

Oküler Tüberküloz II: Tanı ve Tedavi

Ocular Tuberculosis II: Diagnosis and Treatment

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

Son dönemlerde tüberkülin deri testi (TDT), interferon gama salınım analizleri (IGRA), toraksın bilgisayarlı tomografisi ve polimeraz zincir reaksiyonu ile ilgili yapılmış çalışmalar oküler tüberküloz (TBC) tanısının konulmasında yeni yaklaşımların doğmasına neden olmuştur. Ancak, TDT ve IGRA latent TBC enfeksiyonunun ortaya konmasında yardımcıdır ve aktif enfeksiyonu ayırt ettirmez. İntraoküler TBC tanısını destekleyici diğer bir test ise akciğerin grafi veya bilgisayarlı tomografi yolu ile görüntülemesidir. Tanı için doğrudan kanıt oluşturan testler aside rezistan boyama/sürüntü, oküler doku/sıvıların Mycobacterium tuberculosis kültürü ve nükleik asit amplifikasyon analizleridir. Son dönemde, intraoküler TBC için tanısal kriterler de tanımlanmıştır. Günümüzde intraoküler TBC için önerilen tedavi protokolü izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid ile dördümlü tedavinin uzun süreli (toplam 9-15 ay) kullanımından oluşmaktadır. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 182-90*)

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

Summary

Recent studies on the clinical importance of tuberculin skin tests (TST), interferon-gamma release assays (IGRAs), chest computed tomography (CT) and polymerase chain reaction have provided a new approach to diagnosing ocular tuberculosis (TBC). However, both TST and IGRAs cannot distinguish between latent TBC infection and active disease. Another corroborative test in the diagnosis of intraocular TBC is the evaluation of the lungs by either chest radiography or CT. Direct evidence for the diagnosis can be obtained by examination of smears and staining for acid-fast organisms, cultures of intraocular tissue/fluid for Mycobacterium tuberculosis, and nucleic acid amplification analysis. In recent years, guidelines have been suggested for the diagnosis of intraocular TBC. The current treatment of intraocular TBC consists of use of four drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide) taken for a long period of time (total 9-15 months). (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 182-90*)

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

Tanı

Tanıyı Destekleyici Testler

Tüberkülin Deri Testi

Latent tüberküloz enfeksiyonunun ortaya konulmasında iki adet tanısal test kullanımı söz konusudur. Bu testlerden birincisi tüberkülin deri testi (TDT) diğeri ise

interferon gama salınım analizleridir.¹ Tüberkülin deri testi oküler tüberküloz (TBC) şüphesi olan hastalarda genellikle uygulanan bir testtir. Tüberküloza bağlı üveitin tanınmasında anlamlı bir test olduğu gösterilmiştir.² Oküler aşırı duyarlılık ile deride gözlenen aşırı duyarlılık yanıtının direkt olarak ilişkili olduğu bilinmektedir.³

Tüberkülin deri testi, latent enfeksiyonu gösteren deri testlerinin genel ismidir. Bu testler Mycobacterium tu-

berculosis basilinin belirli antijenik bileşenlerinin, TBC basili ile enfekte olan kişilerde geç tip bir aşırı duyarlılık yapması temeline dayanmaktadır. Tüberkülin deri testi için en sık kullanılan antijen saflaştırılmış protein türevidir ("purified protein derivative", PPD). İlk PPD Seibert ve Gleen tarafından 1939 yılında üretilmiştir ve PPD-S adıyla bilinmektedir. Bütün dünyada PPD-S standart olarak kabul edilmekte ve standart 5 tüberkülin ünitesi (TÜ) dozu 0,1 mg/ 0,1 ml dozundaki bir PPD-S' in gecikmiş deri testi aktivitesi olarak tanımlanmaktadır. Tüberkülin testi uygulanırken PPD solüsyonundan sol ön kolun 2/3 üst iç kısmına 5 TÜ eşdeğer olan 0,1 ml solüsyon 27 gauge iğne ile intradermal olarak verilmelidir. Test yapıldıktan sonra geç tip bir hücresel yanıt oluşmaktadır ve birey tüberküloz basiliyle daha önce karşılaştıysa PPD solüsyonunun enjekte edilmesiyle bellek T hücreleri ortama gelmektedir. Ortama lenfokinlerin salgılanması ile vazodilatasyon, ödem ve fibrin birikimi meydana gelir. Ek olarak diğer inflamatuvar hücrelerin toplanması ile deride endürasyon oluşur. Reaksiyon ortalama 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Tüberkülin deri testi, okunurken oluşan kızarıklık dikkate alınmaması ve endürasyon incelenmelidir. Testin 48-72 saatte değerlendirilmesi önerilmektedir ve değerlendirilmesinde kabul edilen kriterler T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı tarafından belirlenmiş olup değerlendirme Tablo 1'de görülmektedir.⁴

Tablo 1. Ülkemizde tüberkülin deri testi (TDT) reaksiyonunu değerlendirme kriterleri
BCG aşısı yapılmış olan bireylerde
0- 5 mm Negatif
6- 14 mm BCG pozitifliği
15 mm ve üzeri pozitif, enfeksiyon (+)
BCG aşısı yapılmamış olan bireylerde
0- 5 mm Negatif
6-9 mm şüpheli reaksiyon; 1 hafta sonra test tekrarı, 6-9 mm negatif, >10 mm Booster fenomeni*
10 mm ve üzeri Pozitif
Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir**
* Booster Fenomeni (Hatırlatma fenomeni): Uzun süre tüberküloz antijeniyle karşılaşmayan bellek hücreleri antijeni unuttur. Yapılan ilk TDT antijeni hatırlatır. Bir hafta sonra yapılan TDT gerçek reaksiyonun oluşmasına neden olur. Konversiyon olarak kabul edilmemelidir. ** Bağıışıklığı baskılanmış kişiler: Enerji oluşmasına neden olan viral hastalık geçirenler, HIV (+), AIDS, kontrolsüz DM, Hematolojik maligniteler, beslenme bozuklukları (kronik peptik ülser, gastrektomi, kolon rezeksiyonu, baş, boyun kanserleri, üst gastrointestinal sistem karsinomları, kronik malabsorbsiyon sendromları) silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, 15 mg veya üzerinde 2 haftadan uzun kortikosteroid kullanımı

