

Oküler Tüberkülozun Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Olgu Serisi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Current Approaches in Diagnosis and Treatment of Ocular Tuberculosis: A Case Series and Literature Review

Pınar ÇAKAR ÖZDAL¹, Kemal TEKİN², Serdar ÖZATES²

ÖZ

Belirlenmiş ortak tanı kriterlerinin bulunmaması ve klinik bulguların birçok oküler inflamatuvar hastalığı taklit edebilmesi nedeniyle oküler tüberküloz halen tanısında birçok zorlukla karşılaştığımız bir konudur. Ayrıca, standart tedavi şemaları ve tedavi süresi de yoktur. Bu çalışmada, 2010-2015 yılları arasında oküler tüberküloz tanısı alan 10 olguya ait klinik özellikler ve tedavi sonuçları özetlenmiş, 3 olgu detaylı olarak anlatılmıştır.

Olguların 7'si, tüberküloz üveitini düşündüren klinik bulguların varlığı, olası diğer üveit nedenlerinin ekarte edilmesi ve interferon- γ salınım testi ve/veya tüberkülin deri testi pozitifliği ile olası oküler tüberküloz tanısı aldılar. İki hastada göz bulgularının yanı sıra pulmoner hastalık, bir hastada ise lenfadenit saptandı. Başvuru anındaki ortalama yaş 31.6 ve hastaların %70'i erkekti. Granülomatöz üveit olguların %60'ında gözlendi. Multifokal koroidit ve retinal vaskülit en sık görülen göz bulgularıydı (her biri 4 hastada). Biri hariç tüm hastalar ilk 2 ay dördü, takip eden 7-12 ay boyunca ikili anti-tüberküloz tedavi (anti-TB) ile tedavi edildiler. Anti-TB tedavi sürecinde, 2 hastada (%20) paradoksal kötüleşme (Jarisch-Herxheimer reaksiyonu) izlendi, ancak bu tablo sistemik veya perioküler steroidlerle kontrol altına alındı. Diğer hastalarda anti-TB tedavi süresince üveit tekrarlamadı. Tedavisini tamamlayan 8 hastada tedavi sonrasında nüks izlenmedi.

Bu yazıda aynı zamanda oküler tüberkülozun güncel sınıflama, tanı kriterleri ve tedavi yaklaşımlarının tartışılması amaçlanmış ve bu konudaki literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, oküler tüberküloz, tanı, tedavi.

ABSTRACT

The diagnosis of ocular tuberculosis is still challenging due to lack of consensus in diagnostic criteria and clinical characteristics mimicking a number of ocular inflammatory diseases. Moreover, there is no standard treatment regimen or length of therapy for ocular tuberculosis. In this study, clinical characteristics and treatment results of 10 cases diagnosed as ocular tuberculosis between 2010 and 2015 are summarized and 3 of them are described in details. Seven patients were diagnosed as presumed ocular tuberculosis with the presence of ocular findings suggesting tubercular uveitis, exclusion of other uveitic entities and positive interferon- γ release assay and/or tuberculin skin test. Two patients were associated with pulmonary disease and one with lymphadenitis. The mean age at presentation was 31.6 and 70% of patients were male. Granulomatous uveitis was observed in 60%. Multifocal choroiditis and retinal vasculitis were the most commonly observed ocular findings (4 patients each). All but one patient were treated with conventional quadruple anti-tubercular therapy (ATT) for the first 2 months followed by 2 drugs for 7-12 months. Paradoxical worsening (Jarisch-Herxheimer reaction) which could be controlled with systemic or periocular corticosteroids was observed in 2 patients (20%). In 8 patients in whom the ATT was finalized, uveitis did not recur following the treatment.

In this paper, we also aimed to discuss current classification, diagnostic criteria and therapeutic approaches of ocular tuberculosis and review the literature.

Key Words: Tuberculosis, ocular tuberculosis, diagnosis, treatment.

1- M.D. Associate Professor, Ulucanlar Eye Training and Research Hospital, Ankara/TURKEY

ÇAKAR ÖZDAL P., pinarozdal@hotmail.com

2- M.D. Asistant, Ulucanlar Eye Training and Research Hospital, Ankara/TURKEY

TEKİN K., kemal_htepe@hotmail.com

ÖZATES S., serdarozates@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 17.01.2014

Kabul Tarihi - Accepted: 24.02.2015

Ret-Vit 2016;24:99-108

Yazışma Adresi/Correspondence Adress:

M.D. Associate Professor, Pınar ÇAKAR ÖZDAL
Ulucanlar Eye Training and Research Hospital,
Ulucanlar Cadd. No:59 Altındag-Ankara/TURKEY

Phone: +90 312 362 32 22

E-mail: pinarozdal@hotmail.com

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), damlacık yolu ile yayılan ve aside dirençli bir basil olan *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu, patolojik olarak granülom oluşumu ile karakterize bir enfeksiyon hastalığıdır. Daha önce TB basili ile karşılaşmamış bir bireyin solunum yolu ile aldığı ve içinde 1-3 basilin bulunduğu "damlacık çekirdekler"nin alveollere kadar ulaşmasıyla primer TB kliniği oluşur.¹ Primerenfeksiyon döneminde lenfo-hematojen yolla akciğerin apikal veya subapikal bölgelerine yerleşenve granülom oluşturarak düşük metabolizma ile yaşamlarını sürdüren uyku halindeki basillerin yıllar sonra yenidenaktive olması sonucu ortaya çıkan TB formuna ise post-primer TB veya pulmoner tüberküloz (PTB) denmektedir.² Eğer reaktivasyon akciğer dışındaki odaklarda olursa ekstrapulmoner tüberküloz (EPTB) tipleri ortaya çıkmaktadır. Tüm TB olgularının %20-30'unda görülebilen EPTB lenfatik sistem, gastrointestinal sistem, genitouriner sistem, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, santral sinir sistemi, cilt ve gözde tutulumu yol açabilmektedir.³⁻⁵

Oküler TB, PTB ile birlikte görülebileceği gibi, pulmoner tutulum olmaksızın tek başına da görülebilmektedir. Bu durum, oküler TB tanısında yaşanan zorlukların en önemli nedenidir. Tanıda yaşanan diğer önemli bir zorluk da oküler TB'un, göz adneksleri dahil gözün tüm bölümlerini tutabilmesi, ön ve arka segmentte birçok hastalığı taklit edebilen çok farklı bulgular ile karşımıza çıkabilmesidir.⁶⁻⁸

Bu çalışmada, son yıllar içerisinde farklı klinik tablolarla oküler TB tanısı alan olgularımız sunulmuş ve oküler TB'un klinik bulguları, sınıflaması, tanı kriterleri ve güncel tedavi yaklaşımının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimiz Uvea-Behçet biriminde Nisan 2010-Ağustos 2015 yılları arasında oküler TB tanısıyla takip ve tedavi edilen 10 hastanın klinik ve demografik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalara, başvuru anında ve izlemlerde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basınç (GİB) ölçümü, ön segment ve dilate fundus muayenesinden oluşan ayrıntılı oftalmolojik muayene yapılmıştır. Rutin tam kan/biyokimya, sedimentasyon hızı, sifiliz serolojisi, hepatit ve HIV (Human ImmunodeficiencyVirus) için ELISA, tüberkülin deri testi (PPD) ve/veya bir interferon gama salınım testi olan QuantiFERON testi, Göğüs Hastalıkları konsültasyonu tüm hastalardan istenmiş, diğer araştırma ve tetkikler klinik bulgular doğrultusunda yapılmıştır. Göz bulgusuyla başvuran Olgu 1'in bir süre önce miliyer TB tanısı aldığı öğrenilmiş, Olgu 10 bilateral ön üveiti nedeniyle istenen Çocuk Hastalıkları konsültasyonu sonucunda pulmoner TB tanısı almış, Olgu 3'te TB lenfadeniti saptanmış, diğer hastalarda ise (Olgu 4-9) sistemik bulguya rastlanmamış olup, uyumlu klinik bulguların varlığı, olası diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve QuantiFERON testinin (+) olması ve/veya PPD > 15 mm olması kriterlerine dayanarak "olası oküler TB" tanısı konmuştur. Olgu 10 haricindeki tüm hastalara iki ay dördütlü

