



Olası Oküler Tüberküloza Bağlı Oküler İnflamasyonlu Hastaların Klinik Profili ve Tedaviye Yanıtı: Retrospektif Bir Çalışma

Clinical Profile and Treatment Response of Patients with Ocular Inflammation due to Presumed Ocular Tuberculosis: A Retrospective Study

© Suma Elangovan*, © Senthamarai Govindarajan*, © Lakshmi Mayilvakanam**, © Nithya Gunasekaran***

*Oftalmoloji Anabilim Dalı, ESIC Medical College ve PGIMSR, TN.Dr.MGR Tıp Üniversitesi, Chennai, Hindistan

**Danışman Oftalmolojist, Chennai, Hindistan (Geçmiş Kuruluş: ESIC Tıp Fakültesi ve PGIMSR, K. K. Nagar, Chennai)

***Danışman Oftalmolojist, Puducherry, Hindistan (Geçmiş Kuruluş: ESIC Tıp Fakültesi ve PGIMSR, K. K. Nagar, Chennai)

Öz

Amaç: Oküler tüberküloz ekstrapulmoner bir tutulumdur ve değişik belirtilere sahip olması nedeniyle tanı ve tedavide önemli zorluklar içerir. Bu çalışmanın amacı, tüberküloza bağlı oküler inflamasyonların çeşitli klinik belirtilerini tanımlamak ve bu hastalarda anti-tüberküloz tedavi (ATT) ve kortikosteroidler ile tedaviye yanıtı değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: ATT ile başlayan ve ATT başladıktan sonra en az 6 ay tedavi alan oküler tüberkülozlu 29 hastanın retrospektif analizi yapıldı. Hastanın yaşı, cinsiyeti, lateralite, pulmoner/ekstra pulmoner tüberküloz varlığı veya yokluğu, tüberküloz ile temas öyküsü, oküler tutulum bölgesi ve hastalık süresi, ortaya çıktığı zamanki görme keskinliği ile altı ayda takip ve tedaviye yanıt bilgileri kaydedildi.

Bulgular: Hastalarımızın çoğu 21-60 yaşları arasında, ekonomik olarak üretken yaşıydı ve çalışma popülasyonumuzda yaygın olarak tek taraflı granülomatöz anterior üveit gelişti. Semptomların başlangıcı ile tedavinin başlaması arasında geçen süreye rağmen, 6 aylık ATT'yi tamamlayan hastaların %79,3'ünde tedaviye olumlu yanıt saptandı. Tedavinin başlangıcındaki gecikmenin çeşitli nedenleri de araştırıldı.

Sonuç: Olgu serimizde, çeşitli oküler bulgular ve olası oküler tüberküloz tanısında karşılaşılan zorlukları sunduk. Anti-tüberküloz tedavi sonuçları, hastalarımızın çoğunda olumludur. Bu nedenle, hekimler tüberkülozdan şüphelenmeli ve ATT başlamaktan çekinmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Olası oküler tüberküloz, tüberküloz, göz iltihabı, ekstra pulmoner tüberküloz

Abstract

Objectives: Ocular tuberculosis is an extrapulmonary tuberculous infection and has varying manifestations which pose a huge challenge to diagnosis and treatment. The purpose of this study is to describe the various clinical manifestations of ocular inflammations due to tuberculosis and to assess the response to treatment following antituberculous therapy (ATT) and corticosteroids in these patients.

Materials and Methods: We performed a retrospective analysis of 29 patients with presumed ocular tuberculosis who were started on ATT and completed follow-up of at least 6 months after ATT was initiated. The data collected were: age at presentation, sex, laterality, presence or absence of pulmonary/extrapulmonary tuberculosis, history of exposure to tuberculosis, site of ocular involvement and duration of illness, visual acuity at presentation and at 6-month follow-up, and response to treatment.

Results: Most of the patients were of economically productive age, between 21-60 years. This most common presentation in our study population was unilateral nongranulomatous anterior uveitis. In spite of the delay between symptom onset and start of therapy, favorable response was noted in 79.3% of patients at completion of 6 months of ATT. The various reasons for the delay in start of therapy were also evaluated.

Conclusion: In this case series, we presented the various ocular manifestations and the difficulties faced in the diagnosis of presumed ocular tuberculosis. Outcomes of ATT were favorable in most of our patients. Thus, the clinician should exercise a very high degree of suspicion and should not withhold a trial of ATT.