Tüberkülin deri testi spesifitesi ve sensitivitesi düşük bir testtir. Çünkü yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları oldukça yüksektir. Yalancı pozitifliğe neden olan en önemli faktörler tüberküloz dışı mikobakterilerle enfeksiyon ve Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşılmasıdır. Ülkemizde bu faktörlerden BCG aşılmasının daha fazla etkili olduğu düşünülmektedir. Yalancı pozitiflik oranları dünyanın değişik bölgelerine göre farklılık göstermekle birlikte %17-25 gibi oranlar verilebilmektedir.⁴ TDT de yalancı negatiflik oranları da azımsanmayacak düzeydedir. Yapılan çalışmalarda bu oranların %17-32 düzeyinde olduğu görülmektedir.⁴ Yalancı negatiflik nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

İnterferon Gama Salınım Analizleri

Latent tüberküloz enfeksiyonunun ortaya konulmasında kullanılan testlerden olan interferon gama salınım analizleri ("Interferon gamma release assays", IGRAs) hastanın immun sisteminin TBC basiline karşı nasıl yanıt verdiğini gösteren kan testleridir.¹ Burada in vitro olarak sensitize olmuş T hücrelerinin mikobakterium tüberkülozis antijenlerine maruz bırakılması sonrası interferon gama salınımı ELISA ("enzyme linked immunosorbent as-

Tablo 2. Tüberkülin deri testi (TDT) yanıtını azaltan faktörler

Test edilen kişiye ait faktörler
• Enerji yapan hastalık (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV, tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TBC, TBC plörezi)
• Canlı virüs aşılı (Kızamık, kabakulak, polio, su çiçeği)
• Metabolik bozukluklar (Kronik böbrek yetmezliği)
• Protein eksikliği (afibrinojenemi, ciddi protein eksikliği)
• Lenfoid organ hastalıkları (Hodgkin hastalığı, lenfoma, lösemi, sarkoidoz)
• İlaçlar (Kemoterapi ilaçları, kortikosteroid)
• Yaş (Yenidoğan, yaşlı hastalar)
• Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalık, graft versus host reaksiyonları)
Kullanılan tüberküline ait faktörler
• Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet)
• Uygunsuz sulandırmalar
• Kimyasal denatürasyon
• Kontaminasyon
• Yapışma (Tween 80 ile engellenmektedir)
Uygulama yöntemine ilişkin faktörler
• Çok az antijen enjekte etmek
• Cilt altına enjeksiyon
• Enjektörde solüsyonun beklemesi
• Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler
• Deneyimsiz okuyucu
• Kayıt hataları

say”) veya “enzyme-linked immunospot assay” teknolojisi ile ölçülür. QuantiFERON-TB Gold testi [Cellestis Limited, California, USA, (QFT-G)] bir IGRA testi olup immun olarak sağlıklı bireylerde kullanılmak üzere Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) kullanımı onaylanmış bir testtir. Son olarak daha basitleştirilmiş bir test olan QuantiFERON-TB In-tube (Cellestis) geliştirilmiştir. Öte yandan T SPOT.TB (Oxford Immunotech, Oxford, UK) testi yine bir IGRA testi olup ABD haricinde dünyanın diğer ülkelerinde kullanılmaktadır.⁵ Pozitif TDT veya IGRA bireyin latent tüberküloz olduğunu gösterir ve bireyde aktif enfeksiyonu olup olmadığını göstermez. Pulmoner tüberküloz hastalığının ortaya konmasında toraks BT ve balgam örneklerinin incelenmesi gerekliliği vardır.

Tüberküloz aşısı (BCG) TBC basiline yakın bir suş olan mikobakterium bovis içerir. Birçok ülkede kullanılan BCG aşısı bireyi TBC enfeksiyonuna karşı tamamen koruyamamaktadır ve TDT’de de yalancı pozitifliğe neden olabilmektedir. Aşı olmuş bireylerde latent enfeksiyonun ortaya konulmasında BCG ile daha az çapraz reaksiyon veren IGRA testlerinin kullanımı TDT’ye tercih edilmelidir. Erken testlerde PPD uyarıcı antijen olarak kullanılmış ise de yeni testlerde mikobakterium tüberkülozis için çok yüksek spesifisiteye sahip olan erken sekretuar antijenik hedef-6 (“early secretory antigenic target-6”, ESAT-6) ve kültür filtrasyon proteini (“culture filtration protein-10”, CFP-10) kullanılmaktadır. Bu proteinler mikobakterium tüberkülozisin diğer suşlardan farklılık gösteren segmentinde ifade edilmektedir. Bu nedenle BCG ve diğer çevresel mikobakteri suşlarında bulunmamaktadır.^{5,6}

İnterferon gama salınım analizi testlerinin kullanım sınırlılıkları da bulunmaktadır. Birincisi, deri testinde olduğu gibi, IGRA testleri latent ile aktif hastalığı ayırt etmez. Buna ek olarak IGRA testleri daha yüksek mali-

yete sahiptir, tecrübeli laboratuvar gereksinimi vardır ve alınan kan örneklerinin büyük titizlikle işlenmesi zorunluluğunu doğurur. Yakın zamanda yapılmış TDT testi hatırlatma fenomeni (“booster” etkisi, bakınız Tablo 1) yolu ile IGRA pozitifliğini arttırmaktadır. Son olarak, IGRA testlerinin latent enfeksiyonun ortaya konulmasında bildirilen sensitivite ve spesifisite sonuçları dikkatle ele alınmalıdır. Aktif hastalığın ortaya konulmasının aksine, yeni bir testin latent hastalığın tanınmasında üstünlüğünün gösterilmesi altın standart test olmaması nedeni ile güçlüğe sahiptir.⁵