(Isoniazid, Rifampisin, Etambutol, Pirazinamid) anti-TB tedavi sonrasında, ikili (Isoniazid, Rifampisin) tedavi hastanın immün durumuna ve hastalığın yaygınlığına göre 7-12 ay süreyle uygulanmıştır. Pediatrik olgu 10'a ise iki ay üçlü (Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid) tedavi sonrası dört ay ikili (Isoniazid, Rifampisin) tedavi uygulanmıştır. Tedavisinin 6. ayında olan ve iki ay dördütlü tedavi almış olan Olgu 9 ve tedavisinin 7. ayında olan Olgu 7 halen ikili antibiyotik tedavisine devam etmektedir.

BULGULAR

Hastaların yaşları 6-46 yaş arasında değişmekte (ort: 31.6 yaş), 3 kadın (%30) ve 7 erkekten (%70) oluşmaktaydı. Altı olguda granümatöz (%60), 4 olguda (%40) ise nongranümatöz ön üveit izlendi. Bir olgu koroidal granülom ve multifokal koroidit (olgu 1), 1 olgu kronik granümatöz ön üveit (olgu 4), 1 olgu koroidal granülom ve retinal vaskülit (olgu 5), 1 olgu serpijinöz benzeri koroidit (olgu 6), 1 olgu oklüzif retinal vaskülit-Eales hastalığı (olgu 7), 1 olgu koroidal granülom ve kronik granümatöz üveit (olgu 8), 1 olgu nongranümatöz ön üveit (olgu 10), 3 olgu multifokal koroidit (olgu 2, 3, 9) tablosuyla karşımıza çıktı. Oküler TB tanısı öncesinde 7 olguda sistemik ve topikal steroid, bunların 3'ünde ek olarak immüsupresif (azatioprin ve/veya siklosporin), birinde ise toksoplazma tanısıyla antibiyotik de kullanım öyküsü mevcuttu. Tüm olgularda kombine anti-TB tedaviye iyi yanıt alındı; iki olguda tedavinin yaklaşık dördüncü haftasında Jarisch-Herxheimer reaksiyonu olarak bilinen paradoksik bir kötüleşme görüldü ve bu durum tedaviye eklenen oral veya perioküler steroidlerle düzeldi. Olgu 2'de koroidal granüloma eşlik eden submaküler sıvı nedeniyle anti-TB tedaviye sistemik steroid eklendi. Oküler TB tanısı öncesinde zaten sistemik steroid ve immüsupresif kullanan hastaların bu tedavisi, anti-TB tedavi başlandıktan sonra azaltılarak kesildi. Böylece 2 olgu dışında (olgu 3, 5) tüm olgular anti-TB tedavi ile birlikte, değişen sürelerde sistemik veya perioküler steroid almış olgulardır.

Olguların klinik ve demografik özellikleri tablo 1'de özetlenmiş, üç olgu (olgu 1, 2, 7) detaylı olarak anlatılmıştır.

OLGU SUNUMU

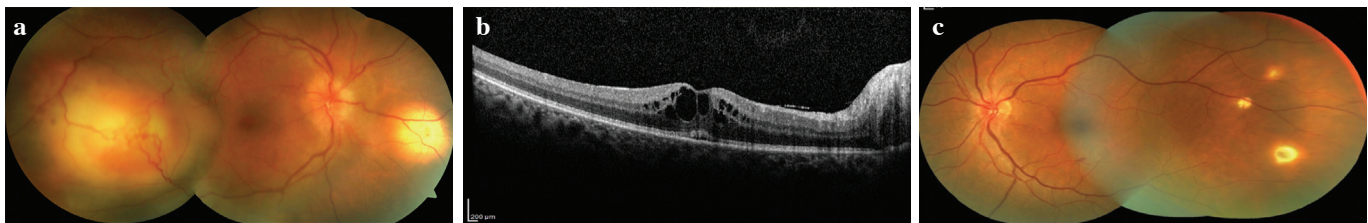
Olgu 1

Kırk beş yaşında kadın hasta sağ gözde görme kaybı ile kliniğimize başvurdu. Anamnezinden, hipertansiyon, ilaç hipersensitivitesi ve kronik böbrek yetmezliği olduğu ve diyalize girdiği öğrenildi. EİDKG sağ gözde 1 mps, sol gözde 7/10 idi. Ön kamara (ÖK) reaksiyonu bilateral izlenmezken, 0.5+ düzeyinde vitreus bulanıklığı mevcuttu. Fundus muayenesinde sağ gözde optik disk (OD) ödemli ve sınırları silikti. Arka kutupta makulayı da tutan, yaklaşık 5 OD çapında koroidal kitle (granülom) ve kistoid makula ödemi izlendi. OD alt nazalinde aktif ve kabarık, 2 OD çapında ikinci bir koroidit odağı daha mevcuttu. Sol göz makula temporalinde ise 3 adet koriyoretinal skar görülmekteydi (Resim 1a-c). Hastaya böbrek yetmezliği ve ilaç hipersensitivitesi öyküsü nedeniyle fundus flöresein anjiyografi (FFA) çekilemedi.

Tablo 1: Olguların klinik ve demografik özellikleri görülmektedir.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6	Olgu 7	Olgu 8	Olgu 9	Olgu 10
Yaş /Cinsiyet	45/K	36/E	40/E	36/K	24/E	36/E	22/E	25/K	46/E	6/E
Takip süresi	30 ay	39 ay	18 ay	61 ay	16 ay	33 ay	23 ay	63 ay	6 ay	15 ay
Granümatöz	+	+	+	+	+			+		
Multifokal koroidit	+	+	+						+	
Serpiginöz benzeri koroidit						+				
Koroidal tüberkül/tüberkü- lom	+				+			+		
Vaskülit		+			+		+		+	
Papillit	+						+		+	
Kartopu opasiteleri		+							+	+
Kistoid makular ödem	+	+		+			+		+	
Posterior sineşi	+			+				+		+
Koepe nodülleri				+				+		
Eales benzeri retinal vaskülit							+			
Pulmoner hastalık	+									+
Lenfadenit			+							
Anti-TB tedavi öncesi uygu- lanan tedaviler	Topikal+ sistemik KS	Topikal+ sistemik KS	-	Topikal+ sistemik KS, AZA, CSA	-	Topikal+ sistemik KS, AZA, CSA	Sistemik KS, AZA, CSA	Topikal+ sistemik KS	Sistemik KS+ Spiramisin	
Anti-TB tedavi süresi	14 ay	12 ay	9 ay	12 ay	9 ay	9 ay	7 ay (devam ediyor)	12 ay	5 ay (devam ediyor)	6 ay
Tedavi sonrası takip süresi	6 ay	7 ay	12 ay	10 ay	28 ay	30 ay		1 ay		8 ay
Paradoksal kötüleşme		+								+
Tedavi sonrası nüks	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tedavi öncesi görme (sağ/sol)	1mps/0.7	0.7/0.8	0.8/1.0	0.1/0.2	0.7/1.0	0.1/0.1	0.4/1.0	0.5/0.3	0.1/0.6	0.6/0.7
Tedavi sonrası görme (sağ/sol)	1.0/1.0	1.0/1.0	1.0/1.0	0.8/0.8	1.0/1.0	0.1/0.4	1.0/1.0	1.0/0.6	0.2/0.6	1.0/1.0

KS; Kortikosteroid, AZA; Azatioprin, CSA; Siklosporin, TMT+SMX; Trimethoprim Sulfametaksazol.