Keywords: Presumed ocular tuberculosis, tuberculosis, ocular inflammation, extrapulmonary tuberculosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Senthamarai Govindarajan, Oftalmoloji Anabilim Dalı, ESIC Medical College ve PGIMSR, TN.Dr.MGR Tıp Üniversitesi, Chennai, Hindistan Tel.: +918124348850 E-posta: sentha7@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-3594-2076

Geliş Tarihi/Received: 25.07.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.01.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Tüberküloz, dünya çapında, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, morbidite ve mortalitenin önde gelen enfeksiyöz nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nden elde edilen veriler, tüberkülozun küresel nüfusun yaklaşık üçte birini etkilediğini belirtmektedir.^{1,2} 2016 yılında, dünya çapında 10,4 milyon yeni tüberküloz olgusu olduğu tahmin ediliyordu. Bu küresel yükün %64'ünü şu yedi ülke taşıyordu: Hindistan, Endonezya, Çin, Filipinler, Pakistan, Nijerya ve Güney Afrika.³ Tüberküloz enfeksiyonunun tedavisindeki başlıca zorluklar olarak raporlama ve tanının yetersiz olması gösterilmiştir.

Tüberküloza bağlı oküler inflamasyon tüberküloz basillerinin doğrudan invazyonuna veya ekstraoküler enfeksiyon odaklarına bağlı immünojenik reaksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Oküler tüberküloz prevalansının, çalışılan popülasyona ve kullanılan tanısal yöntemlere bağlı olarak geniş bir aralıkta değişim gösterdiği düşünülmekte olup, çeşitli çalışmalarda %1,4 ile %18 arasında değiştiği bildirilmiştir.^{4,5,6,7,8,9,10,11}

Hastalarda, göz dışında kapak granülomları, konjonktival ülserasyon, hipertrofik şişlikler, sklerit, keratit ve fliktenülozis gibi çeşitli klinik belirtiler görülebilir. Tüberküloza bağlı inflamasyonun intraoküler belirtileri ise, üveit, koroid tüberkülleri, koroidit, retinal vaskülit ve optik sinir tutulumu dahil olmak üzere çok çeşitli olabilir.^{12,13,14} Bu nedenle, oküler tüberkülozu teşhis ve tedavi etmek için hastaya yaklaşıırken tüberküloz akıldan bulundurulmalıdır.¹⁵

Kesin bir tanı ancak, tüberküloz basili tutulan dokuda görüntülendiğinde veya kültürü pozitif olduğunda veya tüberküloz basilinın DNA'sı ilgili dokuda tespit edildiğinde mümkündür. Bu zor olduğundan, Gupta ve ark.¹⁶'nın 2007'de öne sürdüğü gibi, genellikle tüberküloz varsayımında bulunulur. 2014 yılında, Gupta ve ark.¹⁷, kesin olmayan olguları dahil etmek amacıyla doğrulanmış, olası ve muhtemel kategorilerinin yer aldığı yeni bir oküler tüberküloz sınıflaması önermiştir.

Tüberkülozun klinik belirtilerinin tanınması önemlidir çünkü tanı atlandığında bu hastaların çoğuna kortikosteroid tedavisi başlanabilir ve bu nedenle latent enfeksiyon alevlendirebilir. Ayrıca, bu sınıflama bu gibi olgularda, araştırmalara yön vermemize yardımcı olacak ve tedaviye başlama sürecinde daha iyi karar vermemizi sağlayacaktır.

Oküler tüberkülozun tedavisi genellikle 2 ay süreyle izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol (HRZE) olmak üzere dört ilaç ile tedaviyi takiben izoniazid ve rifampisin (HR) ile 6-12 aya kadar devam eder. Klinik tabloya bağlı olarak tüm oküler tüberküloz hastalarında kortikosteroidlerin eş zamanlı kullanımı (oral/topikal/perioküler) gerekebilir. 2003 yılında, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), tedaviye yavaş yanıt veren bölgelerde tüberküloz olgularında uzun süreli tedavi yapılmasını önerdi. Bu nedenle, doğrulanmış veya olası intraoküler tüberküloz hastalarının uzun süreli tedavisi gerekebilir.¹⁸ 2016'da güncellenen kılavuz, ekstrapulmoner tüberküloz için 6-9 aylık tedaviyi önermektedir, ancak kılavuzda doğrulanmış ve olası oküler tüberküloz için kesin öneriler yer almamaktadır.¹⁹

Bu çalışmanın amacı, gözü ön ve arka segmentlerini tutan tüberküloz nedeniyle merkezimizde takip edilen oküler inflamasyonların çeşitli klinik belirtilerini ve tedavinin seyri ve sonuçlarını tanımlamaktır. Spesifik olarak, hedeflerimiz, olası oküler tüberküloz kaynaklı oküler inflamasyonu olan hastalarda antitüberküloz tedavi (ATT) ve kortikosteroid sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmek ve bu hastalarda çeşitli oküler belirtileri ve hastalık seyrini analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için yerel etik kuruldan izin alındı ve hasta dosyalarından elde edilen veriler retrospektif olarak değerlendirildi (no:16-13/07/2016). Çalışmaya göz hastalıkları polikliniğimize Haziran 2014-Mayıs 2016 tarihleri arasında başvuran hastalar dahil edildi.