Son olarak, 2006 yılında İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (“National Institute of Health and Clinical Excellence”) IGRA testlerinin latent enfeksiyon açısından risk altında ve TDT pozitif olan tüm bireyler ile immun sistemi zayıflamış hastalarda kullanılmasını önermiştir. Buna karşın ABD’de Hastalık Kontrol ve Önlenmesi Merkezi (“Centers for Disease Control and Prevention”, CDC), latent enfeksiyonun ortaya konulmasında IGRA testini TDT’ine alternatif bir test olarak tavsiye etmektedir.⁵

Bu testlerden, T SPOT.TB testinin aktif enfeksiyonda çok yüksek sensitiviteye (%97) sahip olduğu ve basille temas durumunun değerlendirilmesinde temas derecesi ile iyi korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise QFT-G testinin 216 BCG aşıli hemşirelik okuluna yeni başlayan öğrencilerden oluşan düşük risk grubunda yapılan bir çalışmada %98,1 oranında spesifisiteye sahip olduğu anlaşılmıştır. Kültür ile kanıtlanmış TBC enfeksiyonu olan 118 hasta ile yapılan çalışmada ise %89 oranında sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.¹ Tüberküloz ile ilişkili üveitin tanısının konulmasında ise QFT-G, TDT’ye ancak çok hafif bir üstünlük göstermiştir.⁷

Akciğer Grafisi ve Bilgisayarlı Tomografi

Oküler TBC, pulmoner TBC kanıtı olmaksızın da meydana gelebilmekle birlikte, radyoloji ile aktif, iyileşmiş/primer veya reaktivasyon TBC’u konusunda delil oluşturulabilmektedir. Primer TBC’de lezyon akciğerin herhangi bir lokalizasyonunda gözlenebilmektedir. Kavite oluşumu nadirdir, kenarları düzgün olmayan homojen yoğun konsolidasyon şeklinde bulgu verir. Unilateral veya bilateral hilar ve paratrakeal lenfadenopati primer TBC için karakteristik özellik taşımaktadır. Diğer radyolojik bulgular arasında obstrüktif pnömoni ile atelektazi, bronşiektatik değişiklikler, plevral efüzyon veya miliyer TBC’de gözlenen çok sayılı kurşun-benzeri opasiteler yer alır. Ancak primer TBC’de radyoloji normal olarak da görüntü verebilmektedir.³

Primer TBC enfeksiyonunda akciğerin herhangi bir bölgesi tutulum gösterse de reaktivasyon TBC’unda en sık olarak üst lob veya alt lobun superior segmentinde

Tablo 3. İntraoküler tüberkülozun klinik sunumları

Tutulum	Özellikleri
1. Ön üveit	Granüloamatöz, nongranüloamatöz, iris nodülleri, siliyer cisim tüberküli
2. İntermediyer üveit	Pars plana ve periferik üveada organize eksudalar ile birlikte granüloamatöz, nongranüloamatöz
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 TBC enfeksiyonu/aşırı duyarlılık yanıtı olarak kabul edilmektedir

tutum meydana gelmektedir. Reaktivasyon bölgesinde konsolidasyon, artmış lineer dansiteler, kavite, fibrozis ve kalsifikasyon bulguları gözlenebilmektedir. Lenf nodu nadirdir. Konsolidasyon yama tarzında veya konfluan olarak gözükülebilmektedir. Kavite oluşumundan endobronşiyal yayılım çok sayıda asiner gölge olarak bulgu vermektedir. Kalsifiye lenf nodu ve pulmoner nodüller inaktif hastalığı göstermektedir.³ Bilgisayarlı tomografinin yüksek şüphe uyandıran bireylerde uygulanması önerilmekle birlikte klinik üveit pratiğimizde akciğer grafisi yerine toraksın görüntülenmesi için bilgisayarlı tomografi rutin olarak istenmektedir.

Tanı İçin Doğrudan Kanıt Oluşturan Testler

Asite Rezistan Boyama/ Sürüntü

Sekresyon, sıvı veya hastalıklı bölgeden alınan doku örneklerinde TBC basilinin (asite rezistan basil, "ARB") asite rezistan boyama ile gösterilmesi yolu ile TBC tanısı doğrudan konulmaktadır. Basil genellikle az sayıda, ince uzun, hafif eğri, tomurcuklu çubuklar olarak gözlenmekte ve çiftli veya kümeler halinde boyanmaktadır. Birçok laboratuvar Ziehl-Nielsen boyama yerine boyama için auramine O veya auramine-rhodamine boyasını birincil boya olarak ve karşıt boya olarak potasyum permanganatı kullanmaktadır. Bakteri düşük büyütmede koyu bir zeminde floresan, parlak turuncu-sarı renkte gözükülmektedir.⁸ Balgamda görülen organizma sayısı pulmoner hastalık ve hastanın bulaştırıcılığı ile doğrudan orantılıdır. Ancak pozitif sürüntü saptanabilmesi için balgamdaki basil sayısının 106 basil/ml daha fazla olması gerektiği tahmin edilmektedir. İntraoküler sıvılardan elde edilecek örneklerde basil sayısı düşük olacağından direkt mikroskopi yolu ile sürüntünün incelenmesi tanının konulmasında genellikle yardımcı olmamaktadır. Ancak yaygın kazeifikasyon nekrozu gösteren lezyonlar veya endoftalmi ile başvuran bir hastadan hazırlanacak sürüntünün boyanarak incelenmesinin tanısal değerinin daha yüksek olması beklenmektedir.³