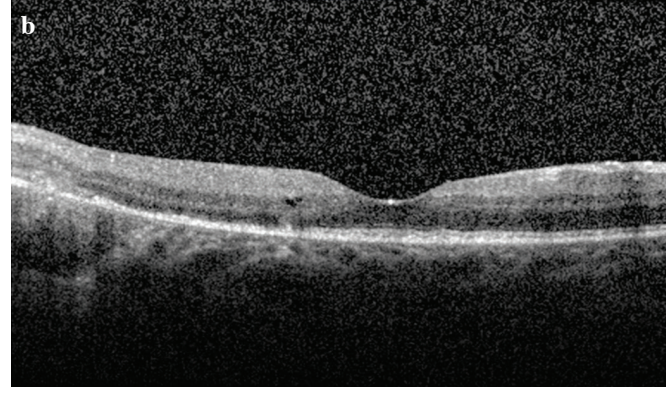
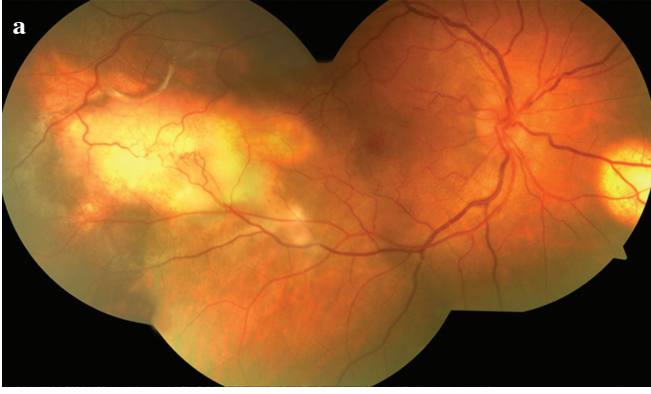


Resim 1a-c: Sağ gözde optik disk (OD) temporalinde yaklaşık 5 OD çapında koroidal tüberkülom, nazalde 2 OD çapında koroidal tüberkülom ve OD teki inflamasyon izlenmektedir (Olgu 1), (a). Sağ gözde optik koherens tomografide (OKT) kistoid maküla ödemi olduğu görülmektedir (b). Sol göz fundus muayenesinde retina temporalinde 3 adet atrofik koroidit skarı izlenmektedir (c).

Göz bulgularının oküler TB'ü düşündürmesi nedeniyle bu yönde araştırma yapmak istediğimizi söylediğimizde, hastanın zaten 7 ay önce miliyer TB tanısı aldığı ve anti-TB tedaviye başlandığı öğrenildi. Hastaya anti-TB tedaviye ek olarak 64 mg/gün oral metilprednisolon başlandı. Steroid dozu yavaşça azaltılırken kontrollerde subretinal sıvının giderek azaldığı ve görmenin arttığı izlendi. Hastanın anti-TB tedavisi bu ağır olguda 14 aya tamamladı. Tedavi kesildikten 5 ay sonraki son kontrolünde bilateral EİDKG 10/10 düzeyindeydi. Sağ göz makula temporalindeki büyük lezyonun skarlaştığı, submakular sıvının ise kaybolduğu görüldü (Resim 2a,b).

Olgu 2

Panüveit tanısıyla dış merkezde sistemik steroid kullanan ve takiben tip 2 diabetes mellitus gelişen 36 yaşındaki erkek hastada retina periferinde atrofik, beyaz renkli, yer yer pigmentasyon gösteren, keskin sınırlı çok sayıda fokal kororetinal lezyonlar vardı. Bunların özellikle sol gözde tipik olarak damar trasesi altında yerleşmiş olması, hastada daha sonra vitreus bulanıklığı, kartopu opasiteleri ve periferde küçük vaskülit odaklarının gelişmesi nedeniyle klinik olarak oküler TB düşünüldü (Resim 3). Periferik vaskülit nedeniyle, beyin MRG ile olası demiyelinizan hastalık ekarte edildi.



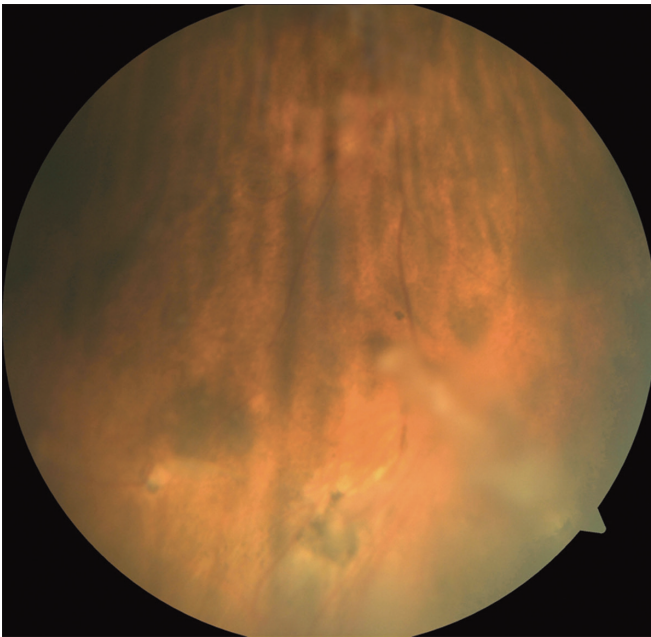
Resim 2a,b: 12 aylık anti-TB tedavi sonrası sağ gözdeki lezyonların skarlaşmış görülmektedir (a). Tedavi sonrasında maküla ödemi de düzelmiştir (b).

Göğüs hastalıkları konsültasyonunda herhangi bir akciğer patolojisine rastlanmamasına rağmen, oküler TB ile uyumlu klinik bulgular ve Quanti-FERON testinin pozitifliği ile olası oküler TB tanısı kondu. Tanıyı kabullenmekte zorlanan ve sistemik tedaviyi reddeden hasta bir süre daha lokal olarak tedavi edildi. Ancak, bu arada granümatöz keratik presipitaların (KP) gelişmesi üzerine hastaya oküler TB olasılığı yeniden anlatılarak anti-TB tedavi alması için ikna edildi. Dörtlü anti-TB tedavinin 7. haftasında hasta durumunda kötüleşme tariflemekteydi. Görmeler bilateral 5/10 düzeyinde idi, 2+/1+ ÖK hücresi, 1+ vitreus bulanıklığı ve maküla ödemi gözlendi. Optik koherens tomografide (OKT) de bilateral maküla ödemi görülmekteydi (Resim 4). Anti-TB tedavi ile görülebilen bu paradoksal kötüleşmenin tedavisi için hastanın diyabetik olması nedeniyle sistemik steroid yerine, bilateral posterior subtenon (PST) triamsinolon enjeksiyonu (40 mg) ve topikal steroid tercih edildi. Bu tedaviden 1 ay sonra tüm aktif inflamasyon bulguları ve maküla ödemi tamamen gerilemişti.