Oküler inflamasyonu olan, olası oküler tüberküloz nedeniyle ATT alan ve tedaviye başladıktan en az 6 ay süre ile takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Diğer nedenlere bağlı oküler inflamasyonu olan (enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan) veya takiplerine devam etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olası oküler tüberküloz tanısı için merkezimizde kullanılan kriterler: Tüberkülozu düşündüren oküler bulgulara ek olarak;

- Tüberkülin duyarlılık testinin pozitif olması (10 mm'den fazla indurasyon),
- ve/veya

- Akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografinin (BT) pozitif olması,

- ve/veya

- doğrulanmış ekstrapulmoner tüberküloz tanısı,

- ve diğer olası nedenlerin dışlanması idi.

Tüberkülozu düşündüren klinik oküler inflamasyon belirtileri arasında granülomatöz ve granülomatöz olmayan ön üveit, sklerit, keratokonjonktivit, orta üveit, retina vaskülit ve optik nevrit sayılabilir. Bu retrospektif bir çalışma olduğundan, tüm olgular için tek bir protokol izlenmedi. Bunun yerine, klinik bulgulara göre hastaya özel tetkikler yapıldı.

Görme keskinliği, tonometri, biyomikroskopik muayene ve dilate fundus değerlendirmesini içeren tam oftalmolojik muayenenin detayları hasta dosyalarından kaydedildi. Fundus floresein anjiyografi, optik koherens tomografi, perimetri ve B-scan ultrason gibi diğer yöntemler sadece gerektiğinde ve gerektiğinde kullanıldı. ATT'ye başlamadan önce gerektiğinde diğer olası etiyolojileri dışlamak için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kan glukoz düzeyini içeren kan testleri ve antinükleer antikor, C-reaktif protein, HLA-B27, romatoid faktör, TORCH (toksoplazmoz, rubella sitomegalovirüs, herpes simpleks ve HIV) ve serum anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) düzeyini içeren enflamatuvar tetkikler yapıldı. Ayrıca tüberküloz için Quantiferon TB Gold testi ve Mantoux gibi immünolojik testler de yapıldı. Tüm hastalardan akciğer filmi gibi radyolojik testler istendi ve göğüs hastalıkları uzmanı tarafından gerekli görüldüğünde toraks BT yapıldı. Hastalar bir

göğüs hastalıkları/dahiliye uzmanı tarafından ekstrapulmoner ve pulmoner tüberküloz bulguları açısından değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil edilen parametreler; başvuru sırasındaki yaş, cinsiyet, lateralite, pulmoner/ekstrapulmoner tüberküloz varlığı veya yokluğu, tüberküloza maruz kalma öyküsü, oküler tutulum bölgesi ve hastalık süresi, başvuru anından ve 6. ayda görme keskinliği ve tedaviye yanıtı idi.

Tedaviye yanıt, görmede iyileşme ve klinik yanıt, klinik iyileşmenin başlama zamanı ve diğer komplikasyonların gelişmesine dayanılarak değerlendirildi. Görmede Snellen eşelinde en az 2 satır iyileşme ve/veya klinik inflamasyon belirtilerinde azalma (Uveit İsimlendirme Standardizasyonu Çalışma Grubu ve Ulusal Sağlık Enstitüsü yönergelerine göre inflamasyonda 2 dereceden fazla fark) tedavide başarı olarak tanımlandı.^{20,21,22,23}

Bulgular

Çalışmamıza %69'u kadın (20 kadın, 9 erkek) 29 hasta dahil edildi. Hastaların çoğunluğu 41-60 yaş grubundaydı (21-40 yaş grubu: on hasta, %34; 41-60 yaş grubu: On sekiz hasta, %62).

Hastaların %83'ünde tek taraflı tutulum vardı ve sağ göz tutulumu daha sıklıkla. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Yirmi dokuz hastanın dördü diyabetti ve oral antidiyabetik tedavi kullanıyordu.

Hastaların %38'inde (n=11) oküler tutulum dışında tüberküloz bulguları olduğu saptandı. Beş hastanın aktif akciğer tüberkülozu vardı ve dört hastada daha önce geçirilmiş akciğer tüberkülozu veya hiler adenopati bulguları mevcuttu. Bir

hastada histopatolojik tüberküloz bulgularının eşlik ettiği servikal adenopati vardı ve bir hasta ise genitoüriner tüberküloz tedavisi görmekteydi.

Tablo 2'de farklı klinik tablolar gösterilmektedir. Klinik semptomların başlangıcından ATT başlangıcına kadar geçen ortalama süre 25 hastada 47 gündü (aralık: 11-72 gün), 4 hastada ise oküler semptomlar ATT sırasında gelişti.