Mycobacterium Tuberculosis Kültürü

Kültür, türlerin belirlenmesi ve ilaç duyarlılığının belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Lowenstein-Jen-

son (yumurta bazlı) besi yeri kullanımı ve konvansiyonel kültür metodunun uygulanması ile primer izolasyon 4-8 hafta sürmektedir.³ Burada neden mikobakterinin 20-24 saatlik bölünme süresidir. Ticari ortam sistemleri mikobakterinin hızlı üremesi (1-3 hafta) ve tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Bunlar radyometrik veya kalorimetrik tespit sistemleridir. Bu sistemlerden, BACTEC sistemi mikobakteri için yüksek spesifisiteye sahip karbon 14-işaretleli temel madde ortamı kullanılırken, mikobakteriyel büyüme indikatör tüpü sistemi floresan bazlı bir sistemden oluşmaktadır. Bu yöntemler TBC basilinin 7-22 (sürüntü pozitif örneklerde üreme sürüntü negatif örneklere göre daha hızlı meydana gelmektedir) günde kültürde tanınmasına olanak sağlamaktadır.⁸

Ancak intraoküler sıvılardan alınacak örneklerde basil sayısının düşük olması kültür sonucunu da olumsuz etkileyen bir faktördür.³

Nükleik Asit Amplifikasyon Analizleri

Polimeraz zincir reaksiyonu ("polymerase chain reaction", PCR), mikobakteriyel DNA'yı çoğaltma özelliğine sahip sensitif ve spesifik bir tanısal testtir. Az miktarda örnekte çalışılabilmesi sebebi ile özellikle intraoküler sıvıların incelenmesinde büyük avantaj sağlamaktadır. İntraoküler örneklerden ön kamara sıvısı, vitreus, subretinal sıvı ve nadiren korioretinal biopsinin PCR ile analizinin yapılabilmesi mümkündür. Yine Eales hastalığında vitrektomi ile elde edilen epiretinal membran örneğinde de PCR ile TBC basilinin gösterilmesi mümkün olmuştur. Polimeraz zincir reaksiyonu analizinin intraoküler TBC tanısının erken konulmasında etkin bir yöntem olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir.³

Retinal vaskülit ve granülomatöz panüveit hastalarında TBC basilinin ortaya konulmasında PCR pozitifliği sırası ile %33,3 ve %66,6 olarak rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada, PCR pozitifliği saptanan hastalarda anti-tüberküloz tedavi (ATT) kullanımı ile hastaların belirti ve bulgularının tedavisi ve nükslerin engellenmesi mümkün olmuştur.⁹ Aynı grubun bir başka çalışmasında, ön kamara sıvısında TBC basilinin varlığını PCR tekniği ile olası intraoküler TBC düşünülen hastalar ile kontrol grubunda araştırmıştır. Birinci grupta hastaların yaklaşık

Tablo 4. Antitüberküloz tedavide kullanılan ilaçlar ve özellikleri

İlaç	Etki mekanizması	Günlük doz		Yan etki
		Çocuk	Erişkin	
İzoniazid	Bakterisidal	10-20 mg/kg	5 mg/kg	Hepatit, periferik nöropati, ateş
Rifampisin	Bakterisidal	10-20 mg/kg	10 mg/kg	Hepatit, grip-benzeri sendrom, trombositopeni
Pirazinamid	Bakterisidal	15-30 mg/kg	15-30 mg/kg	Majör hepatotoksisite, hiperürisemi
Etambutol	Bakteriostatik	15-25 mg/kg	15-25 mg/kg	Optik nöropati
Streptomisin	Bakterisidal	20-40 mg/kg	15 mg/kg	Sağırılık, renal disfonksiyon, baş dönmesi

%60'ında ve kontrol grubunda %23'ünde PCR pozitifliği saptanmıştır. Yine tedavi ile inflamasyon kontrol altına alınabilmiş ve 18 aylık takip boyunca nüks gelişimi gözlenmemiştir.¹⁰

Eales hastalığı olan hastalarda da sürüntü ve kültür tanıya katkı sağlamazken PCR ile vitreus örneklerinde PCR TBC basilinın tespiti için yüksek sensitiviteye sahip bulunmuştur.¹¹ Yine "nested" PCR (nPCR) tekniği de TBC basilinın mevcudiyetini göstermede hem Eales hastalığı olan hastalardan pars plana vitrektomi ile elde edilen epiretinal membranlarda hem de olası intraoküler TBC şüphesi olan hastalarda etkin bulunmuştur. Eales hastalığı olan hastaların epiretinal membran örneklerinin %47,8'inde TBC nPCR ile pozitif saptanırken olası intraoküler TBC olan hastaların %77'sinde TBC pozitif bulunmuştur.^{12,13}

Gerçek zamanlı PCR kontaminasyon ile enfeksiyona yol açan patojenin ayırt edilebileceği bir PCR tekniğidir.¹⁴ Gerçek zamanlı PCR ile enükle edilen bir gözde TBC basili nekrotik retina pigment epiteli düzeyinde gösterilmiştir.^{15,16} Bu bulgu daha uzun süre ATT gerektiren rekürren multifokal veya serpijöz-benzeri koroiditten gelişimini açıklamaktadır.

Polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin güvenilirliği ayar için alınan maddenin ("assay") spesifitesine dayanmaktadır. Bunların belirlenmesi intraoküler sıvılardan elde edilen kültürlerin tanısal değerinin yukarıda anlatılan nedenler ile düşük olması ve intraoküler örneklerden histopatolojik inceleme yapılmasının mümkün olmaması nedeni ile güçlük arz etmektedir. İntraoküler TBC hastalarında PCR ile TBC basili genomunun IS 6110 sekansı kullanılarak belirlenmesi için bildirilen pozitiflik %37-40 iken, MPB64'ün belirlenmesi için uygulanan nPCR tekniğinin 10000 kat daha sensitif ve %100 spesifik olduğu bildirilmektedir.^{9,17}

İntraoküler Tüberküloz İçin Tanısal Kriterler

İntraoküler TBC tanısının konulmasında geçmişte öneriler getirilmiş olmakla birlikte iyi tanımlanmış kriterler bulunmamaktadır. Bu çalışmalarda yetersizlik enfeksiyon bölgesinden tanısal örneklerin alınamamasından kaynaklanmakta idi. Geçmişte nadiren, şüphe uyandıran hastalardan kültür ve bakteriyolojik araştırma için örnek alınmakta idi. Ancak intraoküler sıvıların PCR analizi ile birlikte TBC üveitinın tanınmasında gelişmeler olmuştur. Bu tip laboratuvar çalışmalar ile klinik parametreler, takip muayeneleri ve ATT'ye terapötik yanıtla dayandırılarak intraoküler TBC için tanısal kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterler ATT başlanması konusunda yardımcı olma özelliği taşımaktadır. Klinik ve laboratuvar parametrelere dayandırılan bu kriterler dikkate alınarak hastalar doğrulanmış ve olası intraoküler TBC hastası olarak sınıflandırılabilir.¹⁸ Buna göre, klinik bulguların

mevcudiyeti (Tablo 3) ile birlikte aşağıda tanısal kriterler içinde 2 no'lu başlık altında sıralanan bulgulardan bir bulgusu bulunan bir hasta doğrulanmış intraoküler TBC olarak kabul edilmektedir. Öte yandan, Tablo 3'de yer alan klinik bulgulara sahip bir hastada 3 no'lu kriterlerden biri veya ATT'ye pozitif yanıt (5 no'lu kriter) ile birlikte 4 no'lu kriter mevcut ise hasta olası intraoküler TBC kabul edilmelidir. Olası intraoküler TBC düşünülen hasta da bir TBC uzmanına yönlendirilmeli ve tedavisi planlanmalıdır.

1. Klinik bulgular

Tablo 3'de gösterildiği üzere.

2. Oküler araştırmalar

a. Mikroskop ile aside dirençli basilin varlığının ortaya konulması veya oküler sıvıda *M. tuberculosis* kültürü.
b. *M. tuberculosis* genomunun IS 6110 veya diğer sekanslarının oküler sıvıda PCR ile ortaya konulması.

3. Sistemik değerlendirme

a. Pozitif PPD

b. Akciğer grafisinde geçirilmiş veya aktif pulmoner TBC lezyonu

c. Doğrulanmış ekstrapulmoner TBC (mikroskopi veya etkilenen bölgeden *M. tuberculosis* kültürü)

4. Diğer üveit antitelerinin ekarte edilmesi

Özellikle TBC enfeksiyonunun sıklığının az olduğu coğrafi bölgelerde üveitin diğer nedenlerinin laboratuvar testler ile ekarte edilmesi gerekmektedir.

5. Terapötik test

Terapötik test dört-ilaçlı ATT (izoniazid, rifampisin, etambutol, ve pirazinamid) 4-6 haftalık bir süreçte pozitif yanıt alınması ile gerçekleştirilir. Rezistans gelişimi riski nedeni ile izoniazid ile tekli deneme tedavisi yapılmaması önerilmektedir. ATT başlanılan hastanın TBC konusunda uzmanlaşmış bir hekim tarafından başlanılarak takibinin yapılması önerilmektedir. Gözde ATT ile meydana gelen yanıt ise oftalmolog tarafından değerlendirilmelidir.

İntraoküler Tüberküloz Tanısında Oküler

Görüntüleme Yöntemleri

Flöresein anjiyografi (FA) en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmakla birlikte indosiyanın yeşili anjiyografi (İSYA), optik koherans tomografi (OCT), orbital ultrasonografi ve ultrason biyomikroskopisi (UBM) de tanıya yararlı bilgiler sağlayabilmektedir.³

Flöresein Anjiyografi

Flöresein anjiyografide boya geçişi sırasında tüberküller hipoflöresan gözüklükler ancak geç fazlarda hiperflöresan hale gelirler (Resim 1, 2A ve 3A). İnaktif iyileşmiş tüberküller ise sadece transmisyon hiperflöresansı gösterirler (Resim 2A). Geniş koroidal tüberkülomlar dilate kapiller yatak ile birlikte erken hiperflöresans ile birlikte ilerleyen fazlarda artan hiperflöresans ve geç fazda

ise lezyonu çevreleyen eksudatif dekolman alanında flöresein göllenmesi gösterirler. Flöresein anjiyografi koroidal tüberkül oluşumunun erken fazında veya inaktif bir lezyon varlığında gözlenebilecek koroidal neovasküler membran veya retinal anjiyomatöz proliferasyonun ortaya konulmasında da etkilidir.

Serpiginöz benzeri koroiditte FA başlangıçta aktif lezyon kenarında erken fazda hipoflörörens, geç fazda hiperflörörens ve lezyon kenarının aktif ilerleme gösteren bölgesinde diffuz boyanma gösterir. Erken fazlarda lezyon fokal iken erken hipo- ve geç hiperflörörens gözlenmektedir. İyileşmiş lezyonlarda ise transmisyon hiperflörörens veya retina pigment hiperplazisi bölgelerinde hipoflörörens gözlenir.

Retinal vaskülitte özellikle retinal venlerde belirgin olmak üzere FA damar duvarı boyanması ve flöresein kaçacağını gösterir. Periferik retinanın görüntülenmesi periferik kapiller nonperfüzyon ve eşlik eden neovaskülarizasyonların erken fotokoagülasyonun sağlanması açısından öneme sahiptir.

