tüberküloz enfeksiyonunu, yılda yaklaşık 3 milyon ölüme yol açan morbidite ve mortalitenin tek başına en sık nedeni olması sebebi ile global bir acil olarak ilan etmiştir.²⁻⁴ TB'un dünya genelindeki yıllık insidansı 8,7 milyon olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda immun yetmezliği olan bireylerde EPTB oranında artış bildirilmektedir. AIDS ve TB olan hastaların %50'sinden fazlasında ekstrapulmoner tutulum gözlenmektedir. Bu nedenle oküler TB, intraoküler inflamasyonun önemli bir nedeni olarak ortaya çıkmaktadır.⁵

Tüberküloz ve Oküler Tüberkülozun Epidemiyolojisi

Yaklaşık olarak 2 milyar kişi yani dünya nüfusunun üçte biri *M. tuberculosis* ile enfekte olup bu bireylerin %10'unun hayatları içinde bir dönemde hastalık geliştirecekleri öngörülmektedir.⁶ TB'un coğrafi dağılımı önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Total TB kitlesinin %80'inin 22 ülkede (Hindistan, Çin, Endonezya, Bangladeş, Pakistan, Nijerya, Filipinler, Güney Afrika, Rus Federasyonu, Etiyopya, Vietnam, Kongo Demokratik Cumhuriyeti, Brezilya, Tanzanya, Kenya, Tayland, Myanmar, Afganistan, Uganda, Peru, Zimbabve ve Kamboçya) bulunduğu bilinmektedir.^{4,7}

2000 yılında WHO 3,7 milyon TB vakası bildirmiştir. Bu hastaların %20'si Afrika, %6'sı Amerika kıtasından, %4'ü Akdeniz ülkelerinden, %10'u Avrupa, %38'i Güney Asya ve %22'si batı Pasifik'den bildirilmiştir.^{3,4,6} Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi gelişmiş ülkelerde, Hastalık Kontrol ve Önlenmesi Merkezi ("Centers for Disease Control and Prevention", CDC) tarafından 2004 yılında gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmada 14,511 doğrulanmış TB (4.9 olgu: 100,000 popülasyon) vakası saptanmıştır.² Tanısı doğrulanmış hastaların %50'sinden fazlası ABD-dışında doğmuş olan göçmenlerden oluşmaktadır.

Asyalılar, Afrikalı Amerikalılar ve İspanyol ırkından olanlarda TB oranında beyaz ırka göre sırası ile 20, 8,3 ve 7,5 kat artış saptanmıştır.² Yine 2002 yılı öncesi ve sonrası TB hastalık hızı oranının ABD-dışında doğumlu göçmenlerde artış gösterdiği saptanmıştır. Bu veriye dayanarak sebebi çok faktörlü olabilecek TB için ırk farklılığının devam etmekte olduğu sonucuna ulaşılmıştır. İlaç ve alkol kullanımı, hapis olma durumu, düşük sosyokültürel durum, sağlık durumundaki genel etnik farklılıklar, sağlık hizmetine ulaşmada farklılıklar, eşit olmayan tedavi olanakları ve sağlık hizmetine ulaşmadaki yapısal bozukluklar, hastalığın dağılımındaki eşitsizliği açıklayabilecek faktörler olarak kabul edilmektedir.⁸ ABD'de EPTB özellikle çocuk, kadın, Asyalı, yerli Amerikalı, Afrikalı Amerikalı ve ABD-dışı doğumlularda gözlenmektedir. Yine 1993-2003 yılları arasında ABD'de tüberküloz insidansında %44 oranında çok ciddi bir azalma gözlenmiştir.^{2,7,9} Yıllar içinde PTB'da azalma olmasına rağmen aynı dönemde EPTB'da azalma oranı yılda %1'den daha düşük olmuştur.¹⁰

Human İmmunodeficiency Virus (HIV) epidemisinin TB enfeksiyonunun global epidemiyolojisine çok önemli katkısı olmuştur. TB enfeksiyonunun HIV ile enfekte bireyler tarafından kolaylıkla alınabileceği ve yayılabileceği bilinmektedir.¹¹ Gelişen ülkelerde kötü hijyen, sanitasyon noksanlığı, fakirlik ve ilaç rezistansı sebebi ile HIV ile enfekte olmuş bireylerde en sık gözlenen fırsatçı enfeksiyon TB enfeksiyonudur.⁶

Türkiye'de 20. yüzyılın başında ciddi bir TB epidemisi yaşanmıştır ve TB ölümleri bütün ölüm nedenleri içinde birinci sırada gösterilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde 1945 yılında TB ölümleri yüz binde 262 ve 1950 yılında yüz binde 204 olarak saptanmıştır. TB insidansı Avrupa ülkelerinin çoğunda yüz binde 20'den az olarak gösterilirken Hindistan, Bangladeş, Çin gibi ülkelerde yüz binde 100'ün üstünde ve hatta yüz binde 200 civarındadır. Ül-

Tablo 1. İntraoküler tüberkülozun klinik prezentasyonları

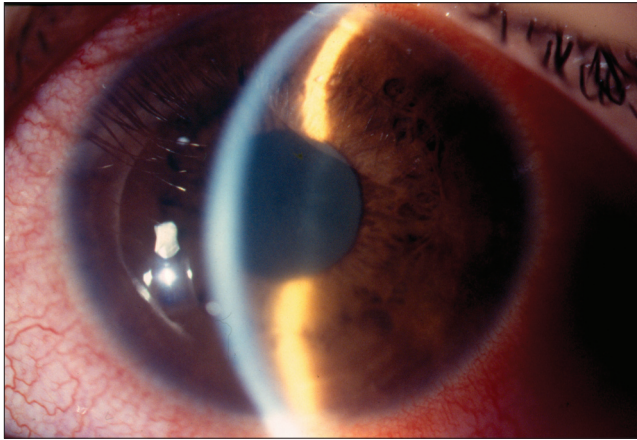
Tutulum	Özellikleri
1. Ön üveit	Granülatöz, nongranülatöz, iris nodülleri, siliyer cisim tüberküli
2. İntermediyer üveit	Pars plana ve periferik üveada organize eksudalar ile birlikte granülatöz, nongranülatöz
3. Arka üveit ve panüveit	Koroidal tüberküloz, koroidde tüberküller, subretinal abse, serpijinöz benzeri koroidit
4. Retinit ve retinal vaskülit*	
5. Nöroretinit ve optik nöropati	
6. Endoftalmi ve panoftalmi	

Eales hastalığı bazı yazarlar tarafından TB enfeksiyonu/aşırı duyarlılık yanıtı olarak kabul edilmektedir

kemizdeki TB hastalık insidansı 2000 yılında Verem Savaş Dispanserlerine kayıtlı hastalara göre hesaplandığında yüz binde 27 olarak gözükmektedir. WHO'nun 1999 raporunda yer alan bilgiye göre Türkiye'de TB insidansı yüz binde 33,1 olarak verilmektedir. Yine WHO'nun 2002 raporuna göre Türkiye'de TB insidansı yüz binde 27 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde TB ile enfekte olmuş nüfus oranının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu konu ile ilgili olarak 1953-1959 yılları ve 1980-1982 yıllarını kapsayan iki döneme ilişkin veri bulunmaktadır. Buna göre 1953-59 yılları arasında nüfusun % 56'sı ve 1980-82 yılları arasında ise % 25'i TB ile enfekte olmuş gözükmektedir. Ülkemizde 1982 yılından sonrasına ait prevalans çalışması bulunmamaktadır.¹²