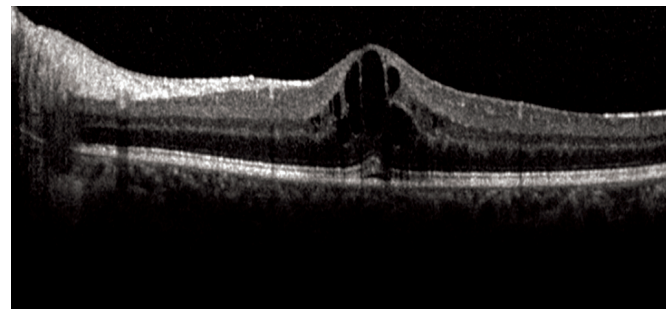
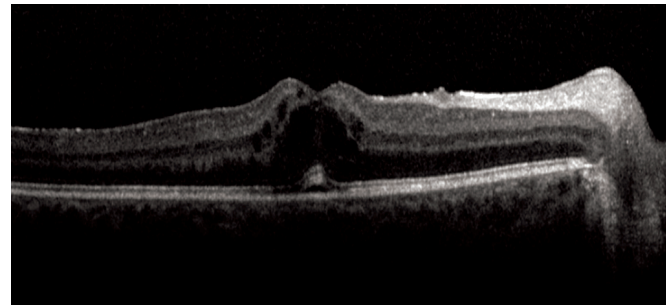
Tedavinin 6. ayında görmeler bilateral 10/10 düzeyinde ve hiçbir aktif inflamasyon bulgusu yoktu. Tedaviye kesin cevap alındığı ve 12 aya tamamlanması gerektiği kararına varıldı. Tedavi kesildikten 7 ay sonraki son kontrolünde görmeler 10/10 düzeyindeydi ve retina periferindeki çok sayıda atrofik koryoretinal skar dışında aktif inflamasyon bulgusu yoktu (Resim 5).

Olgu 7

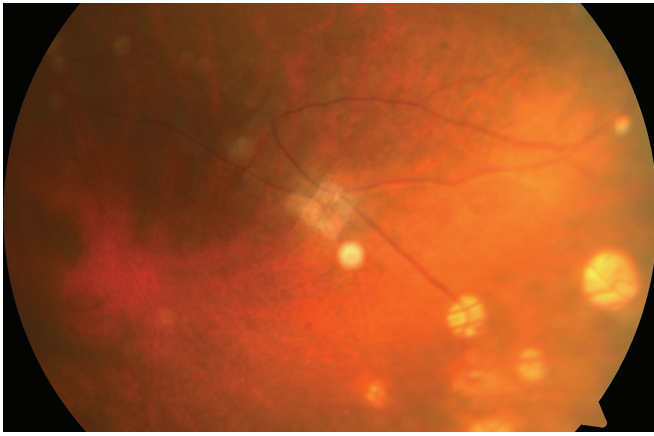
On gün önce sağ gözünde ani görme kaybı gelişen 22 yaşındaki erkek hasta sağ gözde santral retinal ven oklüzyonu ve Behçet hastalığı ön tanısıyla refere edildi. Bilinen sistemik hastalığı yoktu. EİDGK sağda 4/10, solda 10/10; bilateral ÖK hücresi yok; sağda 2+, solda 0.5+ vitreus hücresi vardı, ancak vitreus bulanıklığı yok idi. Sağ gözde yaygın vaskülit, OD inflamasyonu ve maküla ödemi mevcut idi. Solda retina alt temporal periferinde oklüzif vaskülit izlendi. FFA ile sağda özellikle temporal retinada yaygın iskemi, solda retina alt temporal periferinde iskemi mevcuttu (Resim 6a-d).



Resim 3: Periferik retinada damar trasesi altında yerleşen multiple skarların yanında yeni aktif infiltratların ve snowball opasitelerin olduğu Olgu 2 izlenmektedir.



Resim 4: Anti-TB tedaviden 2 ay sonra, paradoksal kötüleşme sırasındaki OKT kesitinde bilateral maküla ödem izlenmektedir.

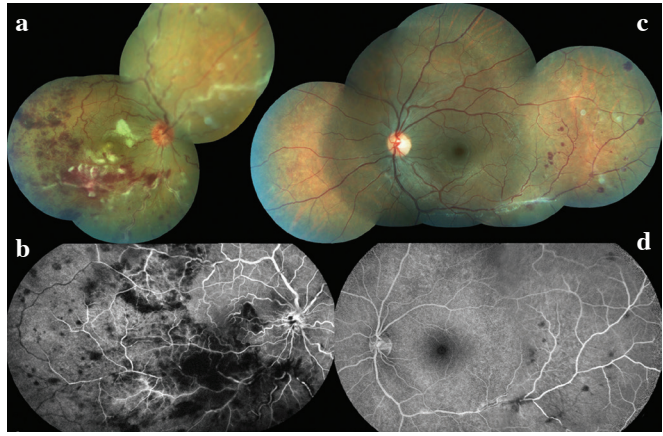


Resim 5: Aynı hastada retina periferinde oküler TB için tipik kabul edilen, damarlar altına yerleşmiş multifokal koroidit odaklarına ait atrofik skarlar görülmektedir. Aktif inflamasyon yoktur.

Sağda belirgin makula ödemi ve seröz makula dekolmanı izlenmekteydi (Santral makular kalınlık: 772 mikron). Sifiliz serolojisi, hiperkoagülabilité ile ilgili testleri, romatoloji ve göğüs hastalıkları konsültasyonu negatif, PPD testi 17 mm idi. Quantiferon testi istenmesine rağmen hasta yaptıramadı. Hastaya 3 gün intravenöz pulse metilprednizolon tedavisini takiben 1 mg/kg/gün oral steroid tedavisi verildi. Tedavi sonrası 1 ay içerisinde klinik tabloda belirgin düzleşme gözlemlendi. Tedaviye AZA da eklenerek steroid dozu giderek düşürüldü. Yaygın hemoraji ve ödem nedeniyle sağ gözdeki iskemik alanlara laser yapılamadı, sol göze yapılmasını ise hasta kabul etmedi. Tedaviden 6 ay sonra görmeler bilateral 10/10, sağdaki makula ödemi ve retinal vaskülit belirgin gerilemiş, ancak retina periferinde multiple neovaskülarizasyonlar gelişmişti (Resim 7a,b). Hemen laser fotokoagülasyona başlandı, TB açısından yeniden değerlendirilen hastada PPD:22 mm ve



Resim 7a,b: Aynı hastada ilerleyen dönemde retina periferinde neovaskülarizasyonlar geliştiği görülmektedir (a). FFA'de retina periferindeki iske mi ve neovaskülarizasyonlar izlenmektedir (b).



Resim 6: Ağır retinal vaskülit, makula ve optik disk inflamasyonu ile başyuran olgunun sağ gözü (Olgu 7), (a). Aynı hastanın FFA'sinde retina temporalinde yaygın iske mi görülmektedir (b). Aynı hastanın sol gözünde retina temporalinde oklüzif vaskülit (c). FFA'de retina temporal periferinde iske mi olduğu izlenmektedir (d).

Quantiferon (+) olması ve klinik tablonun uyumluluğu nedeniyle olası oküler TB tanısı kondu. Ancak, tedaviyi kabul etmeyen hastanın sağ gözünde bu arada disk neovaskülarizasyonu ve vitreus hemorajisi gelişti. İntravitreal bevasizumab enjeksiyonu, takiben pars plana vitrektomi ve endolaser uygulandı. Cerrahiden hemen sonra, hasta oküler TB olduğuna ikna edilerek anti-TB tedavi başlandı. AZA dozu hızla azaltılarak kesildi. Tedavisinin 7. ayında hastanın üveiti inaktif idi ve tedavi süresince hiçbir alevlenme gözlenmedi (Resim 8).