İndosiyanın Yeşili Anjiyografi

İndosiyanın yeşili anjiyografi olası intraoküler TBC düşünülen hastalarda subklinik lezyonların ortaya konulması açısından öneme sahiptir. Bu lezyonlar erken ve orta fazda hipo- ve geç fazda izo-veya hiperflörörens gözlenmektedirler. Yine geç fazlarda koroidal damarlarda flulaşma ve zonal hiperflörörens da gözlenebilmektedir. İndosiyanın yeşili anjiyografisinde gözlenen değişiklikler geri dönüşümlü olduğundan tedavinin monitörizasyonu açısından önem taşımaktadırlar. Akut koroidal lezyonlar erken ve transit fazında hipoflörörens gösterirler, geç fazda ise merkezi bir hipoflörörens (Resim 2B ve 3B) ve onu çevreleyen hiperflörörens gözüktür. Merkezi hipoflörörens koroidal lezyonların merkezinde yer alan yoğun infiltrasyon bölgesine tekabül etmektedir. Diffüz serpiginöz benzeri koroiditte İSYA'da erken ve geç fazda hipoflörörens gözlenmektedir.

Optik Koherans Tomografi

Optik koherans tomografi ile kistoid maküla ödemi ve subretinal neovasküler membranların değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir.

Orbital Ultrasonografi

Orbital ultrasonografi intraoküler tümörü taklit eden büyük tüberkülomların ayırt edilmesinde öneme sahiptir. Büyük/tüberkülo/abseler A-taramada orta veya düşük iç yansıma gösterirler ve B-taramada soliter kabarıklık olarak gözüktürler. Ultrasonografi ile farklı subretinal inflamatuvar lezyonların ayırımının yapılması mümkün olmasa da retinoblastom, malign melanom ve metastatik tümörlerin tüberkülomlardan ayırt edilmesinde yardımcıdır.

Ultrason Biyomikroskopi

Ultrason biyomikroskopisi seklüzyo veya oklüzyo pupillası ve kataraktı olan gözlerin incelenmesinde yardımcı bir testtir. Pars plana bölgesinde granülomların gösterilmesinde de faydalıdır.

Tedavi

Tıbbi tedavi

1. Tüberküloz için antitüberküloz tedavi (ATT)

Tüberküloz tedavisi hem enfeksiyonun kontrol edilmesini hem de inflamasyonun kontrol edilmesini içermelidir. Antitüberküloz tedavide kullanılan ilaçlar ve özellikleri Tablo 4'de gözükmektedir. Tedavide kullanılan ana ilaçlar izoniazid, rifampisin, etambütol, pirazinamid ve streptomisin'den oluşmaktadır. Oküler TBC için önerilen ATT, akciğer tutulumu için önerilen tedavi protokolü ile aynıdır ve hastanın bağışıklık durumuna (immün olarak sağlıklı/ immün sistemi zayıflamış) göre düzenlenmelidir. Tedaviye karşı rezistans gelişiminin önlenmesi için hastalarda muhakkak kombinasyon tedavisi başlanması önerilmektedir. Bu bağlamda, CDC dört ilaç (izoniazid, rifampisin, etambütol ve pirazinamid) ile tedavinin 2 ay süre ile kullanımı ve sonrasında ikili (izoniazid ve rifampisin) ile 4 aylık tedavi verilmesini önermektedir. İmmün sistemi zayıflamış hastalarda veya diseminasyon TBC hastalarında ikili tedavinin 7 aya uzatılması (toplam 9 ay) önerilmektedir.^{3,19,20} Sabit-doza kombinasyonu içeren antitüberküloz tabletleri geliştirilmiştir. Bu tabletler 2 veya daha fazla antitüberküloz ilacını tek tablette bir araya getirirler de bu kombinasyon tabletleri ile antitüberküloz ajanın biyoyararlanımı düşmektedir.²¹

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada TBC hastalarının yaklaşık %10'unun izoniazid ve/veya ri-



Resim 1. Sağ gözde tüberküloza bağlı aktif multifokal koroidit lezyonları

fampisine dirençli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle TBC düşünülen hastalarda tedaviye dörtlü ATT ile başlanması büyük önem taşımaktadır.²¹

Antitüberküloz tedavide kullanılan ajanlardan rifampisin karaciğer enzimlerinin güçlü bir uyarıcısıdır ve kortikosteroid, oral kontraseptif, antikoagülan ve antiepilepsi ilaçlarının metabolizmasını hızlandırmaktadır.²¹

2. Antitüberküloz Tedavi Süresi

İdeal tedavi süresi tam olarak bilinmemektedir. Çok sayıda doğrulanmış veya olası oküler TBC hastasının dahil edildiği bir çalışmada dörtlü ATT'nin 6-15 ay kullanımı ile hastaların %95'inde intraoküler inflamasyonun gerilediği gösterilmiştir. Burada izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid 2-3 ay süre ile kullanıldıktan sonra izoniazid ve rifampisin ile ikili tedaviye 9-12 ay süre ile devam edilmiştir. Tedaviye yanıt 4-6 hafta içinde ortaya çıkmıştır. Yine, CDC ATT'ye yanıtın yavaş olduğu bilinen lokalizasyonlarda meydana gelen TBC enfeksiyonunda uzatılmış tedaviyi önermektedir. Bu nedenle intraoküler TBC tedavisinde uzatılmış tedavi önerilmektedir.^{3,20}

3. Kortikosteroid/immunosupresif ajanların tedaviye eklenmesi

Dörtlü ATT ile birlikte düşük doz kortikosteroid tedavisinin 4-6 hafta süre ile kullanımının gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtının yol açtığı oküler doku hasarını azaltmakta etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak ATT verilmeksizin bu hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisinden kaçınılmalıdır. Antitüberküloz tedavi verilmeksizin kortikosteroid tedavisi uygulanan hastalarda basilin çoğalmasının hızlandırılması ile birlikte panoftalmi veya latent enfeksiyonun aktive edilmesi ile sistemik TBC enfeksiyonunun alevlenmesi söz konusu olabilmektedir.