Tüm hastalara akciğer filmi ve Mantoux testi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın %90'ında Mantoux testi (<15 mm) güçlü pozitif ve %10'unda Mantoux yanıtı 10-15 mm arasındaydı. Hiçbir hastada Mantoux yanıtı 10 mm'den küçük değildi.

Yirmi dokuz hastanın 21'ine Quantiferon TB Gold testi yapıldı ve test yapılan hastaların tamamı pozitif. Mantoux testi sonucu 10-15 mm arasında olan 3 hastanın Quantiferon testi pozitif bulundu.

ATT'ye başlanmasında ana gecikme nedeni, geniş laboratuvar ve klinik değerlendirme için zamana ihtiyaç duyulmasıydı. Tedaviye başlamadaki gecikmenin çeşitli nedenleri Tablo 3'te verilmiştir.

Yirmi sekiz hasta, 2 ay süre ile 4 ilaç protokolü (HRZE) ve takiben 4 ay süre ile 2 ilaç (HR) protokolünden oluşan kategori I ATT ile tedavi edildi. Bir hastaya, aktif akciğer tüberkülozu tanısı konması nedeniyle kategori II tedavi verildi. Klinik tabloya ve gereksinime bağlı olarak konkomitan oral/topikal/perioküler kortikosteroid ve sikloplejik tedavi verildi.

Tablo 2. Çalışma popülasyonumuzda olası oküler tüberkülozun klinik tabloları

Tutulum bölgesi	Hasta sayısı	Yüzde %
Ön üveit, granülomatöz	5	17,2
Ön üveit, granülomatöz olmayan	7	24,1
Orta üveit	3	10,3
Arka üveit/koroidit	5	17,2
Sklerit	7	24,1
Eales/periflebit	1	3,4
Kornea	1	3,4

Tablo 3. Olası oküler tüberküloz hastalarında semptomların başlangıcı ile antitüberküloz tedavinin başlangıcı arasındaki gecikmenin nedenleri

Neden	Hasta sayısı (toplam=29)	Yüzde (%)
Tıbbi yardıma başvurmada gecikme	3	10,3
Başka merkezde anti-enflamatuvar tedavi başlandı ve doğru tedavinin gecikmesine neden oldu	5	17,2
Kesin kanıt olmadan ATT'ye başlamak konusunda çekince	6	20,7
Klinik testler için geçen süre	11	37,9
*Zaten ATT alıyor	4	13,8
*4 hasta zaten antitüberküloz tedavi alıyordu ATT: Anti tüberküloz tedavi		

Tablo 1. Olası oküler tüberkülozu olan hastaların özellikleri		
Parametreler (toplam hasta sayısı=29)	Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet dağılımı		
Erkekler	9	31
Kadınlar	20	69
Yaş aralığı (genel 17-60 yıl)		
<20 yıl	1	3,4
21-40 yıl	10	34,5
41-60 yıl	18	62,1
Lateralite		
Tek taraflı tutulum	24	83
Bilateral tutulum	5	17
TB'ye maruziyet öyküsü		
Evet	6	20,7
Yok	23	79,3
Geçmiş/mevcut tüberküloz enfeksiyonu	11	37,9
Aktif pulmoner TB	5	17,2
Eski pulmoner TB kanıtı (röntgen/BT/öykü)	4	13,8
Ekstrapulmoner TB	2	6,9
TB: Tüberküloz, BT: Bilgisayarlı tomografi		

Kategori I'deki 17 hasta 6 ay süre ile ATT aldı. On iki hastaya ise 9 ay süre ile tedaviye verildi. Bu 12 hastadan beşinde ATT sonrası semptomlar geriledi ve bu hastaların tedavisine 3 ay süre ile devam edildi. Hastaların dördünde inflamasyon tekrarladı ve bu nedenle 9 ay ek ATT tedavisi verildi. Üç hastada oküler inflamasyonun eşlik ettiği aktif pulmoner tüberküloz vardı ve hastalara en çok 9 ay süre ile tedavi verildi.

ATT ve steroidlere başladıktan sonra 4. haftada yapılan izlemde 22 hastada (%75,9) olumlu klinik yanıt alındığı görüldü. İki hasta 4. haftada yapılan izleme gelmedi, ancak sırasıyla 7. ve 8. haftada yapılan izlemlerinde tedaviye olumlu yanıt vermiş oldukları görüldü. Beş hastanın 4. haftada yapılan izleminde inflamasyonun minimal olarak gerilediği veya hiç gerilemediği izlendi. Hastaların ilerleyen takiplerinde sonuçları şöyle idi:

- Hasta 1: Skleral inflamasyon ile başvurdu, tekrarlayan sklerit atakları vardı, ATT döneminde progresif skleral incelme ve panüveit gelişti ve stafilmom gelişti. Hasta 2 aylık ATT sonrası tekrar değerlendirildi, ancak inflamasyon için başka bir neden saptanmadı.