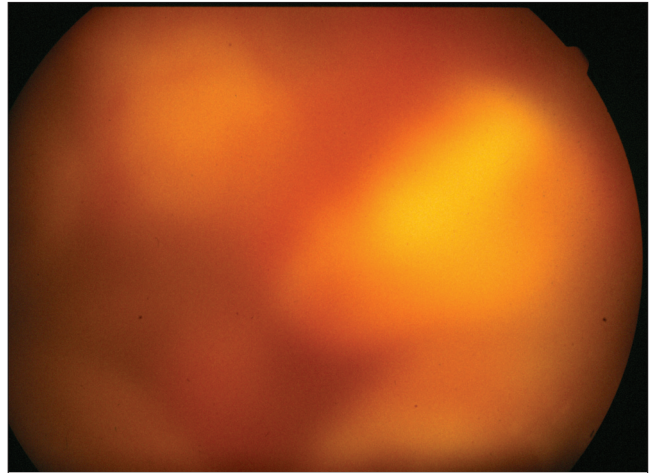
Resim 1. Sol gözde optik disk üst nazalinde yerleşimli tüberküloz



Resim 2. Sol gözde görme kaybı şikayeti ile başvuran 7 yaşındaki kız hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde sağ gözde özellik saptanmadı. Sol gözde görme keskinliği ışık hissi düzeyinde idi. Biyomikroskopisinde konjonktival hiperemi, siliyer enjeksiyon, kornea endotelinde yaygın ince keratik presipite ve 4(+) hücre saptandı. Altta 0,5 mm'lik fibrinli hipopyon mevcut idi

İntraoküler TB'un tanısının konulmasında ortak kriterlerin kullanılmaması ve belirlenmiş olmaması ve tanının laboratuvar ile doğrulanmasındaki güçlük nedeni ile intraoküler TB prevalansı konusunda kesin veriler bulunmamaktadır. ABD'de 10542 primer PTB'lu hastanın incelendiği çalışmada oküler TB sıklığı %1,4 gibi düşük bir oranda bildirilmiştir.¹³ Ancak 1997 yılında İspanya'da yapılan ve rastgele seçilen 100 kültür ile kanıtlanmış sistemik TB hastasının 18'inde oküler lezyonlar tanımlanmıştır.¹⁴

ABD'de TB granülomatöz üveit antitelerinin %80'inde altta yatan patoloji olarak kabul görürken daha sonra yapılan çalışmada bu oran %0,5'in altında saptanmıştır¹⁵⁻¹⁷. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda TB Japonya'da üveit hastalarının %6,9'unda, Çin'de üveit hastalarının %4'ünde, Suudi Arabistan'da üveit hastalarının %10,5'inde ve İtalya'da ön üveit hastalarının %6,31'inde altta yatan etiyolojik faktör olarak gösterilmektedir.¹⁸⁻²¹ Danimarka'da TB kronik iridosiklit, dissemine koroidit ve periflebitin ve Rusya'da arka üveitin önemli bir sebebi olarak bildirilmektedir.²²⁻²³ Hindistan'da PTB endemik bir hastalık olma özelliğini taşımaktadır. Güney Hindistan'da aktif PTB ve EPTB hastalarının %1,39'unda oküler tutulum bildirilmektedir.²⁴ Yine aynı merkezden yapılan çalışmada TB üveit hastalarının %0,39'unda etiyolojik etken olarak gösterilmektedir.²⁵ Kuzey Hindistan'dan yapılan bir başka çalışmada ise spesifik üveit tanısı konulmuş hastaların %30'unda enfeksiyöz etiyoloji sorumlu tutulmuş ve enfeksiyöz etiyolojiye sahip hastaların da üçte ikisinde olası intraoküler TB tanısı konulmuştur.²⁶ Bu çalışmada intraoküler sıvının polimeraz zincir reaksiyonu ("polymerase chain reaction", PCR) incelemesi ile tanı konulmuş ve güney-kuzey Hindistan farkının tanısal değerlendirmede



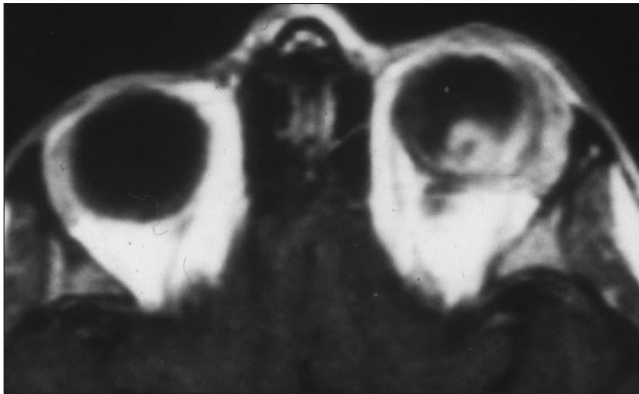
Resim 3. Fotoğraf 2'de ön segmenti gözlenen hastanın renkli fundus fotoğrafı. Fundus muayenesinde vitreusta flakon şeklinde infiltrasyon ile alt ve temporalde beyaz kabarıklık kitlesel lezyon gözlemlendi. Lezyon subretinal kitle olarak değerlendirildi

PCR gibi hassas inceleme ile yapılmış olması farkından kaynaklanabileceği görüşü ortaya atılmıştır.²⁶

Türkiye'den üçüncü merkezlerde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada üveit hastalarının %0,3'ünde TB etiyolojik etken olarak saptanmıştır.²⁷

Tüberküloz Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri

TB enfeksiyonu kişiden kişiye hava yolu ile kişi öksürdüğünde, hapşırıldığında veya konuştuğunda bulaşmaktadır. 1-5 µm boyutundaki damlacıklar havada birkaç saate kadar asılı kalabilmektedir. İnsanlarda enfeksiyonun oluşabilmesi için 5-200 inhale edilmiş basil yeterli olabilmektedir.²⁸ Hastalığa karşı rezistans ve hastalığın gelişimi kişinin doğuştan olan ("innate") immünitesi ile ilişkilidir. Basil ile karşılaşan bireylerin yaklaşık %10'unda basil ile temastan birkaç yıl sonra enfeksiyon hastalığa yol açabilmekle birlikte TB basilini taşıyan havanın solunması ile kişi çoğunlukla asemptomatik olarak enfekte olur. Olguların %90'ında asemptomatik enfeksiyon gözlenmektedir ve hastalığın bu formuna latent TB enfeksiyonu (LTBI) adı verilmektedir. Dünya popülasyonunun üçte birinde LTBI olduğu tahmin edilmektedir. LTBI bulaşıcı değildir ve LTBI'li bireylerin yaklaşık %5'inde (yaklaşık 100 milyon insan) gelecekte TB gelişeceği ön görülmektedir. LTBI'nin TB'ye ilerlemesi immün sistemi zayıflamış bireylerde, yakın zamanda TB enfeksiyonu kapmış olanlarda ve bazı özel medikal durumlara sahip bireylerde daha sık olarak gözlenmektedir. Geç gelişimli hastalık yani LTBI'nin TB'a ilerlemesi TB'un reaktivasyonu (post-primer veya sekunder TB) olarak adlandırılmaktadır.²⁹⁻³¹



Resim 4. Fotoğraf 3'de renkli fundus fotoğrafı gözlenen hastanın orbita bilgisayarlı tomografisinde subretinal yerleşimli ve glob temporale de uzanım gösteren subretinal abse lezyonu. Çocuğun sistemik sorgulamasında boyun bölgesinde lenfadenopati tespit edildi. Yapılan sistemik değerlendirmede PPD 25 mm olarak tespit edildi. Eritrosit sedimentasyon hızı 62 mm/saat idi. Akciğerde lezyon saptanmayan hastanın mide suyunda aside rezistan basil gözlenmedi