TARTIŞMA

Tüberküloz hastalığı halen dünya genelinde önemli bir iş gücü kaybı ve ölüm nedenidir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin enfekte olduğu ve yıllık insidansının 8.7 milyon hasta olduğu bildirilmiştir. Dünya sağlık örgütü'nün 2013 raporuna göre⁹ 2012 yılında TB'a bağlı ölümler dünya genelinde 1.3 milyon kişi olarak bildirilmiştir.

Yıllarca az gelişmiş ülkeler için önemli bir sorun gibi görünse de; son yıllarda ilaç direnci, göçmenlik gerçeği ve AIDS sıklığındaki artış nedeniyle gelişmiş ülkelerin de sorunu haline gelmiş ve bu durum hastalığın yeniden gündeme gelmesine neden olmuştur.^{10,11}

Tüberküloz enfeksiyonu sık olarak görülse de, immün sistemi sağlam olan çoğu insanda hastalık oluşmamakta, asemptomatik olarak geçirilmekte, basil latent forma dönerek varlığını korumaktadır. Basil ile karşılaşan bireylerin yalnızca %5-10'unda aktif TB hastalığı gelişmektedir.¹¹ Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile enfekte hastalarda bu oran daha yüksektir. Tüberküloz basili ile karşılaşan HIV pozitif bir kişide hastalık oluşma riski, HIV negatif bir bireye göre 20 kat daha fazladır.^{12,13} Tüberküloz enfeksiyonunda göz tutulumu ise çok daha nadirdir. Oküler TB tanısında belirlenmiş ortak kriterlerin bulunmaması ve tanının laboratuvar olarak doğrulanmasının güçlüğü nedeniyle prevalansla ilgili kesin veriler bulunmasa da, TB hastalığı olan bireylerin yalnızca %0.5-2'sinde oküler tutulum izlendiği bildirilmiştir.^{14,15} Üveit epidemiyolojisi içerisindeki yeri ise coğrafi farklılıklar göstermektedir. Amerika'da %0.2-0.6, Hollanda'da %1.4-2.7, Tunus'ta %1.1, Japonya'da %0.2-6.9, Hindistan'da %0.6-10.1 oranında bildirilmiştir.¹⁶ Türkiye'den yapılan çok merkezli bir çalışmada üveitlerin % 0.317 ve kendi serimizde ise %0.6'sını TB enfeksiyonu oluşturmuştur.¹⁸

Oküler tutulum dört farklı yolla gelişebilmektedir. Oldukça nadir olan primer ekzojen enfeksiyon özellikle çocuklarda görülmekte; göz kapağı ve konjonktiva başta olmak üzere kornea, sklera ve lakrimal kese tutulumu ile karşımıza çıkmaktadır. Orbital granülom, göz kapağında nodül, konjonktival granülom, ülsasyon, interstisyel keratit, nodüler ve diffüz sklerit gibi bulgular sıklıkla primer ekzojen enfeksiyon sonucunda gelişmektedir.^{8,11,19} İkinci bir oküler tutulum şekli olan oküler sekonder enfeksiyonda sinüs ve meninks gibi komşu enfekte dokulardan lokal yayılımla göz ve orbita tutulumu gerçekleşebilmektedir.^{8,19}

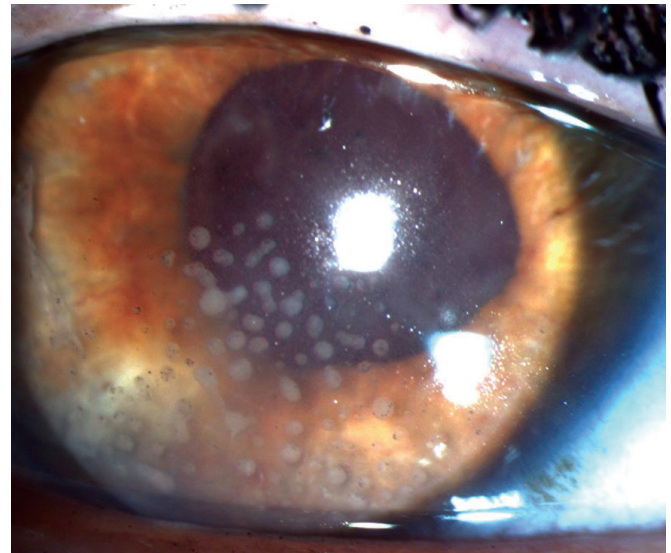


Resim 8: Laser fotokoagülasyon ve pars plana vitrektomi yapıldıktan ve anti-TB tedavi başlandıktan sonraki sağ göz renkli fundus fotoğrafı.

Ancak oküler TB, primer enfeksiyondan çok, göz ve göz dışı dokularda varlığını sürdüren latent basillerin reaktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Reaktif olan basiller oküler TB'da üçüncü ve en sık görülen tutulum şekli olan hematojen yayılım yolu ile göz dokularına ulaşırlar. Hematojen yayılımla göze ulaşan basiller yoğun kanlanması nedeniyle sıklıkla koroid tutulumuna yol açmaktadır.²⁰ Koroid tüberküllerinin sıklıkla arka kutupta yerleşmesinin sebebi de yine bu bölgenin yoğun kanlanması ve oksijenizasyonudur. Oküler TB gelişimi ve klinik özellikleri organizmanın sayı ve virülansına, hipersensitivite, hastanın doğumsal ve edinsel direncine bağlı olarak farklılık gösterebilir.¹⁹ Sonucu oküler tutulum şekli ise, fliktenli konjonktivit ve interstiyel keratitte olduğu gibi, uzak bir odakta bulunan Mycobacterium tuberculosis antijenlerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesidir.²¹

Oküler TB'da ön segment inflamasyonu genellikle granülomatöz, daha az olarak da nongranülomatözdür.^{8,11,22} Bizim serimizde olguların 6'sı granülomatöz (Resim 9), 4'ü ise nongranülomatöz bir ön üveite sahipti. Olgu 4, arka segment tutulumu olmaksızın, sadece tekrarlayan granülomatöz ön üveit ataklarıyla seyretmekteydi. TB ön üveitinde görülebilen diğer bulgular ise açıda nodüller, iriste Koeppel ve Busacca nodülleri, posterior sineşi, seklüzyo pupilla, hipopiyon, pupil blok glokomu ve vitrittir.^{11,22} Bizim serimizde 2 olguda iris nodülleri (Resim 10), 4 olguda posterior sineşi (Resim 9,10), 1 olguda seklüzyo pupil ve 7 olguda vitrit izlenmiş olup; açılı nodülleri ve hipopiyona rastlanmamıştır.

Oküler TB'da intermediate üveit genellikle kronik seyirli ve hafif derecede vitritle karakterizedir. Pars planite benzer şekilde kartopu opasiteler, periferik retinal eksudasyonlar, periferik vasküler kılınma ve periferik koroidal granülom görülebilir.^{7,8,22} Bizim serimizde de Olgu 2'de multifokal koroidit tablosuna vitrit ve kartopu opasiteler eşlik etmekteydi (Resim 3).

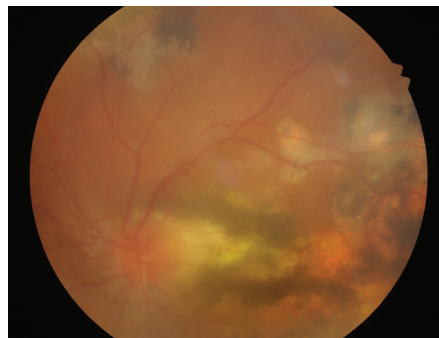


Resim 9: Kronik granülomatöz ön üveitle seyreden Olgu 4'ün ön segment fotoğrafında mutton-fat keratik presipitatlar, yaygın posterior sineşi ve intraoküler lens üzerindeki presipitatlar izlenmektedir.