- Hasta 2: Retinal periflebit (Eales hastalığı) ile başvurdu, tekrarlayan inflamasyon, vitreus kanaması ve traksiyonel retina dekolmanı gelişti ve retina dekolmanı cerrahisi yapıldı.

- Hasta 3: Bilateral kornea opasifikasyonu ve tekrarlayan korneal inflamasyonun eşlik ettiği pannus gelişti.

- Hasta 4: ATT sırasında, tekrarlayan orta üveit ve kistoid makula ödemi gelişti.

- Hasta 5: Koroidit ve post-üveit ile başvurdu, başlangıçta olumlu düzelme gösterdi, ancak ATT'nin 5. ayında tekrarladı ve steroid tedavisine tekrar başladı, retina dekolmanı gelişti.

Hastaların başvuru sırasındaki ve 6 aylık ATT sonrasındaki düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK) değerleri karşılaştırıldı. Altı hastada (%20,6) DEİGK (1 hastada optik atrofi, 1 hastada stafilmom ve retina dekolmanı, 1 hastada korneal opasite, 1 hastada maküler skar ve 2 hastada retina dekolmanı nedeniyle) ilk başvuruya kıyasla kötüleşti. Yirmi üç hasta (%79,3) DEİGK düzeyinde değişim görülmedi veya DEİGK düzeyi iyileşti.

ATT tamamlandıktan sonra 29 hastanın 25'i 6 ay süre (toplamda bir yıl) ile takip edildi. Altıncı aydan sonra dört hasta (6. ayda olumlu sonuç alınan iki hasta ile olumsuz sonuç alınan iki hasta) takiplere devam etmedi. Takip edilen 25 hastadan 21'inin (ATT sırasında katarakt ameliyatı geçiren 2 hasta da dahil olmak üzere) görmesi iyileşmeye devam etti ve bu 21 hastada ATT'ye başladıktan sonra bir yıl boyunca semptom görülmedi. Bir hastada bu uzatılmış izlem süresi içinde sekonder glokom gelişti.

İkisi ATT sırasında ve ikisi ATT'yi tamamladıktan sonra olmak üzere toplamda 4 hastaya komplike katarakt nedeniyle katarakt cerrahisi yapıldı ve operasyonlar sorunsuz geçti. İki hasta ATT sırasında retina dekolmanı nedeniyle ameliyat edildi.

Tartışma

Ekstrapulmoner tüberküloz, özellikle oküler tüberküloz, spesifik hastalık belirteçleri veya klinik bulguların eksikliği,

değişken belirtiler ve tanıyı kesinleştirmek için gerekli prosedürlerin çeşitli kısıtlılıkları gibi nedenler dolayısıyla tanı ve tedavisi zor bir hastalıktır. Bu nedenle, çoğu olguya, diğer olası etiyolojiler dışlandıktan sonra kesin olarak değil ancak varsayımsal olarak teşhis konur. ATT'ye yanıt alınması aynı zamanda tanıyı doğrulayan dolaylı bir kanıt olabilir.

Çalışma kapsamından değerlendirilen hastalar 21-60 yaş arası ekonomik üretken yaş grubundaydı ve hastaların %62'si 41-60 yaş grubuna dahildi. Tüberküloz sistemik bir hastalık olmasına rağmen, çalışma grubunun %83'ünde tek taraflı tutulum vardı. Hasta grubumuzda baskın klinik tablo, önceki raporlarda en sık rastlanan tablo olan arka üveit değil, ön üveit (hastaların %41'i) idi.^{16,24} Ayrıca, hastaların çoğunda ön üveit, tüberkülozu daha çok düşündüren granümatöz değil, granülatöz olmayan ön üveit idi.^{16,24}

Vücudun başka herhangi bir yerinde tüberküloz görülme %38 idi ve hastalarımızın sadece %20,7'sinde tüberküloz ile karşılaşma öyküsü mevcuttu. Bu, oküler tüberküloz tanısında güvenilir kriterler olarak, başka bölgede tüberküloz lezyonlarının varlığına veya tüberküloz ile karşılaşma geçmişine güvenemeyeceğimizi göstermektedir.