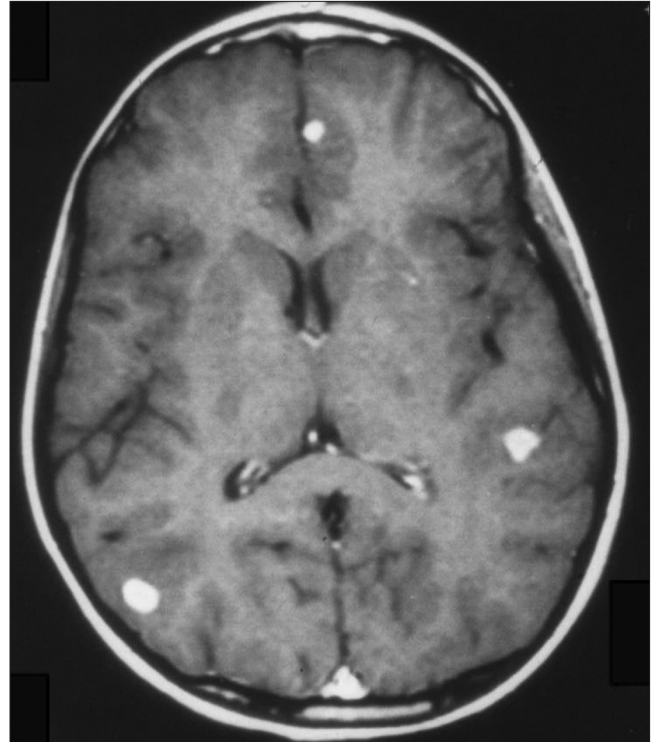
TB'un PTB ve EPTB tutulumlarının yanı sıra enfeksiyöz organizmaların hematojen yolla pulmoner sistemin dışına çeşitli organlara yayılmaları da söz konusudur. Bu klinik forma miliyer TB (dissemine TB) adı verilmektedir. Miliyer TB enfeksiyonunda pulmoner sistemde veya ekstrapulmoner sistemlerde çok sayıda "kurşun benzeri" lezyonlar gözlenir. Hastalığın bu formu TB olgularının %1,3'ünü oluşturmaktadır.²⁹⁻³¹

Pulmoner Tüberküloz

PTB primer enfeksiyon veya akciğerde reaktivasyon sonucu gelişir.³¹

Primer Tüberküloz

Primer TB enfeksiyonu immün olarak sağlıklı erişkin bireylerde genellikle subklinik bir seyir izlemektedir. Tarama amacı ile yapılmış bir akciğer grafisinde alt veya orta akciğer bölgesinde pnömoni olarak ortaya çıkabilmektedir. Çocuklarda hilar bölgede genişleme bronşiyal tıkanıklığa neden olabilmektedir. HIV pozitif bireylerde primer enfeksiyon başlangıcından birkaç hafta-ay sonra aktif TB'a ilerleyerek çok ağır seyretmektedir.³¹



Resim 5. Fotoğraf 2-4'de tarif edilen hastanın pediatri anabilim dalınca istenilen kranial bilgisayarlı tomografisinde beyin parakimi içinde multipl yerleşimli abseler gözlemlendi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı normal bulundu ve BOS'ta aside rezistan basil gözlenmedi. Hastaya rifampisin, izoniazid ve etambutolden oluşan anti-tüberküloz tedavisi başlandı

Reaktivasyon Tüberkülozu

LTBI'nin TB'a ilerlemesi TB'un reaktivasyonu (post-primer veya sekonder TB) olarak adlandırılmaktadır. Yani daha önce enfekte olmuş bireylerde gözlenir ve respiratuar bulgulardan daha ağırlıklı olarak sistemik bulgular ile ortaya çıkar. Reaktivasyon TB'unda reaktivasyon akciğerin herhangi bir bölgesinde gözlenebilmekle birlikte en çok etkilenen bölge akciğerlerin apeksidir. Kilo kaybı, iştahsızlık, düşük-dereceli ateş ve gece terlemeleri sıktır. HIV ile enfekte olmuş hastalarda TB reaktivasyonu hastalığın erken evresinde meydana gelmektedir. TB basili diğer fırsatçı enfeksiyon etkenlerinden daha virulan olduğundan, genellikle AIDS tanısının konulmasında tanı koydurucu enfeksiyon olarak rol almaktadır.³¹

İmmun olarak sağlıklı bireylerde reaktivasyon olarak gözlenen PTB üst lobların posterior apikal bölgesinde (hastaların %80-90'ında) ile alt lobların üst segmentlerinde meydana gelmektedir. Bu bölgelere karşı yatkınlığın kaynağı olarak akciğerin hiperoksik bölgeleri olmaları ve basilin aerobik doğası gösterilmektedir. Bu bölgelerde lenf akımının düşük olması da mikroorganizmaların daha az temizlenmesi yolu ile katkıda bulunmaktadır. Sağlıklı bir birey tedavi edilmediği takdirde PTB kronik progresif bir hastalık haline gelmektedir. Progresyonun seyrinde kazeifikasyon nekrozu, parsiyel likefaksiyon ve kavite oluşumu gözlenmektedir. Kaviteler transbronşiyal yayılıma veya reküran hemoptiziye yol açacak şekilde bronşlara açılabilir. Klinik bulgular arasında kronik öksürük ve kanlı balgam yer alır. Fizik muayene bazen normal olabilir veya akciğerde konsolidasyon bulgusu vermektedir. Etkin ilaç tedavisi ile hastalık iyileşebilmekte ve hatta tedavi kavitelerin kapanmasına dahi yol açmaktadır. HIV pozitif bireylerde akciğerde diffuz infiltrasyon, hilar veya mediastinal lenfadenopati veya kavitasyon ortaya çıkmaktadır. Akciğer grafisindeki bulgular immunsupresyonun derecesi ile doğrudan ilişkilidir. CD4+ lenfosit sayısı 200/mm³ değerinin altında olan hastalarda hilar veya mediastinal lenfadenopati gözlenmesi daha olağan iken lenfosit sayısı 200/mm³ üzerindeki hastalarda kavitasyon bulgusu ön plandadır.³¹

Ekstrapulmoner Tüberküloz

TB vücuttaki her organı etkileyebilmektedir. EPTB tanısının konulması belirtilerin spesifik özellik taşımaması nedeni ile güçlük arz etmektedir. Tanı genellikle biyopsi ile konulmaktadır. EPTB çoğunlukla primer TB'un hematogen yayılımının neticesi olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak gastrointestinal TB farklı olarak yaygın kaviter PTB enfeksiyonunda organizmaların yutulmasıyla kontamine olması yolu

ile gözlenmektedir. Genellikle basili harap eden mide asitinin bulunmaması nedeniyle postgastrektomi hastaları gastrointestinal tutulumu daha yatkındırlar. Genital enfeksiyon genellikle hematogen kaynaklıdır, ancak prostatik veya epididimal hastalığa sahip erkek partnerden seksüel yayılım ile de meydana gelebilmektedir. Effüzyon ile birlikte plörezi hematogen, lenfatik veya pulmoner lezyonun rüptürü sonucu plevral boşluğa direkt yayılım ile meydana gelebilmektedir.³¹

TB'da gözün tüm dokuları etkilenmektedir. Oküler tutulum oküler tüberkülozun klinik özellikleri başlığı altında detaylı olarak anlatılacaktır.