4. PPD Pozitifliği Saptanan Üveit Hastalarında İmmunosupresif İlaçların Kullanımı

Pozitif PPD testi hastanın latent veya aktif TBC enfeksiyonunun bir göstergesidir. Tüberküloz üveiti olmayan

hastalarda da PPD pozitifliği yaygınlığını yüksek bulan çalışmalar bulunmaktadır. Bu hastaların bir kısmında üveitin kontrolü için anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) de dahil olmak üzere kortikosteroid/immunosupresif tedavi gerekeceğinden bu hastalarda tedaviye eklenecek ATT konusunun aydınlatılması gerekmektedir.^{3,22} Üveit veya otoimmün hastalıkların tedavisinde anti-TNF kullanımı gereken hastalarda latent enfeksiyonun aktivasyonu gelişebilmektedir. Bu nedenle anti-TNF başlanacak hastalara tedaviye başlanmadan önce PPD testi uygulanmalıdır.³

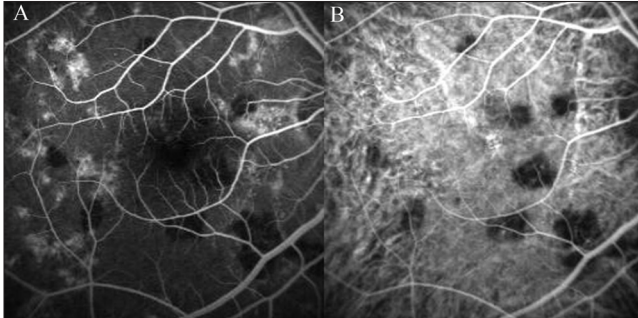
Bu bağlamda, PPD testi pozitif latent TBC enfeksiyonu saptanan hastalar için önerilen tedavi aşağıdaki gibidir:

1. İzoniazid 300 mg/day 9 ay süre ile
2. Günlük kullanım mümkün değil ise 15 mg/kg izoniazid haftada 2 kez
3. İzoniazid kullanımı mümkün değil ise günlük rifampisin 4 ay süre ile
4. 2 aylık tedavi süresi sınırı olan hastalarda günlük rifampisin ve pirazinamid 2 ay süre ile

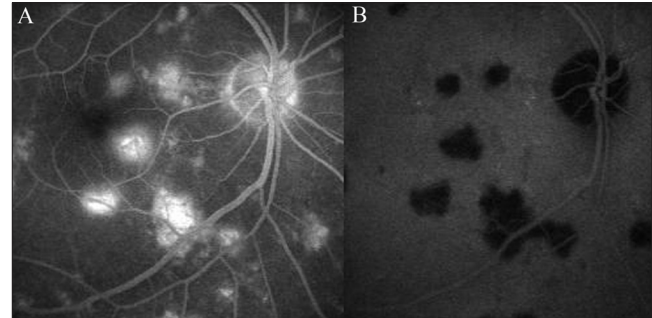
Tüm hastalara yaş göz önünde bulundurulmaksızın 5 tüberkülin ünitesi PPD uygulandığında saptanan sonuç >10 mm veya HIV pozitif bir hastada PPD >5 mm ise, TBC ile enfekte bir hasta ile yakın teması var ise, veya akciğer grafisinde eski TBC bulgusu mevcut ise tedavi başlanmalıdır.²³ Ancak latent enfeksiyon için tedavi önerileri farklı coğrafyalarda farklılık göstermektedir.

Antitüberküloz tedavide kullanılan ilaçların oküler yan etkileri

Etambutol doza bağımlı toksiteye yol açmaktadır ve toksite 15 mg/kg altındaki günlük dozlarda nadir olarak gözükmektedir. Optik nöropati, edinsel kırmızı-yeşil diskromatopsisi, santral skotom, disk ödemi, disk hiperemisi, peripapiller işsi hemorajiler, optik atrofi ve nadiren retina ödemi ve foveada pigmenter değişiklikler gözlenebilmektedir. Optik nörit ani başlangıçlıdır ve



Resim 2: Fotoğraf 1'de renkli fundus fotoğrafı gözlenen hastanın sağ göz erken faz flöresein anjiyografi **A)** ve erken faz indosiyenin yeşili anjiyografisi **B)** Flöresein anjiyografide multifokal yerleşimli koroid tüberkülozlarına ait hipoflörösan odaklar ve iyileşmiş tüberküllere ait transmisyon hiperflörösansı alanları gözükmektedir. İndosiyenin yeşili anjiyografide ise koroid tüberkülozlarına ait hipoflörösan gözlenmektedir.



Resim 3: Fotoğraf 1'de renkli fundus fotoğrafı gözlenen hastanın sağ göz geç faz flöresein anjiyografi **A)** ve geç faz indosiyenin yeşili anjiyografisi **B)** Flöresein anjiyografide erken fazda hipoflörösans gösteren multifokal yerleşimli koroid tüberkülozlarının geç fazda hiperflörösans gösterdikleri ve indosiyenin yeşili anjiyografide koroid tüberkülozlarının hipoflörösan kaldıkları görülmektedir.

tedavinin 3.-6. ayında ortaya çıkmaktadır. Tüm hastalardan tedavi başlangıcında görme keskinliği, görme alanı ve renkli görmeyi içeren başlangıç oftalmolojik muayenesi istenmelidir. Günlük dozu 15 mg/kg üzerinde olan veya uzun süreli kullanımın gerekli olduğu hastalarda tedaviye başlanırken oftalmolojik takip önerilmektedir. Hasta 2-4 haftada bir görülmelidir, düşük doz kullanılan hastalarda ise 3-6. aylar arasında bir kez muayene yapılması yeterlidir. Oküler yan etkinin gözlenmesi halinde ilaç tedavisi hemen kesilmelidir, görme keskinliğinde 10-15 gün içinde artış beklenmektedir. Görme keskinliğinde artış olmaması durumunda 10-28 hafta süre ile parenteral 40 mg/gün dozunda hidrosikobalamin tedavisi başlanmalıdır.^{3,24}