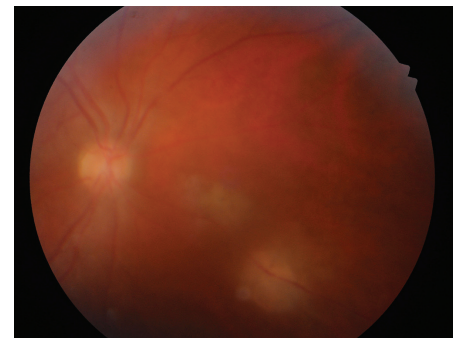
Oküler TB'un arka segment tutulumu çok farklı klinik bulgular gösterir. Koroidal tüberküller, tüberküloz (Resim 1a), serpijinöz benzeri koroidit (Resim 11), multifokal koroidit (Resim 1c, Resim 5, Resim 12), retinit, retinal vaskülit (Resim 6), papillit, nöroretinit, endoftalmi ve subretinal abse gibi bulgular görülebilmektedir.^{8,20,22} Serpijinöz benzeri koroidit hem arka kutup hem de retina periferinde multifokal lezyonlar ile karşımıza çıkmakta, primer otoimmün serpijinöz koroiditte gözlediğimiz optik diskten başlayan sentrifugal yayılım burada izlenmemektedir. Gerçek serpijinöz koroiditte retina periferinin korunmasının yanı sıra, vitritin az olması veya yokluğu da önemli bir ayırıcı özelliktir.^{23,24} Oküler TB'da izlenen bir diğer arka segment bulgusu olan retinal vaskülitin de mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar, göz dokularına yerleşen basilin yol açtığı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğunu, bazıları ise basilin doğrudan retinal damarları etkilemesiyle vaskülit kliniğinin ortaya çıktığını savunmaktadır.^{22,25} Tüberkülin deri testinden sonra keratoüveit ve retinal vaskülit gelişen olgular vaskülitin bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğunu düşündürürken; retinal vaskülit olan olguların anti-TB tedavi ile hızla düzelmesi basilin doğrudan retinal damarları etkilediği görüşünü desteklemektedir. TB'a bağlı retinal vaskülit daha çok venleri tutan tıkayıcı periflebit şeklinde karşımıza çıkar.¹⁹ Retinal vaskülit olan olgularda izlenebilen diğer bulgular vitrit, retinal hemoraji, perivasküler kılıflanma, yaygın periferik kapiller nonperfüzyon ve neovaskularizasyondur. Retinal vaskülitte damarlar altında lokalize fokal koroidit odakları, nöroretinit, vitreus hemorajisi de eşlik edebilir.^{22,26} Oküler TB vaskülit ile ilişkilendirilmiş bir diğer durum ise çoğunlukla genç, sağlıklı bireylerde görülen periflebit, kapiller nonperfüzyon, neovaskularizasyon, tekrarlayan vitreus hemorajileri ve fibrovasküler proliferasyonla karakterize olan Eales hastalığıdır.²² Eales hastalarının vitreuslarından alınan örneklerden yapılan PCR analizlerinde M.Tuberculosis DNA'sı saptanmış; ancak basil DNA'sı saptanan hiçbir örnekte kültürde basili üretebilmek mümkün olmamıştır.²⁷ Bu durum, Eales hastalığı-oküler TB ilişkisinin non-enfeksiyöz, aşırı duyarlılık kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Bizim serimizde de Olgu 7'de Eales hastalığına ait



Resim 10: Granümatöz panüveitle seyreden Olgu 8'in ön segment fotoğrafında geniş tabanlı posterior sineşi, pupil kenarında Koeppe nodülleri izlenmektedir.



Resim 11: Vitreus bulanıklığı, serpijinöz benzeri multifokal koroidit tablosuyla seyreden Olgu 6'ya ait renkli fundus fotoğrafı.



Resim 12: Vitreus bulanıklığı, OD nazalinde damar trasesi altında yerleşmiş iki adet koroidit odağı izlenmektedir.

klinik görünüm mevcuttur. İskeminin eşlik ettiği ağır vaskülit tablosunun ardından yaygın retinal neovaskularizasyonlar ve vitreus hemorajisi gelişmiştir. Oküler TB'da optik sinir tutulumu nadir olmakla birlikte papillit, papilödem, optik nörit ve nöroretinit gibi farklı şekillerde karşımıza çıkabilmektedir.²⁸ Optik sinir tutulumu, bakterinin koroidal enfeksiyondan veya pulmoner/ektrapulmoner primer bir odaktan hematogen yolla direkt enfeksiyonu veya bakteriye karşı oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişebilir.⁷ Bizim serimizde de 3 olguda (Olgu 1, 7 ve 9) papillit şeklinde optik sinir tutulumu izlenmiş ve tedavi ile gerilemiştir.

İntraoküler tüberkülozun neden olabileceği klinik prezentasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: İntraoküler tüberkülozun farklı klinik prezentasyonları görülmektedir.

1. Ön üveit
• Çoğunlukla granümatöz
• Geniş tabanlı posterior sineşi
2. İntermediyer üveit
• Çoğunlukla granümatöz
• Geniş tabanlı posterior sineşi
3. Arka ve panüveit
• Serpijinöz benzeri multifokal koroidit
• Koroid granülom (koroidal tüberküller ve tüberküloz)
• Retinal vaskülit
◆ Eales Hastalığı
• Subretinal abse
4. Nöroretinit ve optik nöropati
5. Optik disk granülomu
6. Endoftalmi ve panoftalmi

Oküler TB'un çok farklı klinik tablolar oluşturabilmesi ve birçok oküler hastalığı taklit edebilmesi tanıdaki en önemli zorluklardan birini oluşturmaktadır. Gupta ve ark.,²⁶ 386 hastalık bir seride oküler TB tanısı için pozitif prediktif değeri göreceli olarak yüksek bulguları araştırmışlar ve özellikle TB için endemik bölgelerde basil gösterilemese bile tanının doğruluğunu artıran oküler bulguları saptamaya çalışmışlardır.

Çalışma sonucunda geniş tabanlı posterior sineşi (Resim 8, 9), serpijöz benzeri koroidit (Resim 10) ve koroiditin eşlik ettiği veya etmediği retinal vaskülit (Resim 5a-d) bulgularından bir veya birkaçının varlığında, etken gösterilemese bile diğer üveit antiteleri ekarte edildikten sonra anti-TB tedaviye başlanması önerilmiştir. Bizim serimizde de araştırmalar sırasında pulmoner TB tanısı alan dirençli ön üveitli çocuk olgumuz (Olgu 10) dışında tüm hastalar bu klinik bulgulardan en az birine sahipti.

Oküler TB tanısında yaşanan diğer bir önemli sorun oküler TB'un genellikle sistemik tutulum olmaksızın tek başına görülmesidir. Aktif pulmoner TB nedeniyle sanatoryumda tedavi gören hastaların %1.4'ünde oküler bulguların geliştiği bildirilmiştir, buna karşın oküler TB olan hastaların çoğunda akciğer tutulumu izlenmemiştir.^{29,30} Bizim olgu serimizde 2 olguda akciğer tutulumu ve 1 olguda TB lenfadeniti görülmüştür.