Miliyer TB yaygın hematogen yayılım sonucu gelişmektedir. Genellikle primer TB sırasında gözlenmektedir ve bu nedenle hastanın geçmiş TB hikayesi yoktur. Tipik kurşun benzeri radyolojik bulgunun belirgin hale gelmesi 4-6 hafta sürmektedir ve bu durum da erken tanıyı güçleştirmektedir. Tüberkülin anejisi sıktır ve bu nedenle tanıda TB düşünülmesini etkileyebilmektedir. HIV pozitif hastalarda dissemine TB septik şok olarak bulgu verebilmektedir.³¹

Patogenez

Mikobakteri içeren damlacığın inhalasyonunu takiben organizma bronşiyal sistemden aşağıya doğru ilerleyerek respiratuar bronşiyole veya alveollere yerleşir. Burada ilk olarak alveolar makrofajlar ile karşı karşıya gelir. TB enfeksiyonunun patogenezinde 5 evre söz konusudur.^{6,32,31}

Evre 1. Toll-benzeri ve kompleman reseptörleri taşıyan alveolar makrofajlar basili fagosite eder. Bakteri genellikle alveolar makrofaj tarafından yok edilir, aksi takdirde bakterinin gelişimini sürdürür ve alveolar makrofaja hasar vererek tüberküloz oluşumunun başlangıç nüvesini oluşturur.

Evre 2. Dolaşımda yer alan monositler bakteriyi fagositoza uğratmak üzere nüvenin olduğu bölgeye göç ederler. Makrofaj fagozomlarında yer alan bakteriler fagozomlar ile lizozomların füzyonuna engel olarak hasar görmelerini engellerler ve çoğalmaya devam ederler.

Evre 3. Geç tip bir aşırı duyarlılık yanıtı meydana gelerek bakteri ile yüklü makrofajlar hasara uğratılır ve bakteri çoğalması sınırlandırılır. Canlı kalan bakteriler ise yerleşik kalır. Meydana gelen geç tip aşırı duyarlılık yanıtı kazeöz nekroz olarak bulgu veren doku hasarına yol açar. Lezyon bu evrede aktive ve aktive olmayan makrofajlar ve T hücrelerini de içeren diğer immun hücrelerce çevrelenen santral bir kazeöz nekrozdaki oluşmaktadır.

Evre 4. Bu evrede hücre-aracılı immun yanıt zayıf ise kazeöz nekrozun kenarından canlı kalmayı başaran basililer aktive olmamış veya kısmen aktive olmuş makrofajla-

rın içinde yeniden bölünmeye ve çoğalmaya başlarlar. Geç tip aşırı duyarlılık bu makrofajları öldürmek üzere tekrar devreye girer ve kazeöz nekrozda artışa ve tüberkülin büyümesine yol açar. Ancak az sayıda bakteri içeren makrofaj lenfatiklere ve dolaşıma karışarak bakterilerin akciğer dışında gözün de dahil olduğu diğer organlara taşınmasına yol açabilir. Öte yandan iyi bir hücre-aracılıklı immün yanıtın gözlemlendiği bireylerde çok yüksek seviyede aktive olmuş makrofajlar kazeifikasyon nekrozunu çevrelerler ve kaçmaya çalışan basilleri ortadan kaldırarak lezyonun subklinik bir evrede progresyonunu sınırlarlar.

Evre 5. Bu evrede merkezde yer alan kazeöz materyalin likefiye olması ile ekstrasellüler basilin çoğalması söz konusudur. Bu aşamada iyi çalışan bir geç aşırı duyarlılık yanıtı dahi basili sınırlayamaz. Basil bronş duvarını aşarak akciğerin diğer kısımlarına yayılır ve öksürme ile dış çevreye yayılmaya başlar.

Enfektif oküler tüberküloz primer kompleksten veya post-primer reaktif akciğer lezyonundan hematojen yayılım ile meydana gelir. Oküler dokuda basil diğer ekstrapulmoner bölgelerde olduğu gibi aktive olmadan yıllarca canlı kalabilir.³⁵ HIV pozitif olmayan çoğu erişkin hastada, oküler TB'un postprimer reaktif lezyondan geliştiği sanılmaktadır.⁶

Oküler Tüberkülozun Klinik Özellikleri

TB ile oküler hastalık birlikteliğinin gösterilmesi 1700 yıllarına kadar geri gitmektedir. Koroidal tüberküllerden 1830 ile 1844 yılları arasında medikal literatürde bahsedilmektedir. Günümüzde oküler TB'un insidansı kesin olarak bilinmemektedir. PTB olan hastaların %1,4'ünde oküler bulguların gelişeceği tahmin edilmektedir, buna karşın oküler TB olan hastaların çoğunda PTB saptanamamaktadır.^{29,30}

Oküler TB enfeksiyonu PTB veya EPTB'nin hematojen yayılımının sonucudur. Enfeksiyon lokal olarak aktif sinüs veya meninks enfeksiyonundan da yayılım gösterebilir. Basilin vücuda konjonktiva yolu ile girdiği primer oküler enfeksiyon çocuklarda nadir olarak gözlenir. Semptomatik hastalık birincil enfeksiyondan ziyade genellikle oküler dokuda canlılığını sürdürmüş olan sessiz lezyonların reaktivasyonu yolu ile gerçekleşir. Ek olarak immün-aracılıklı oküler TB uzak bir odakta (örneğin akciğer) yer alan mikobakterium tüberkülozis antijenlerine karşı aşırı duyarlılık nedeni ile meydana gelebilir. Bu aşırı duyarlılık bakteriyel gözde bulunmadığı halde inflamasyon ile neticelenir. Flikten, retinal vaskülit ve interstisyel keratit mikobakterium tüberkülozis neticesinde ortaya çıkan oküler patolojiler olup bu patolojiler aşırı tip duyarlılık yanıtının örnekleridir.^{29,30,36}

Oküler TB genellikle unilateral ve asimmetrik olma özelliği taşır. TB oküler yüzeyden optik sinir yolu ile santral sinir sistemine kadar geniş yelpazede oküler bulgulara yol açabilir. Göz kapağının tutulumu direkt olarak küçük bir nodül şeklinde başlayabilir ve genellikle lenfadenopatininde eşlik ettiği lupus vulgaris'e (ülserasyon ve skarlaşma ile giden yumuşak kahverengi TB nodülleri) ilerleyebilir. Ön segment bulguları arasında konjonktiva granülomu, flikten, sklerokeratit, ve interstisyel keratit yer alır. Erişkinler ile kıyaslandığında çocuk (%35) ve adölesan yaş grubunda fliktenli keratokonjonktivit sıklığı endemik bölgelerde yüksek olarak bulunmuştur.^{29,30,36}

Bu bölümde ağırlıklı olarak TB'un neden olduğu intraoküler inflamasyon (üveit) üzerinde durulacaktır. İntraoküler TB'un klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu farklı üveit prezentasyonları içinde en sık olarak gözleneni arka üveit olup bunu sırası ile ön üveit, panüveit ve intermediyer üveit takip etmektedir. Farklı üveit prezentasyonları sebebi ile TB üveit antitelerinin büyük bir taklitçisi olarak bilinir.