Polimeraz zincir reaksiyonu analizleri gibi oküler tanı yöntemleri, invaziv yöntemler ile doku/örnek alınmasını gerektirir, pahalıdır, kolay ulaşılabilir değildir ve tüm hastalarda uygulanamaz. Halen Mantoux testi gibi oküler olmayan yöntemlere ve Quantiferon Gold TB testi gibi gamma interferon salım analizi testlerine güvenmek gerekmektedir. Akıllıca kullanıldığında, güvenilir sonuçlar verdikleri gösterilmiştir.²⁵

Bu çalışma grubunda hastaların %90'ı Mantoux testine güçlü pozitif yanıt verdi. Yirmi dokuz hastadan sadece 3'ünde reaksiyon 10-15 mm idi ancak bu hastalar Quantiferon TB testinde pozitif sonuç verdiler. Bu, Mantoux testinin olası oküler tüberküloz hastasını değerlendirmede önemli bir yöntem olduğunu açıkça göstermektedir. Ayrıca bu test, yapılması en kolay testler arasındadır ve Hindistan'daki birçok merkezde hala büyük oranda mevcuttur. Irak'ta yapılan bir çalışmada, 14 mm'den büyük endürasyon gelişen tüberkülin duyarlılık testinin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğu gösterilmiştir.²⁶ Birçok çalışmada, oküler tüberküloz tanısı için Mantoux testi, interferon gama salınım analizi ve klinik bulguların bir kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir.^{27,28,29,30} Ang ve ark.,³¹ enfeksiyon prevalansının düşük olduğu bölgelerde interferon analizlerinin, tüberküloz ile ilişkili enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu bölgelerde ise tüberkülin deri testinin tercih edilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Sudharshan ve ark.,³² yaptıkları çalışmada, tüberküloz üveitinden şüphelenildiğinde Quantiferon TB Gold testinin yararlı olduğunu bildirmiştir.

Semptom başlangıcı ile tedaviye başlanması arasında ortalama 47 gün olduğunu gözlemledik. Gecikmenin temel nedenleri, diğer nedenleri dışlamak için kullanılan yoğun tetkikler için gereken zaman ve hekimlerin hastalığın kesin kanıtı olmadan ATT'ye başlatmak konusundaki çekincesiydi.

Çalışmamızda, 1 ay süre ile ATT'den sonra hastaların %75,9'unda tedaviye olumlu yanıt olduğu görüldü. Altı aylık ATT tamamlandığında, hastaların %79,3'ünün tedaviye olumlu

yanıt verdiği görüldü. ATT tedavisi sırasında 2 hastada nüks görüldü ancak steroid tedavisine yeniden başlanarak kontrol altına alındı. Beş hasta (%17) tedaviye rağmen kötüleşti. Basu ve ark.³³ tarafından yapılan çalışmada benzer şekilde, olası oküler tüberküloz tedavisinde ATT başlandıktan sonra progresif inflamasyon gözlemlendiği bildirilmiştir.

Yirmi beş hastayı (4 hasta takiplere devam etmedi) 6 ay daha (toplam 1 yıl) takip ettik. Bu hastalardan 21'inde elde edilen görmede iyileşme 1 yıl boyunca korundu (2'sine katarakt ekstraksiyonu yapıldı) ve takip döneminde nüks görülmedi.

Çalışmamızın sonuçları, çoğu hastanın kısa dönemde tedaviden fayda gördüğünü göstermektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışma, en az 6 ay süre ile tedavinin hastaların çoğunda görme açısından iyi sonuçları verdiğini göstermiştir.³⁴ Sanghvi ve ark.³⁵ üveiti tamamen iyileştirmese de 6 aylık tam ATT tedavisini önermiştir. Yakın zamanda, Damato ve ark.³⁶ da, tedavinin başlaması gecikse bile çoğu hastanın iyileşme gösterdiğini bildirmiştir. Lee ve ark.,³⁷ 2016 yılında tam ATT tedavisinden sonra üveitin %60-70 oranında düzeldiğini bildirmiştir.

Oküler örneklerle yapılan polimeraz zincir reaksiyonu gibi kesin tanı yöntemleri invazivdir, pahalıdır ve yaygın değildir. Bu nedenle, tüberkülin deri testinin ve interferon gamma salım analizleri akılda bulundurulmalıdır. Önerilerde geniş farklılıklar olsa da, dikkatle yorumlanmaları gerekir.^{38,39,40}

Bu nedenle, oküler inflamasyonda tüberküloz etiolojisini düşünmek veya şüpheli olgularda klinik tedaviyi denemek konusunda tereddüt edilmemesi gerektiğini düşünüyoruz. Bansal ve ark.⁴¹ ATT ile tedavinin steroid gibi anti-enflamatuvar ilaçlarla yapılan tedaviye kıyasla üveitin nüks oranını üçte iki oranında azalttığını göstermiştir. Ayrıca ATT'ye başlamadan steroidlerin erken verilmesinin zararlı etkilere neden olduğu ve daha kötü görme sonuçlarına yol açabileceği gösterilmiştir.⁴² Ang ve ark.⁴³ tarafından 2012 yılında yapılan bir çalışmada, ATT 9 aydan daha uzun süre verildiğinde üveit nüksünün 11 kat azaldığı bildirilmiştir. Özdal ve ark.⁴⁴ tarafından 2016 yılında yayımlanan olgu serisinde ATT tedavisi alan hastaların çoğunda üveitin tekrarlamadığı bildirilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmaya sadece, ATT tedavisi alan, tedavi tamamlanana kadar takiplere devam eden oküler inflamasyonlu hastaları dahil edildi. Ayrıca, bu hasta grubundaki immünolojik testlerin güvenilirliği hakkında daha fazla bilgi verebilecek olan yaş açısından uyumlu bir kontrol grubu ile sonuçlar karşılaştırılmadı. Her klinik kategoride bulunan hasta sayısı yeterince fazla olmadığı için, her klinik kategorideki tedaviye yanıt değerlendirilemedi.