Oküler TB tanısında yaşanan diğer önemli bir sorun, daha önce de belirtildiği gibi, ortak tanı kriterlerinin bulunmamasıdır. Lou ve ark.,³¹ 2015 yılında yayınlanan yeni çalışmalarını göstermiştir ki, üveit uzmanları arasında oküler TB'un tanı ve tedavisi konusunda bir görüş birliği halen yoktur. Oküler TB tanısı temel olarak üç yolla konulmaktadır. Bunlardan en kesin olanı enfekte dokulardan elde edilen örneklerde basilin gösterilmesidir.³² TB basilinin yavaş üreyen bir bakteri olmasının yanı sıra ön kamara ve vitreus örneklerinde bulunan basil sayısının az olması nedeniyle basili doğrudan göstermek veya kültürde üretmek oldukça güçtür. Ancak bakteri DNA'sını çoğaltma özelliğine sahip polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile az miktarda basil içeren intraoküler sıvılarda bile etken hızlı bir şekilde gösterilebilmektedir. PCR; maliyeti yüksek olsa da, oküler TB'un hızlı tanısında kullanılan sensitif ve spesifik bir tanısal testtir.³³ Ön kamara sıvısı, vitreus, subretinal sıvı ve nadiren koriyoretinal biyopsi örneklerinden PCR çalışabilmek mümkündür. Özellikle sistemik tutulumu olmayan izole oküler TB'lu hastalarda PCR doğru ve ayırıcı tanıda önemli bir testtir. Etken gösterilerek tanı konulmuşsa bu durumda hasta "doğrulanmış intraoküler TB" olarak değerlendirilir. Oküler TB tanısında ikinci bir yol sistemik bir TB enfeksiyonunun varlığında hastada mevcut olan göz bulgularının oküler TB ile uyumlu olmasıdır.³² Bu durumda yine kültür veya PCR ile etken gösterilebilir veya etken gösterilmeden anti-TB tedavi başlanarak göz bulgularının tedaviye cevabı değerlendirilerek tanı konulabilir. Bizim serimizde oküler TB ile uyumlu klinik bulgular geliştiğinde sadece Olgu 1 pulmoner TB nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. Olgu 10, üveit araştırması sırasında pulmoner TB tanısı aldı. Tanıda diğer bir yöntem ise, göz bulgularının oküler TB'ü düşündürmesi durumunda, tanıyı destekleyici testler olan tüberkülin deri testi (TDT), interferon gama salınım analizleri (IGRA; QuantiFERON Gold testi, T-SPOT TB testi), akciğer grafisi ve/veya toraks BT'de TB düşündürücü en az bir pozitif sonucun bulunması ve olası diğer üveit antitelerinin ekarte edilerek tanıya gidilmesidir.^{29,34} Bu durumda hasta "olası oküler TB" olarak değerlendirilir. TDT, latent TB enfeksiyonunu gösteren deri testlerinin genel bir adıdır. Bu testler bakterinin çeşitli antijenlerinin, TB ile enfekte olduğu düşünülen kişilerde geç tip bir aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturması prensibine dayanır.

Kullanılan antijenler içerisinde en sık tercih edileni saflaştırılmış protein türevidir (purified protein derivative, PPD). Uygulama ve okumada standardizasyonun olmaması testin en önemli dezavantajlarından. Yalancı pozitiflik ve negatiflik oranları rölatif olarak yüksek olduğu için, latent TB enfeksiyonunun gösterilmesi amacıyla sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksek olan, invitro ortamda kişinin sensitize olmuş T hücrelerinin M.tuberculosis antijenlerine maruz bırakılması sonucu açığa çıkan interferon gamayı ölçme prensibine dayanan IGRA testleri geliştirilmiştir.^{35,36} Ancak unutulmamalıdır ki TDT ve IGRA latent tüberküloz enfeksiyonunu gösterebilir; bireyde aktif enfeksiyon olup olmadığını göstermez.

Gupta ve ark.,²⁹ 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında, intraoküler TB sınıflandırmasına yeni bir yaklaşım getirerek "olası oküler TB" grubunu "probable" ve "possible" intraoküler TB olarak iki gruba ayırmışlardır. Bu yeni tanısal sınıflama Tablo 3'te gösterilmektedir. Bu tanımlamalar göz önünde bulundurulduğunda, aslında literatürdeki pek çok olguda tanının, bizim olgularımızda da olduğu gibi "possible" oküler TB olduğu görülmektedir. Tedaviye alınan pozitif yanıt da tanıyı destekleyen bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

Tablo 3: İntraoküler tüberküloz için önerilen yeni sınıflama görülmektedir.

Klinik tanısal grup	Tanı kriterleri
Doğrulanmış oküler TB (1+2)	<ol style="list-style-type: none"> Oküler TB düşündürücü en az bir klinik bulgu Göz sıvı/dokularında Mycobacterium tuberculosis'in gösterilmesi
"Probable" oküler TB (1+2+3)	<ol style="list-style-type: none"> Oküler TB düşündürücü en az bir klinik bulgu + diğer nedenlerin ekarte edilmesi Akciğer grafisinde TB enfeksiyonu bulgusu veya klinik olarak ekstraoküler TB bulgusu veya balgam/ekstraoküler dokularda mikrobiyolojik olarak gösterilmesi Şunlardan en az biri: <ol style="list-style-type: none"> TB maruziyeti öyküsü TB enfeksiyonu için immüno-lojik kanıt (PPD, Quantiferon)
"Possible" oküler TB (1+2+3) veya (1+4)	<ol style="list-style-type: none"> Oküler TB düşündürücü en az bir klinik bulgu + diğer nedenlerin ekarte edilmesi Akciğer grafisinde TB enfeksiyonu bulgusu yok veya klinik olarak ekstraoküler TB bulgusu yok Şunlardan en az biri: <ol style="list-style-type: none"> TB maruziyeti öyküsü TB enfeksiyonu için immüno-lojik kanıt (PPD, Quantiferon) Akciğer grafisinde TB enfeksiyonu bulgusu veya klinik olarak ekstraoküler TB bulgusu var fakat Madde 3 tekilerin hiçbiri yok.

TB tedavisi enfeksiyonu sınırlamayı ve inflamasyonu kontrol etmeyi amaçlar. Tedavide direnç gelişimini engellemek ve etkin bir tedavi sağlamak için sistemik çoklu ilaç rejimi uygulanmaktadır. Standart tedavi şemaları olmamakla birlikte, oküler TB için önerilen anti-TB tedavi pulmoner TB için önerilen tedavi protokolü ile aynıdır. Tedavide kullanılan ana ilaçlar izoniazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid ve streptomisini içermektedir. İdeal tedavi süresi de bilinmemektedir (6-18 ay). Genel olarak tüberküloz tedavisinde uygulanan; izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid ile 2 aylık tedavi sonrasında izoniazid ve rifampisin ikilisinin 4 ay daha devam ettirilmesi şeklindedir. Ancak hastanın immün durumu, lezyonların yaygınlığı ve sistemik TB enfeksiyonun tutulum alanları göz önünde bulundurularak tedavi süresi uzatılabilmektedir. Oküler TB olgularında tedaviyi en az 9-12 ay kullanmak önerilir.^{22,32,37,38} Tedavi süresinin 9 ayın üzerinde olduğu olgularda başarı oranı da daha yüksek bulunmuştur.³⁸ Anti-TB tedavi başladıktan sonra 4-6 hafta içerisinde yanıt alınması beklenir. Bu dönemde Jarisch-Herxheimer reaksiyonu olarak bilinen, serbest antijenlerin kana salınmasına bağlı olarak hastanın durumunda paradoksik bir kötüleşme görülebilmektedir.³⁹ Tedaviye eklenen steroidlerle bu inflamasyon ve aşırı duyarlılık reaksiyonu etkin olarak baskılanabilmektedir. Bizim olgu serimizde de 2 olguda (Olgu 2,10) Jarisch-Herxheimer reaksiyonu görülmüş ve bu durum tedaviye eklenen steroidlerle kontrol altına alınabilmiştir. Tüberküloz üveitine eşlik eden inflamasyonu baskılamak için anti-TB tedavinin yanı sıra steroidlerin kullanımı çoğu zaman gerekmektedir. Ancak, dirençli inflamasyonlarda bazen tedaviye azatioprin gibi immünosupresif ajanların da eklendiği bilinmektedir. Özellikle de, anti-TB tedaviye rağmen ilerlemeye devam ve görmeyi tehdit eden serpijinöz benzeri lezyonlarda ilave immünosupresif tedavi gerekebilmektedir. İntravitreal metotreksatin da bu amaçla başarılı bir şekilde kullanıldığı bildirilmiştir.^{38,40-42} Ancak bunların tek başına kullanılmaması, anti-TB tedavi ile birlikte verilmesi, aksi halde latent sistemik enfeksiyonu aktive edebileceği ve ciddi göz komplikasyonlarının gelişebileceği de unutulmamalıdır.⁴⁰