İzoniazid ile nadiren optik nörit veya optik atrofi rapor edilmektedir.³

İmmun yetmezliği olan bireylerde intraoküler tüberküloz "Human immunodeficiency virus", (HIV) enfeksiyonlu hastalarda mikobakterial enfeksiyonlar rapor edilmektedir.²⁵⁻²⁸ Özellikle HIV enfeksiyonlu hastalarda ekstrapulmoner TBC enfeksiyonu sıklığındaki artış oküler TBC konusunda endişe yaratmaktadır. Hem M. tuberculosis hem de atipik mikobakteriler sistemik ve oküler enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Oküler bulgular arasında çok yaygın koroidal infiltrasyonlar, koroidal nodüller, vitritis, endoftalmi, koroidal tüberküloz, koroidit, multifokal koroidit, ve korioretinit yer almaktadır.³ Yüksek ölçüde aktif antiretroviral tedavinin ("Highly active antiretroviral therapy", HAART) kullanımı ile birlikte CD4 hücre sayısında yükselme ve buna bağlı olarak mikrobiyal antijenlere karşı inflamatuvar yanıtta artış ile birlikte öncesinde latent olan enfeksiyonun manifest hale gelmesi gözlenmektedir ve immun iyileşme üveiti olarak adlandırılmaktadır.²⁹

Anerji sebebi ile PPD negatif olabileceğinden moleküler veya diğer testlerin uygulanamaması durumunda, tanı güçlük arz edebilmektedir. Anerji ile CD4 sayısı arasında doğrudan bir ilişki tanımlanmıştır ve anerinin <400/mm³ altındaki değerlerde arttığı gösterilmiştir. Yine, HIV-seronegatif hastalarda PPD pozitifliği daha yüksek oranda gözlenmektedir.^{30,31}

Bu hastaların tedavisi enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile düzenlenmelidir ve oftalmolog tarafından yönlendirilmemelidir.

Sonuç olarak dünya genelinde yaygın olan ve oküler tutulumu neden olabilen TBC enfeksiyonunun göz hekimlerince tanınmasının önemli olduğu kanısındayız. İntraoküler TBC tanısı için standardize edilmiş tanısal kriterlerin olmaması nedeni ile tanı ve tedavi konusunda zorluklar bulunmaktadır. Ancak son dönemlerde TDT, IGRA, toraksın bilgisayarlı tomografisi ve PCR ile ilgili yapılmış çalışmalar oküler TBC tanısının konulmasında

yeni yaklaşımların doğmasına neden olmuştur. Günümüzde, intraoküler TBC tedavisinde dördü tedavinin uzatılmış süre ile kullanılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Abrams J, Schlaegel TF. The tuberculin skin test in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1983;96:295-8.
3. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis-an update. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:561-87.
4. 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. p55-56.
5. Albini TA, Karakousis PC, Rao NA. Interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:486-8.
6. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune based diagnosis of tuberculosis. *Lancet.* 2000;356:1099-104.
7. Ang M, Htoon HM, Chee SP. Diagnosis of tuberculous uveitis: clinical application of an interferon-gamma release assay. *Ophthalmology.* 2009;116:1391-6.
8. Truksis 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.
9. Arora SK, Gupta V, Gupta A, Bambery P, Kapoor GS, Sehgal S. Diagnostic efficacy of polymerase chain reaction in granulomatous uveitis. *Tuber Lung Dis.* 1999;79:229-33.
10. Gupta V, Arora S, Gupta A, Ram J, Bambery P, Sehgal S. Management of presumed intraocular tuberculosis: possible role of the polymerase chain reaction. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76:679-82.
11. 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.
12. 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.
13. Ortega-Larrocea G, Bobadilla-del-Valle M, Ponce-de-León A, Sifuentes-Osorio J. Nested polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis DNA detection in aqueous and vitreous of patients with uveitis. *Arch Med Res.* 2003;34:116-9.
14. Van Gelder RN. Applications of the polymerase chain reaction to diagnosis of ophthalmic disease. *Surv Ophthalmol.* 2001;46:248-58.
15. Rathinam SR, Rao NA. Tuberculous intraocular infection presenting with pigmented hypopyon: a clinicopathological case report. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:21-2.
16. Biswas J, Madhavan HN, Gopal L, Badrinath SS. Intraocular tuberculosis. Clinicopathologic study of five cases. *Retina.* 1995;15:461-8.
17. Biswas J, Shome D. Choroidal tubercles in disseminated tuberculosis diagnosed by the polymerase chain reaction of aqueous humor. *Ocular Immunol Inflamm.* 2002;10:293-8.
18. Gupta A, Gupta V. Tubercular posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005;45:71-88.
19. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Bambery P, Arora SK. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberculosis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:772-9.

20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52:735-9.
21. Bodaghi B, LeHoang P. Ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11:443-8.
22. Bates JH. The tuberculin skin test and treatment of latent tuberculosis infection. In: Rom WN, Garay SM eds. *Tuberculosis.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. p.837-42.
23. Hamuryudan V, Hatemi G. Özel durumlarda TNF-alfa antagonistlerinin kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics.* 2010;3:57-66.
24. Bıçakçı Ş, Özeren A, Yerdelen D, Sarıca Y. Etambutol kullanımına bağlı optik nöropati. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2005;25:460-2.
25. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1991;324:1644-50.
26. Buckingham SJ, Haddow LJ, Shaw PJ, Miller RF. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with mycobacterial infections starting highly active anti-retroviral therapy. *Clin Radiol.* 2004;59:505-13.
27. Cassoux N, Reux I, Guex-Crosier Y, LeHoang P. [Retinal manifestations of AIDS]. *Rev Prat.* 1996;46:1745-9.
28. Rao NA. Acquired immunodeficiency syndrome and its ocular complications. *Indian J Ophthalmol.* 1994;42:51-63.
29. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:157-61.
30. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK; USPHS; Infectious Disease Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-8):1-52.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Purified Protein Derivative (PPD)-Tuberculin anergy and HIV infection: Guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991;40:27-33.