

# Tüberküloz Vaskülitinde Koroidal Neovaskülarizasyon

Ahmet ŞENGÜN<sup>1</sup>, Leyla S. ATMACA<sup>2</sup>,  
Haluk AKBATUR<sup>3</sup>, Osman ÖRSEL<sup>4</sup>, Hikmet HASIRIPI<sup>1</sup>

## ÖZET

Oküler tüberküloz nedeni ile arka üveit, retinal vaskülit ve buna bağlı olarak koroidal neovaskülarizasyon gelişen bir hasta dolayısı ile tüberküloz hastalığı oküler bulguları, tanı yöntemleri ve tedavisi tartışılmıştır. **Ret-vit 2001; Özel Sayı : 5 - 10.**

Tüberküloz uzun yıllardan beri gelişmekte olan ülkelerde başta gelen sağlık sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat son yıllarda gelişmiş ülkelerde de AIDS olgularının sayısının artması ile hastalığın görülme sıklığında belirgin bir artış olduğu gözlenmektedir. 1995 yılında yapılan bir çalışmada ülkemizde 22981 adet tanısı konulmuş takipli tüberküloz hastasının bulunduğu tespit edilmiştir<sup>1</sup>. Hastalığın seyri sırasında çok iyi bilindiği gibi koroidal tüberkülomlar gelişmekte fakat bunlara bağlı olarak gelişen koroidal neovaskülarizasyona ise nadiren rastlanmaktadır<sup>2</sup>. Ayırıcı tanısının yapılması güç olan bu komplikasyon hastalığın takip ve tedavisini de önemli ölçüde etkilediği için bulgu ve sonuçları ile irdelenmiştir.

## OLGU

42 yaşında erkek hasta her iki gözde görme azlığı ve sağ gözde ağrı yakınması ile baş-

vurdu. Öyküsünden 8 sene kadar önce her iki gözünde de görme azalması başladığı ve hastanede yatırılarak izlendiği ve tetkikleri sonucunda etyoloji tam olarak tespit edilemediği için bilateral arka üveit tanısı ile medikal tedavi başlanarak izleme alındığı öğrenildi. Bu süre zarfında çok sayıda nüks üveit atakları olduğu ve bu ataklar sırasında topikal ve sistemik steroid tedavilerinin uygulandığı öğrenildi.

Muayenesinde görme sağ gözde 1 metreden parmak sayma seviyesinde, sol gözde ise 1/10 seviyesinde tespit edildi. Tansiyon oküler sağ gözde 42mm Hg sol gözde 12mmHg olarak belirlendi. Ön segment muayenesinde sağ gözde korneanın minimal ödemli olduğu, ön kameranın sığ ve lenste arka subkapsüller ve nükleer kesafetle birlikte oklüzyo pupilla olduğu izlendi. Oklüzyo pupilla ve katarakt nedeni ile sağ gözde fundus ayrıntılı olarak izlenemiyordu. Bu göze aynı gün YAG laser iridotomi uygulandı ve göz tansiyonunun laser tedavisinden sonra normale döndüğü gözlendi. Sol gözde ise ön kamerada tındal 1(+) yer yer arka sineşiler ve minimal arka subkapsüller katarakt tespit edildi. Fundus muayenesinde vit-

1. Uzm.Dr.Ankara Numune Eğt. ve Arş.Hast. 3. Göz Kliniği
2. Prof.Dr. Ankara Üniv.Tıp Fakültesi Göz Hst. ABD
3. Doç. Dr. Laser Göz Sağlığı Merkezi Ankara
4. Uzm. Dr. Ankara Numune Eğt. ve Arş.Hast. Göğüs Hst. Kliniği

reusta orta şiddette vitritis ve altta kartopu opasitelerle birlikte temporal peripapiller bölgede bir korioretinal atrofi alanı ve buna bitişik retinadan hafifçe kabarık grimsi beyaz renkli bir subretinal kitle tespit edildi. Bu kitlenin etrafında yer alan retina bölgesi hafif ödemliydi ve gene bu bölgede lokalize seröz retina dekolmanı izlendi. Bu bölgede yer alan dekolmanın temporal ucunda ince bir subretinal hemoraji alanı tespit edildi. Bunun yanısıra arka kutupta yaygın vaskülit bulguları izlendi.