Sonuç

Bu olgu serisinde, olası oküler tüberkülozun çeşitli oküler bulguları ve tanı ve tedavisinde karşılaşılan zorlukları sunulmaktadır. ATT sonuçları, hastalarımızın çoğunda, tedavi başlangıcı geciken hastalarda bile olumluydu. Bu nedenle, hekimlerin oküler tüberkülozdan şüphelenmesi ve bir ATT tedavisi denemesinden kaçınmaması gerekmektedir.

Oküler tüberkülozun tedavisindeki belirsizlikler, hem göz hekimleri hem göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından izlenecek protokoller oluşturularak ele alınmalıdır.

Tanı ve tedavideki bu gibi yetersizlikler nedeniyle, oküler tüberküloz muhtemelen son derece az bildirilmektedir. Tanı kılavuzları ve araştırma için protokol oluşturulmalı ve tedavinin homojen olmasını sağlamak için bu kılavuzlar izlenmelidir.

Olası oküler tüberküloz ile mücadele ederken, bu halk sağlığı sorununu yönetmek için daha iyi tanı ve tedavi rehberleri oluşturmamıza yardımcı olacak, uzun süreli takipli çok merkezli bir çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu da belirtmek gerekir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için ESIC Tıp Fakültesi'nden izin alındı (no: 16-13/07/2016).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Suma Elangovan, Senthamarai Govindarajan, Lakshmi Mayilvakanam, Nithya Gunasekaran, **Konsept:** Suma Elangovan, Senthamarai Govindarajan, **Dizayn:** Suma Elangovan, Senthamarai Govindarajan, **Veri Toplama veya İşleme:** Senthamarai Govindarajan, Lakshmi Mayilvakanam, Suma Elangovan, Nithya Gunasekaran, **Analiz veya Yorumlama:** Suma Elangovan, Senthamarai Govindarajan, **Literatür Arama:** Suma Elangovan, Lakshmi Mayilvakanam, **Yazan:** Suma Elangovan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Schlossberg D, Maher D, Raviglione MC. The global epidemic of tuberculosis: a World Health Organization perspective. In: Schlossberg D, ed. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections (4th ed). Philadelphia; WB Saunders Company; 1999:104-115.
- 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;282:677-686
- GBD Tuberculosis Collaborators. The global burden of tuberculosis: results from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis. 2018;18:261-284.
- Donahue HC. Ophthalmologic experience in a tuberculosis sanatorium. Am J Ophthalmol. 1967;64:742-748.
- Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, Okada, AA. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. Ocul Immunol Inflamm. 2003;11:277-286.
- Abrahams IW, Jiang YQ. Ophthalmology in China. Endogenous uveitis in a Chinese ophthalmological clinic. Arch Ophthalmol. 1986;104:444-446.
- Islam SM, Tabbara KE. Causes of uveitis at The Eye Center in Saudi Arabia: a retrospective review. Ophthalmic Epidemiol. 2002;9:239-249.
- Bouza E, Merino P, Munoz P, Sanchez-Carrillo C, Yanez J, Cortes C. Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital. Medicine (Baltimore). 1997;76:53-61.