Sonuç olarak; oküler TB birçok oküler hastalığı taklit edebilmesi, sistemik tutulum olmaksızın sadece gözü tutabilmesi, standart tanı kriterlerinin olmaması ve tedavi süresinin belirsizliği gibi nedenlerle halen tanı ve tedavisinde zorluklar yaşadığımız bir konudur. Non-spesifik bir üveite eşlik eden PPD veya Quantiferon testi pozitifliği oküler TB tanısı koymak için asla yeterli değildir. Tanının kesin olarak konulması bazen üveit uzmanı hekimler için bile zor olabilmektedir. Bu hastalar oküler TB tanısı almadan önce steroid ve immünosupresifler ile tedavi edilebilmektedir. Akciğer tutulumunun olmaması ve bildiriminin zorunlu bir hastalık olması nedeniyle hastalar da tanıyı kabullenmekte zorlanmakta, bu durum tedavinin daha da gecikmesine yol açmaktadır.

Ancak Tablo 1’de görülebildiği üzere, uygun tedavi ile görme prognozu olumlu yönde etkilenmektedir. Dolayısıyla, ülkemizin TB için endemik bir bölge olduğu unutulmamalı, uygun klinik bulguların varlığında ve steroid/immünosupresiflere yarıtsız atipik olgularda her yaş grubunda akla getirilmelidir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Milburn HJ. Primary tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2001;7:133-41.
2. Ortona L, Federico G. Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Rays.* 1998;23:64-77.
3. Ketata W, Rekik WK, Ayadi H, et al. Extrapulmonary tuberculosis. *Rev Pneumol Clin.* 2015;71:83-92.
4. Cruz-Knight W, Blake-Gumbs L. Tuberculosis: an overview. *Prim Care.* 2013;40:743-56.
5. Bozca B, Özgenç O, Avcı M ve ark. Altmış ekstrapulmoner tüberküloz olgusunun incelenmesi. *T Klin J Med Sci.* 2012;32:66-73.
6. Önal S, Tutkun İT. Oküler tüberküloz 1: epidemiyoloji, patogenezi ve klinik özellikler *Turk J Ophthalmol.* 2011;41:171-81.
7. Sharma A, Thapa B, Lavaju P. Ocular tuberculosis: an update. *Nepal J Ophthalmol.* 2011;3:52-67.
8. Gupta V, Shoughy SS, Mahajan S, et al. Clinics of ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23:14-24.
9. Global Tuberculosis Report 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf
10. Cayla JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med.* 2011;9:127.
11. Tabbara KF. Ocular Tuberculosis: Anterior segment. *Int Ophthalmol Clin.* 2005;45:57-69.
12. Rogeaux O, Bricaire F, Gentilini M. Tuberculosis and HIV. *Rev Med Interne.* 1993;14:715-22.
13. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1999;340:367-73.
14. Bouza E, Merino P, Muñoz P. Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital. *Medicine (Baltimore).* 1997;76:53-61.
15. Donahue HC. Ophthalmic experience in a tuberculosis sanatorium. *Am J Ophthalmol.* 1967;64:742-8.
16. Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:173-83.
17. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, ve ark. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15:285-93.
18. Özdal PC, Yazici A, Tufek M, et al. Epidemiology of uveitis in a referral hospital in Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2014;44:337-42.
19. Bodaghi B, LeHoang P. Ocular tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11:443-8.
20. Gupta A, Gupta V. Tubercular posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005;45:71-88.
21. Lahiri K, Landge A, Gahlowt P, et al. Phlyctenular conjunctivitis and tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:675.
22. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis-an update. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:561-87.
23. Gupta V, Gupta A, Arora S, et al. Presumed tubercular serpiginouslike choroiditis: clinical presentations and management. *Ophthalmology.* 2003;110:1744-9.
24. Vasconcelos-Santos DV, Rao PK, Davies JB, et al. Clinical features of tuberculous serpiginouslike choroiditis in contrast to classic serpiginous choroiditis. *Arch Ophthalmol* 2010;128:853-8.

25. Fountain JA, Werner RB. Tuberculous retinal vasculitis. *Retina*. 1984;4:48-50.
26. Gupta A, Bansal R, Gupta V, et al. Ocular signs predictive of tubercular uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:562-70.
27. Madhavan HN, Therese KL, Gunisha P, et al. Polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in epiretinal membrane in Eales' disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:822-5.
28. Davis EJ, Rathinam SR, Okada AA, et al. Clinical spectrum of tuberculous optic neuropathy. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012;2:183-9.
29. Gupta A, Sharma A, Bansal R, et al. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23:7-13.
30. Bramante CT, Talbot EA, Rathinam SR, et al. Diagnosis of ocular tuberculosis: a role for new testing modalities? *Int Ophthalmol Clin*. 2007;47:45-62.
31. Lou SM, Montgomery P, Winthrop K, et al. Diagnosis and treatment for ocular tuberculosis among uveitis specialists: The international perspective. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23:32-9.
32. Önal S, Tutkun İT. Oküler Tüberküloz II: Tam ve Tedavi. *Turk J Ophthalmol*. 2011;41:182-90.
33. Gupta V, Arora S, Gupta A, et al. Management of presumed intraocular tuberculosis: possible role of the polymerase chain reaction. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:679-82.
34. Alvarez GG, Roth VR, Hodge W. Ocular tuberculosis: diagnostic and treatment challenges. *Int J Infect Dis*. 2009;13:432-5.
35. Lee C, Agrawal R, Pavesio C. Ocular tuberculosis-a clinical conundrum. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23:1-6.
36. Ang M, Wong W, Ngan CC, et al. Interferon-gamma release assay as a diagnostic test for tuberculosis-associated uveitis. *Eye (Lond)*. 2012;26:658-65.
37. Zumla A, Chakaya J, Centis R, et al. Tuberculosis treatment and an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir Med*. 2015;3:220-34.
38. Agrawal R, Gupta B, Gonzalez-Lopez JJ, et al. The role of anti-tubercular therapy in patients with presumed ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23:40-6.
39. Neunhöffer H, Gold A, Hoerauf H, et al. Isolated ocular Jarisch-Herxheimer reaction after initiating tuberculostatic therapy in a child. *Int Ophthalmol*. 2014;34:675-77.
40. Malalis JF, Goldstein DA. Advances in tuberculosis-associated uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2015;55:37-46.
41. Gupta V, Bansal R, Gupta A. Continuous progression of tubercular ser-piginous-like choroiditis after initiating antituberculous treatment. *Am J Ophthalmol* 2011;152:857-63.
42. Julian K, Langner-Wegscheider BJ, Haas A, et al. Intravitreal methotrexate in the management of presumed tuberculous ser-piginous-like choroiditis. *Retina*. 2013;33:1943-8.