1. Ön Üveit

TB iris ve açıda granülom ile birlikte koyun yağı keratik presipite ve arka sineşinin eşlik ettiği akut veya kronik granümatöz ön üveitin iyi bilinen bir nedenidir. İris tutulumunun klinik spektrumu geniş bir yelpazeye sahiptir. Özellikle pupilla kenarı ve iris kökünde yerleşimli olmak üzere iris yüzeyinde çok sayıda nodülün gözlemlendiği granümatöz ön üveit şeklinde gözlenebilir. Akut miliyer TB'da iris köküne yakın küçük gri-sarı veya kırmızımsı nodüllerin mevcut olduğu ön kamara inflamasyonu gözlenebilir. Ağır seyirli olgularda iris lezyonlarına ek olarak hipopyon da gözlenebilir. Klinik olarak, nodüller tedavi edilmez ise 3 mm'ye kadar büyüeyebilen küçük gri elevasyonlar olarak ortaya çıkar. Zaman içinde nodüller vaskülarize olabilir. Essansiyel iris atrofisi de tarif edilmiştir.^{6,29,30,36}

TB'a bağlı ön üveit hafif-orta şiddetli rekürren ön üveit olarak da klinik gösterebilir. Granülom gözlenmese bile küçük transparan nodüller (Koeppe nodülü) pupilla kenarında ortaya çıkabilir. Nüksler esnasında, koyun yağı keratik presipiteler ile birlikte yaygın arka sineşi, komplike katarakt ve vitritis meydana gelebilir.⁶

İntraoküler sıvılardan PCR ile sıvı analizinin yaygınlaşması ile birlikte TB'a bağlı ön üveit tanısı daha sık olarak konulmaya başlanmıştır. Son dönemde yapılan çalışmalarda, önceki çalışmalarda gösterilen iris veya açılı granülomu ile birlikte koyun yağı keratik presipite ve arka sineşinin eşlik ettiği iridosiklit tablosunun haricinde, tüberküller granüloma minimal bir ön segment inflamasyonunun eşlik edebileceği gösterilmiştir.^{6,36-39} Pigmente hipopyon

başlangıç bulgusu olarak başvuru anında gözlenebilmektedir.⁴¹ İntraoküler sıvıların Mycobacterium tuberculosis için yapılan PCR analizi sonucu TB üveiti tanısı alan hastalarda antitüberküloz tedavi (ATT) ile rekürrens sayısında azalma gösterilmiştir.⁴¹

2. İntermediyer Üveit

İntraoküler TB intermediyer üveit özellikleri ile ve özellikle pars planit benzeri bir tablo ile ortaya çıkabilmektedir. TB'a bağlı intermediyer üveit düşük-dereceli, kronik üveit, vitritis, kar topu opasiteleri, pars plana eksudası ("snow banking"), periferik vasküler kılflanma ve periferik retinokoroidal granülom ile karakterizedir.⁶

3. Posterior ve Panüveit

İntraoküler inflamasyonun özellikle koroidi etkilediği oküler TB, posterior üveit olarak sınıflandırılmaktadır. TB'a bağlı posterior üveitte gözlenen bulgular dört grupta incelenebilir: koroid tüberkülleri, koroid tüberkülozu, subretinal abse ve serpijinöz benzeri koroidit.

a. Koroid Tüberkülleri

TB'a bağlı posterior üveitin en sık bulgusu olarak çok sayıda koroidal tüberkülünün gözleendiği klinik tablo bildirilmektedir. Bu bulgu TB basilinin hematojen yol ile yayılımını desteklemektedir. Bu tarz bir yayılım kazeöz pulmoner lezyonun kan veya lenf damarını aşarak dolaşıma karışması ile meydana gelir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda da tüberküllerin hematojen yayılım neticesinde meydana geldiği gösterilmiştir. Bu lezyonların TB menenji ile de birliktelik gösterdiği bilinmektedir.^{6,29,30,36}

Klinik olarak tüberküller küçük nodüller olarak gözlenirler. Genellikle 5 den az sayıda tüberkül gözlenmekle birlikte 50 veya 60 kadar çok sayıda tüberkül oluşumu da meydana gelebilmektedir. Nodüller gri-beyaz ile sarı renkte olup keskin sınırlıdır. Koroid tüberkülünün gözleendiği çoğu hastada ön üveit veya vitreus inflamasyonu gelişmemektedir. Genellikle fundusun arka kutubunda yer alırlar ve optik diskin 1/4'ü veya daha küçük boyuttadırlar. Lezyonların üzerinde seröz dekolman gözlenebilmektedir. Küçük çok sayıda tüberkül oluşumu miliyer TB'da gözlenmektedir. Nadiren koroidal tüberkül büyüme gösterir ve tüberküloz adı verilen soliter bir kitle meydana getirir. Enfeksiyonun gerilemesi ile birlikte tüberküllerde pigmentasyon meydana gelebilmektedir. Lezyonun sınırları daha keskin hale gelmektedir ve lezyonun merkezinde beyaz-sarı renk alırken kenarında halka şeklinde pigmentasyon meydana gelmektedir. Bu iyileşme evresi skar gelişimi ile sonlanmaktadır. Aktif koroid tüberkülleri ATT tedaviye çok iyi yanıt vermekte ve 3-4 ayda iyileşmektedirler. Lezyon bu evrede atrofi ve değişen ölçülerde pigmentasyon göstermektedir.⁶

b. Koroid Tüberkülozu

Daha nadir olarak, intraoküler TB büyük bir tüberküloz olarak da ortaya çıkabilmektedir (Resim 1). Tüberküloz oluşumu koroidin herhangi bir yerinde maküla, arka kutup, ekvator veya jukstapapiller bölgede lokalize olabilir. Tüberkülozlar büyük soliter bir kitle görünümünde olup tümör benzeri bir manzaraya neden olabilmektedir. Tüberküloz yüzeyinde hemoraji ve retinal katlantılar gözlenebilmekte ve ilerleyen safhalarda üzerinde yer alan retinada dekolman oluşabilmektedir. Koroidde diffüz yayılım sonucu tüberkülozda yaygın büyüme de tarif edilmiştir.⁶

Nadiren sistemik hastalık bulgusu olmaksızın ilk bulgu olarak tüberküloz gelişimi de meydana gelebilmektedir. Tüberküloz 4-14 mm arasında bir boyutta ve genellikle etrafında eksudatif retina dekolmanının geliştiği sarımtırak, subretinal kitle olarak ortaya çıkmaktadır ve sıklıkla intraoküler tümör veya enfektif abse olarak tanınmaktadır.⁶ Yine intraoküler lenfomayı taklit eden tüberkülozlu bir olgu da tarif edilmiştir.⁴²

c. Subretinal Abse

Kazeöz materyal içinde TB basilinin çoğalması ile likefaksiyon nekrozu ve abse gelişimi gözlenebilir. Dissemine TB hastalarında üzerinde yer alan vitreusta minimal inflamasyonun gözleendiği subretinal abse (Resim 1,2,3,4,5) gelişimi gözlenebilmektedir.^{43,44} Nekrotizan granülomlar vücudun diğer bölgelerinde TB bulgusu olmaksızın izole olarak gözde meydana gelebilir.⁴⁵ Abseler likefaksiyon nekrozuna bağlı olarak daha sarı renkte olup üzerlerinde hemoraji gözlenebilmektedir. Bu lezyonlarda retinal anjiyomatöz proliferasyon gelişimi de rapor edilmiştir.⁶

ATT ile bu lezyonlarda gerileme gözlenir.⁴⁶ İyileşen lezyonlar pigmentasyon ve atrofi ile karakterize olup görmede iyi bir düzelme ile birliktelik göstermektedirler. Skarın içinde subretinal neovaskülarizasyon gelişimi olabilmektedir ve bu hastalarda koroidal kanamalar da rapor edilmiştir.^{6,47}

d. Serpijinöz Benzeri Koroidit

Serpijinöz koroidit retinanın sekonder tutulumuna neden olan ve primer olarak koroid ve koriokapiller yapının etkilendiği kronik, rekürren bir inflamatuvar hastalıktır. Hastalığın otoimmün olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon peripapiller olarak başlamakta ve bu bölgeden dışarıya doğru yayılım göstermektedir.⁴⁸ İntraoküler TB serpijinöz benzeri bir koroidit tablosuna neden olabilmektedir.⁴⁹⁻⁵¹ Bu hastalarda sistemik kortikosteroid ve immunsupresif tedaviye rağmen serpijinöz benzeri koroidit tablosunda ilerleme gözlenmektedir. Koroidal TB birbiri ile devamlılık göstermeyen ayrı ayrı lezyonlardan oluşan multifokal koroidit olarak başlayabilmekte ve

ilerleyen safhalarda diffüz bir koroidit haline gelerek lezyon kenarından ilerleme göstererek serpijinöz koroiditi taklit edebilmektedir.^{49,50} Diffuz plak benzeri bir koroidit olarak başlayıp lezyon kenarından uzantılar oluşturarak (ameboid) ilerleme de gösterebilmektedir. Diğer gözde ise periferik yerleşimli küçük tüberküllerin asemptomatik olması sebebi ile tutulum fark edilmeyerek aylar ve yıllar sonra tanı alabilir.