9. Albert DM, Raven ML. Ocular Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2016;4.
10. Rathinam SR, Cunningham ET Jr. Infectious causes of uveitis in the developing world. *Int Ophthalmol Clin*. 2000;40:137-152.
11. Abu El-Asrar AM, Abouammoh M, Al-Mezaine HS. Tuberculous uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50:19-39.
12. Gupta V, Shoughy SS, Mahajan S, Khairallah M, Rosenbaum JT, Curi A, Tabbara KF. Clinics of Ocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23:14-24.
13. Sharma A, Thapa B, Lavaju P. Ocular tuberculosis: an update. *Nepal J Ophthalmol*. 2011;3:52-67.
14. Alvarez GG, Roth VR, Hodge W. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Int J Infect Dis*. 2009;13:432-435.
15. Ang M, Chee SP. Controversies in ocular tuberculosis. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:6-9.
16. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis- an update. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:561-587.
17. Gupta A, Sharma A, Bansal R, Sharma K. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23:7-13.
18. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-77.
19. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, Chaisson LH, Chaisson RE, Daley CL, Grzemska M, Higashi JM, Ho CS, Hopewell PC, Keshavjee SA, Lienhardt C, Menzies R, Merrifield C, Narita M, O'Brien R, Peloquin CA, Raftery A, Saukkonen J, Schaaf HS, Sorgiu G, Starke JR, Migliori GB, Vernon A. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:853-867.
20. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) working group. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:509-516.
21. Mahendradas P, Khanna A, Kawali A, Shetty R. Quantification of inflammation in inflammatory eye diseases. *IJRCI* 2014;2:1-4.
22. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*. 1985;92:467-471.
23. McCluskey PJ, Wakefield D. Prediction of response to treatment in patients with scleritis using a standardized scoring system. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1991;19:211-215.
24. Basu S, Monira S, Modi RR, Choudhury N, Mohan N, Padhi TR, Balne PK, Sharma S, Panigrahi SR. Degree, duration, and causes of visual impairment in eyes affected with ocular tuberculosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014;4:3.
25. Hong BK, Khanamiri HN, Bababeygy SR, Rao NA. The utility of routine tuberculosis screening in county hospital patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1091-1095.
26. Al-Shakarchi FI. Pattern of uveitis at a referral centre in Iraq. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014;21:291-295.
27. Babu K, Satish V, Satish S, SubbaKrishna DK, Abraham MP, Murthy KR. Utility of QuantiFERON TB gold test in a south Indian patient population of ocular inflammation. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57:427-430.
28. Babu K, Philips M, Subbakrishna DK. Perspectives of QuantiFERON TB Gold test among Indian practitioners: a survey. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3:9.
29. Ang M, Wong W, Ngan CC, Chee SP. Interferon-gamma release assay as a diagnostic test for tuberculosis-associated uveitis. *Eye*. 2012;26:658-665.
30. Ang M, Htoon HM, Chee SP. Diagnosis of tuberculous uveitis: clinical application of an interferon-gamma release assay. *Ophthalmology*. 2009;116:1391-1396.
31. Ang M, Wong WL, Li X, Chee SP. Interferon γ release assay for the diagnosis of uveitis associated with tuberculosis: a Bayesian evaluation in the absence of a gold standard. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1062-1067.
32. Sudharshan S, Ganesh SK, Balu G, Mahalakshmi B, Therese LK, Madhavan HN, Biswas J. Utility of QuantiFERON(R)-TB Gold test in diagnosis and management of suspected tubercular uveitis in India. *Int Ophthalmol*. 2012;32:217-223.
33. Basu S, Nayak S, Padhi TR, Das T. Progressive ocular inflammation following anti-tubercular therapy for presumed ocular tuberculosis in a high-endemic setting. *Eye (Lond)*. 2013;27:657-662.
34. Manousaridis K, Ong E, Stenton C, Gupta R, Browning AC, Pandit R. Clinical presentation, treatment, and outcomes in presumed intraocular tuberculosis: experience from Newcastle upon Tyne, UK. *Eye (Lond)*. 2013;27:480-486.
35. Sanghvi C, Bell C, Woodhead M, Hardy C, Jones N. Presumed tuberculous uveitis: diagnosis, management, and outcome. *Eye (Lond)*. 2011;25:475-480.
36. Damato EM, Dawson S, Liu X, Mukherjee C, Horsburgh J, Denniston AK, Moran E, Dedicoat M, Murray PI. A retrospective cohort study of patients treated with anti-tuberculous therapy for presumed ocular tuberculosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2017;7:23.
37. Lee C, Agrawal R, Pavesio C. Ocular Tuberculosis--A Clinical Conundrum. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24:237-242.
38. Llorenç V, González-Martin J, Keller J, Rey A, Pelegrin L, Mesquida M, Adan A. Indirect supportive evidence for diagnosis of tuberculosis-related uveitis: from the tuberculin skin test to the new interferon gamma release assays. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:99-107.
39. Denkinger CM, Dheda K, Pai M. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:806-814.
40. Kardos M, Kimball AB. Time for a change? Updated guidelines using interferon gamma release assays for detection of latent tuberculosis infection in the office setting. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:148-152.
41. Bansal R, Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Bambergy P, Arora SK. Role of Anti tubercular therapy in Uveitis with Latent/Manifest Tuberculosis. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:772-779.
42. Hamade IH, Tabbara KF. Complications of presumed ocular tuberculosis. *Acta Ophthalmol*. 2010;88:905-909.
43. Ang M, Hedayatfar A, Wong W, Chee SP. Duration of anti-tubercular therapy in uveitis associated with latent tuberculosis: A case-control study. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:332-336.
44. Özdal PC, Tekin K, Özates S. Current Approaches in Diagnosis and Treatment of Ocular Tuberculosis: A Case Series and Literature Review. *Ret-Vit*. 2016;24:99-108.