Otoimmün kaynaklı olduğu bilinen ve sistemik kortikosteroid ve immunsupresiflere yanıtı olduğu bilinen serpijinöz koroidit lezyonlarının aksine TB lezyonları ATT ile iyileşmeden önce 4-6 hafta boyunca ilerleme gösterirler. ATT ile lezyonlarda nüks gözlenmez.^{49,50}

Yine TB basilinin alerjik/hipersensitivite reaksiyonu oluşturarak serpijinöz benzeri koroidite yol açabildiği gösterilmiştir. Bu hastaların ATT ile başarı ile tedavi edildiği gösterilmiş ve kortikosteroidler ile iyi yanıt alınamamıştır. Bu lezyonların başlangıçta kortikosteroidlere yanıtı olduğu ancak sonrasında nüks etme eğilimi gösterdikleri bildirilmiştir.⁵²

TB'a bağlı serpijinöz benzeri koroidit tablosunun hangi mekanizma ile geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Bu gözlerde ortaya çıkan koroidit koroid veya retina pigment epitelinde bulunan birkaç adet aside dayanıklı basilin mevcudiyetinde ortaya çıkan immün-kaynaklı bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun bir neticesi olarak ortaya çıkmaktadır.⁶ Lezyonlar başlangıçta fokal veya diffuz koroidit olarak başlamakta sistemik kortikosteroid veya immunsupresif ajanlar ile tedavi sonrası yavaş ilerleyerek konfluan lezyonlar haline dönüşmekte ve konfluan gelişen lezyonun kenarından ilerlemeye devam etmektedir ve bu durum da serpijinöz koroiditte gözlenen lezyon kenarı ilerleme paterni ile karışarak tanı aşamasında güçlükler neden olmaktadır. Retina pigment epitelinin TB basili ile enfekte olabileceğini kanıtlar nitelikte bir başka çalışmada da akut posterior plakoid pigment epitelioz (APMPPE) ile birlikte asemptomatik PTB saptanan bir olgu sunulmuştur.⁵³

Ancak en önemli konulardan biri de ATT ile başlangıçta gözlenen paradoksik kötüleşmedir. İlk olarak Robert Koch⁶ tarafından bahsedildiği üzere paradoksik bir reaksiyon olarak ATT sonrası sistemik TB'da kötüleşme gözlenebilmektedir. Burada gözlenen paradoksik kötüleşmenin artmış aşırı duyarlılık yanıtı, azalmış supresör mekanizmalar ve mikobakteriyel antijenlere daha fazla maruz kalma sonrası geliştiği düşünülmektedir. Bu duruma benzer şekilde paradoksik olarak oküler lezyonlarda kötüleşme Jarisch-Herxheimer reaksiyonu olarak çeşitli antibiyotik tedavilerinin başlanması ile bildirilmiştir. Oküler lezyonlarda Jarisch-Herxheimer reaksiyonu sifilis,

Whipple hastalığı, leptospirozis ve Lyme hastalığı ile de rapor edilmiştir.⁵⁴⁻⁵⁷

ATT ile paradoksik kötüleşme oküler TB'da ve özellikle serpijinöz benzeri koroidit tablosunda bildirilmiştir.⁴⁹⁻⁵¹

4. Retinit ve retinal vaskülit

TB'da retinanın izole tutulumu nadir olarak görülmektedir ve retina tutulumu koroid tutulumuna sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir. Ancak retinanın primer olarak tutulduğu az sayıda olgu da rapor edilmiştir.^{6,29,30,36}

a. Tüberküloza bağlı retinal vaskülit

TB hastalarında gözlenen retinal vaskülit özellikle retinal venleri ilgilendirir, nadiren retinal arterlerde de retinal vaskülit gelişebilir.⁶ Neovasküler glökom nedeni ile enükleasyon uygulanan bir gözde santral retinal vende tüberküloz varlığı rapor edilmiştir.⁵⁸ Yine iridosiklit ve retinal vaskülitli bir hastada da histopatolojik olarak TB doğrulanmıştır.⁵⁹ Perivenöz beyaz materyal birikimi TB'un retinal vaskülit için karakteristik olarak kabul edilmektedir.⁶

Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda TB vaskülitini rapor edilmiştir.⁶⁰⁻⁶⁴ Tanıyı doğrulamak için yeterli kanıt olmaması nedeniyle TB vaskülitini tanıması çoğunlukla varsayımsal olarak konulmaktadır. Karakteristik özellikleri arasında vitreus infiltrasyonu (vitritis), retinal kanamalar, neovaskülarizasyon ve nöroretinit yer alır. Bu tablo ile başvuran hastaya oral kortikosteroid ve perfüzyon göstermeyen retina alanlarına laser forokoağulasyon tedavisi ile birlikte ATT uygulanmaktadır. Vitreus hemorajisinin açılması durumunda pars plana vitrektomi gerekebilmektedir. Oküler TB vaskülitini klinik özellikleri ve retinal venlerin özellikle tutulum göstermesi ile Eales hastalığına benzerlik göstermektedir. Ancak, Eales hastalığı genç erişkin erkek hastalarda tekrarlayan vitreus içi kanama ile giden idiyopatik bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Periflebit hem Eales hastalığının hem de TB vaskülitinin ortak bir özelliği olmasına karşın Eales hastalarında intraoküler inflamasyon bulguları gözlenmemektedir.

Retinal vaskülitin enfektif mi yoksa aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak mı geliştiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Mikroorganizmanın oküler dokularda sebat etmesi sonrası immün-aracılıklı bir aşırı duyarlılık yanıtı tetikleyerek retinal vaskülitte yol açabileceği düşünülmektedir.⁶ Intraoküler sıvılarda TB basilinin PCR ile gösterilmesi ATT başlanması için bir kanıt olarak kullanılabilir.

TB'a bağlı retinal vaskülit Eales hastalığı ile bir ortak özellik olarak yaygın periferik kapiller nonperfüzyon göstermektedir. Retinal damarlar boyunca aktif veya iyileşmiş yama tarzı fokal koroidit odaklarının gözlenmesi TB'a bağlı retinal vaskülit ile Eales hastalığı, orak hücreli anemi ve Behçet hastalığının ayırt edilmesinde ayırt ettirici bir bulgu olarak kabul edilebilmektedir.^{6,65}

b. Eales Hastalığı

Eales hastalığı ilk olarak Henri Eales tarafından reküran vitreus içi kanama ile birlikte gözlenen baş ağrısı, periferik dolaşım bozukluğu, kabızlık ve epistaksis olarak tanımlanmıştır.⁶⁶ Hastalık çoğunlukla erkek, 3.-4. dekatta olan sağlıklı erişkin bireyleri etkilemektedir. Klinik olarak sakın bir gözde periflebit, kapiller nonperfüzyon, neovaskülarizasyon, reküran vitreus içi kanama ve fibrovasküler proliferasyon ile karakterizedir. TB'a bağlı retinal vaskülitte gözlenen periflebit Eales hastalığına benzerlik göstermekle birlikte ayırt edilmesinde inflamasyon bulgusunun olmayışı kullanılabilir.^{6,67,68}

Hastalık inflamatuvar, iskemik ve neovasküler başlıkları altında üç evrede incelenebilir. Erken inflamatuvar evrede hasta asemptomatik olabilir veya bulanık görme ile uçuşmadan şikayet edebilir. İlerleyen iskemik ve neovasküler evrede görme keskinliğinde vitreus hemorajisine bağlı olarak önemli ölçüde azalma gözlenebilir. Hastalık retinal venlerin inflamasyonu olarak başlar ve periferik retinal venlerin etrafında beyaz eksudasyon olarak bulgu verir. Nadiren arterioller de etkilenmektedir. İyileşme evresinde venlerde gliotik kılıflanma gözlenmektedir. Eales hastalığında aktif veya iyileşmiş koroidit lezyonları gözlenmez. Bunların gözlenmesi durumunda TB veya sarkoidoz düşünülmelidir. İnflamasyon evresini takiben retinada meydana gelen iskemi sonrası perfüzyon sahaları ile nonperfüzyon sınırında yeni damar oluşumları gözlenir. Optik disk neovaskülarizasyonu nadir olarak gözlenir. Yeni damar oluşumlarından kaynaklanan tekrarlayıcı vitreus içi kanamalar fibrovasküler proliferasyona sebep olur ve bu durum da traksiyonel retina dekolmanı gelişimi ile sonuçlanabilir. Eales hastalığının patogenezi konusunda çeşitli teoriler ortaya atılmıştır, ancak en yaygın kabul görenleri TB veya TB proteinlerine karşı meydana gelen aşırı duyarlılık yanıtıdır.^{6,67,68}

Son dönemde yapılan çalışmalarda Eales hastalarının vitreus örneklerinde PCR ile TB basiline ait DNA gösterilmesi Eales hastalığı ile TB ilişkisini desteklemektedir.^{69,70} Aynı yazarlar Eales hastalığı bulunan hastalarda yapılan cerrahi sonrası soyulan epiretinal membran örneklerine uygulanan PCR ile de TB genomunu göstermişlerdir.⁷¹ Buradan elde edilen bulgular da Eales hastalığı etiopatogenezinde TB basiline rolünü desteklemektedir. Ancak elde edilen vitreus örneklerinin hiçbirinde kültürde üreme gösterilememiş olması, araştırmacıların cansız TB organizmalarının aşırı duyarlılık yanıtının oluşumuna neden olabileceği görüşüne ulaşmalarına neden olmuştur.

5. Nöretinit ve Optik Nöropati

TB optik nöropatisi ve nöretiniti koroid lezyonlarından ilerleme sonrası veya PTB veya diğer EPTB odakla-

rından dissemine hematojen yayılım yolu ile meydana gelebilmektedir ve nöretinit ayırıcı tanısında mutlaka akılda bulundurulmalıdır.⁷² Optik nöropati mikroorganizmanın direkt invazyonu sonucu veya organizmaya karşı gelişen aşırı duyarlılık yanıtı neticesinde oluşabilmektedir. Optik sinir tutulumu optik sinir tüberküülü, papillit, papilödem, optik nörit, retrobulber optik nörit, nöretinit veya optokiazmatik araknoidit olarak gözlenebilmektedir.^{6,30,36}

Nöretinit koroidit odağından jukstapapiller retinaya yayılım sonrası meydana gelebilmektedir. Nadiren nöretinit TB'a bağlı multifokal koroidit sonrası meydana gelen eksudatif dekolmandan önce de gelişebilmektedir.⁶⁴ Optik sinir tutulumu ve disk ödemi TB'a bağlı arka sklerit nedeni ile de gözlenebilmektedir. Sistemik TB sonrası gelişen arka skleritli bir olgu rapor edilmiştir.⁷³

6. Endoftalmi ve Panoftalmi

Bu formdaki hastalık akut olarak başlamakta ve genellikle intraoküler dokuların ciddi hasarı ile çok hızlı ilerleme göstermektedir. Şiddetli inflamasyon sebebi ile hipopyon gelişimi ve kornea tutulumu ile birlikte ön kamaranın total olarak pürülan materyal ile dolması söz konusu olabilmektedir. Bu şekilde meydana gelebilecek akut prezentasyon iris yüzeyinde yer alan ve TB tanısında yardımcı olabilecek granülom veya nodüllerin görülmesini olanaksız kılabilir. Arka segmentte oluşan şiddetli koroid inflamasyonu Bruch membranının hasarına ve geniş subretinal abselerin oluşumuna neden olabilmektedir. Enfeksiyöz ve inflamatuvar patogenezi retina ve vitreusu etkiler. Koroidal ve subretinal abseler tedavi edilmediği takdirde likefaksiyon nekrozu oluşumu ile aside dirençli basillerin hızlı bölünmesi ile vitreus boşluğuna açılarak endoftalmi ve panoftalmi tablolarının gelişimine neden olabilmektedir. Panoftalmi tablosunda glob perforasyonuna neden olabilecek sklera tutulumu söz konusudur. İlerleyen safhalarda skleral kalsifikasyon gelişebilmektedir.⁶

Beş hastanın tarif edildiği gözlemsel bir çalışmada, 2 hastada subretinal abse, 1 hastada granülomatöz ön üveit ile birlikte sklera perforasyonu, 1 hastada ön kamarada eksudatif kitle ve bir hastada koroidal kitle ile birlikte panüveit tarif edilmiştir.⁴³ Üç hastadan alınan ön kamarada eksudatif kitle ve diğer iki gözden elde edilen eviserasyon materyalinde aside dirençli basil varlığı ortaya konulmuştur. Bu seride yer alan bir hastada bir gözde endoftalmi ve subkonjonktival kitle oluşumu ile ve diğer gözde iyileşmiş koroidit skarları ile eksudatif dekolman tablosu ile bilateral tutulum tarif edilmiştir. Burada aynı bireyde hastalığın farklı oküler klinik tabloları gözlemlenmektedir.

Kaynaklar

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997;46:1-55.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in tuberculosis in United States, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:245-9.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiologic notes and reports, expanded tuberculosis surveillance and tuberculosis morbidity-United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994;43:361-6.
- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA.* 1999;282:677-86.
- Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician.* 2005;72:1761-8.
- Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis-an update. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:561-87.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reported tuberculosis in the United States, 2002. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2003.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Racial disparities in Tuberculosis-selected southeastern states, 1991-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:556-9.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Controlling tuberculosis in the United States and Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(RR-12):1-81.
- Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:347-51.
- Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med.* 1992;326:231-5.
- Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan Z, Ecevit H. [Reference book to control tuberculosis in Turkey]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı; 2003. p.7-10.
- Donahue HC. Ophthalmologic experience in a tuberculosis sanatorium. *Am J Ophthalmol.* 1967;64:742-8.
- Bouza E, Merino P, Muñoz P, Sanchez-Carrillo C, Yáñez J, Cortés C. Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital. *Medicine (Baltimore).* 1997;76:53-61.
- Woods AC, Abrahams IW. Uveitis survey sponsored by the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. *Am J Ophthalmol.* 1961;51:761-80.
- Woods AC. Modern concepts of the etiology of uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1960;50:1170-87.
- Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1987;103:131-6.
- Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, Okada AA. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11:277-86.
- Abrahams IW, Jiang YQ. Ophthalmology in China. Endogenous uveitis in a Chinese ophthalmological clinic. *Arch Ophthalmol.* 1986;104:444-6.
- Islam SM, Tabbara KF. Causes of uveitis at The Eye Center in Saudi Arabia: a retrospective review. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9:239-49.
- Mercanti A, Parolini B, Bonora A, Lequaglie Q, Tomazzoli L. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79:64-8.
- Norn M. [Ophthalmic tuberculosis, especially in Denmark]. *Dan Medicinhist Arbog.* 2001;212-8.
- Khokkanen VM, Iagafarova RK. [Clinical and epidemiological characteristics of patients with eye tuberculosis]. *Probl Tuberk.* 1998;6:14-5.
- Biswas J, Badrinath SS. Ocular morbidity in patients with active systemic tuberculosis. *Int Ophthalmol.* 1995-1996;19:293-8.
- Biswas J, Narain S, Das D, Ganesh SK. Pattern of uveitis in a referral uveitis clinic in India. *Int Ophthalmol.* 1996-1997;20:223-8.
- Singh R, Gupta V, Gupta A. Pattern of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian J Ophthalmol.* 2004;52:121-5.
- Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008;15:285-93.
- Dannenberg AM Jr. Pathophysiology: basic aspects. In: Schlossberg D (ed). *Tuberculous and Nontuberculous Mycobacterial Infections.* 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. P.17-47.
- Bramante CT, Talbot EA, Rathinam SR, Stevens R, Zegans ME. Diagnosis of ocular tuberculosis: a role for new testing modalities? *Int Ophthalmol Clin.* 2007;47:45-62.
- Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol.* 1993;38:229-56.
- Trucksis M. Chapter 339, Mycobacterial diseases: Tuberculosis and Leprosy. Section 16. The Eye and Systemic Disease. Ed. Quillen D. In: *Principles and Practice of Ophthalmology*, ed. Albert and Jakobiec. 3rd edition. Saunders/Elsevier, Philadelphia; 2008. p.4671-4684.
- Dannenberg AM Jr, Tomashefski JF Jr. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* Vol 2. 3rd ed. New York, McGraw Hill; 1997. p.2447-71.
- Dannenberg AM Jr. Delayed-type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunol Today.* 1991;12:28-33.
- Dannenberg AM Jr. Immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Hosp Pract.* 1993;28:33-40.
- Rao NA, Saraswathy S, Smith RE. Tuberculous uveitis: distribution of Mycobacterium tuberculosis in the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1777-9.
- Bodaghi B, LeHoang P. Ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11:443-8.
- Cameron JA, Nasr AM, Chavis P. Epibulbar and ocular tuberculosis. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:770-1.
- Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1159-62.
- Saricaoglu MS, Sengun A, Guven D, Karakurt A. Ocular tuberculosis with angle granuloma. *Eye (Lond).* 2004;18:219-20. discussion 220-1.
- Rathinam SR, Rao NA. Tuberculous intraocular infection presenting with pigmented hypopyon: a clinicopathological case report. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:21-2.
- Gupta V, Arora S, Gupta A, Ram J, Bamberg P, Sehgal S. Management of presumed intraocular tuberculosis: possible role of the polymerase chain reaction. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76:679-82.
- Androudi S, Brozou CG, Guex-Crosier Y, Brazitikos P. Ocular tuberculosis mimicking intraocular lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17:73-5.
- Biswas J, Madhavan HN, Gopal L, Badrinath SS. Intraocular tuberculosis. Clinicopathologic study of five cases. *Retina.* 1995;15:461-8.
- Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr. Ocular tuberculosis masquerading as ocular tumors. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:78-89.
- Sarvananthan N, Wiselka M, Bibby K. Intraocular tuberculosis without detectable systemic infection. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1386-8.
- Mason JO. Treatment of large macular choroidal tubercle improves vision. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1136-7.
- Chung YM, Yeh TS, Sheu SJ, Liu JH. Macular subretinal neovascularization in choroidal tuberculosis. *Ann Ophthalmol.* 1989;21:225-9.
- Rodriguez-Garcia A. Serpiginous choroiditis. Foster CS, Vitale AT, eds. *Diagnosis and treatment of uveitis.* Philadelphia PA: Saunders; 2002. p.787-796.

49. Gupta V, Gupta A, Arora S, Bambery P, Dogra MR, Agarwal A. Presumed tubercular serpiginous like choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology*. 2003;110:1744-9.
50. Gupta A, Gupta V. Tubercular posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45:71-88.
51. Cordero-Coma M, Benito MF, Hernández AM, Antolín SC, Ruiz JM. Serpiginous choroiditis. *Ophthalmology*. 2008;115:1633.
52. Laatikainen L, Erkkilä H. Serpiginous choroiditis. *Br J Ophthalmol* 1974;58:777-83.
53. Anderson K, Patel KR, Webb L, Dutton GN. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy associated with pulmonary tuberculosis. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:186.
54. Fathilah J, Choo MM. The Jarisch-Herxheimer reaction in ocular syphilis. *Med J Malaysia*. 2003;58:437-9.
55. Playford RJ, Schulenburg E, Herrington CS, Hodgson HJ. Whipple's disease complicated by a retinal Jarisch-Herxheimer reaction: a case report. *Gut*. 1992;33:132-4.
56. Faucher JF, Hoen B, Estavoyer JM. The management of leptospirosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:819-27.
57. Karma A, Mikkilä H. Ocular manifestations and treatment of Lyme disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996;7:7-12.
58. Verhoff FH, Simpson GV. Tubercle within central retinal vein. Hemorrhagic glaucoma; periphlebitis retinalis in other eye. *Arch Ophthalmol*. 1940;24:645-55.
59. Regillo CD, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, Lehr J. Ocular tuberculosis. *JAMA*. 1991;266:1490.
60. Gupta A, Gupta V, Arora S, Dogra MR, Bambery P. PCR-positive tubercular retinal vasculitis: clinical characteristics and management. *Retina*. 2001;21:435-44.
61. Hoh HB, Kong VY, Jaais F. Tuberculous retinal vasculitis. *Med J Malaysia*. 1998;53:288-9.
62. Reny JL, Challe G, Geisert P, Aerts J, Ziza JM, Raguin G. Tuberculosis-related retinal vasculitis in an immunocompetent patient. *Clin Infect Dis*. 1996;22:873-4.
63. Romero Aroca P, Castro Salomo A, Martínez Salcedo I, Almena García M, Salvat Serra M, Zamora Barrios J. [Tuberculous retinitis with associated periphlebitis]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004;79:81-4.
64. Stanford MR, Graham EM. Systemic associations of retinal vasculitis. *Int Ophthalmol Clin*. 1991;31:23-33.
65. Gupta A, Bansal R, Gupta V, Sharma A, Bambery P. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:562-70.
66. Eales H. Primary retinal haemorrhage in young men. *Ophthalmic Rev* 1882;1:41.
67. Davis J, Schechter SH, Sowka J. Eales' disease: the great masquerader. *Optometry*. 2009;80:354-9.
68. Biswas J, Sharma T, Gopal L, Madhavan HN, Sulochana KN, Ramakrishnan S. Eales disease-an update. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:197-214.
69. Biswas J, Therese L, Madhavan HN. Use of polymerase chain reaction in detection of Mycobacterium tuberculosis complex DNA from vitreous sample of Eales' disease. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:994.
70. Madhavan HN, Therese KL, Doraiswamy K. Further investigations on the association of Mycobacterium tuberculosis with Eales' disease. *Indian J Ophthalmol*. 2002;50:35-9.
71. Madhavan HN, Therese KL, Gunisha P, Jayanthi U, Biswas J. Polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in epiretinal membrane in Eales' disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:822-5.
72. Ray S, Gragoudas E. Neuroretinitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2001;41:83-102.
73. Gupta A, Gupta V, Pandav SS, Gupta A. Posterior scleritis associated with systemic tuberculosis. *Indian J Ophthalmol*. 2003;51:347-9.