Yapılan rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemelerde patolojik bir bulgu tespit edilmedi. Ayırıcı tanı için yapılan diğer sistemik araştırmalarda akciğer grafisindeki bulgular dışında patolojik bulgu tespit edilmedi. Hastanın akciğer grafisinde ise sağ apeksde 1 cm çaplı bir mikrotetiküler sferik bir lezyon tespit edilmesi üzerine thoraks bilgisayarlı tomografisi ile bu bölge tekrar değerlendirildi. Tomografide lezyon bölgesinde fibrosis tespit edildi ve bütün bu radyolojik bulguların geçirilmiş bir akciğer tüberkülozu ile uyumlu olduğu düşünüldü. PPD testinde 18mm lik bir yanıt saptanması ve balgam örneklerinin sitolojik inceleme ve kültüründe basil tespit edilememesi üzerine inaktif pulmoner tüberküloz tanısı konuldu.

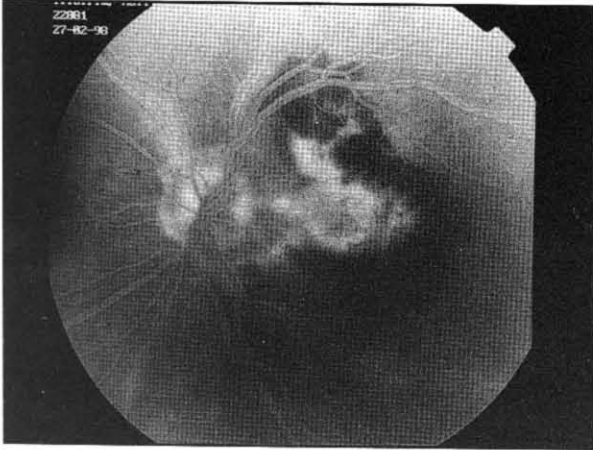
Bu bulgularla hastada izlenen retinal vaskülit ve üveitin tüberküloz enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünüldü. Yaygın retinal vaskülit bulguları, vitritis ve görmeyi ciddi olarak tehdit eden maküla lezyonu göz önünde bulundurularak hastaya antienflamatuar tedavi başlanmasının zorunlu olduğuna karar verildi. Fakat inaktif pulmoner tüberkülozu olmasına rağmen steroid kullanımı ile tüberkülozun tekrar aktive olma olasılığı ve hastanın bugüne kadar hiç antitüberküloz tedavi almamış olması göz önünde bulundurularak hastaya önce

antitüberküloz tedavi başlanması sonra gerekirse steroid tedavisi verilmesi düşünüldü. Bu amaçla izoniazid, rifampisin, streptomisin, morphozinamid 2 ay boyunca, izoniazid ve rifampin takip eden 7 ay boyunca uygulanmak üzere 4'lü ilaç tedavisi protokolünün başlanmasına karar verildi.

Antitüberküloz tedavinin başlanmasından hemen sonra, tedavinin ilk haftasının sonunda hastanın subjektif yakınmalarının azalmasının yanısıra vitritis bulgularının hızla gerilediği ve kaybolduğu gözlemlendi. Klinik bulgularda antitüberküloz tedavi ile saptanan belirgin iyileşme ön tanımızı destekler bir bulgu olarak yorumlandı.

Tedavi ile iyi bir görüntüleme olanağı elde edildikten sonra yapılan fundus fluorosein anjiografide yaygın retinal vaskülitin yanısıra papillomaküler sinir lifi demeti bölgesinde izlenen lezyonun koroid neovasküler membran ile uyumlu olduğu saptandı. Tedaviye destek olmak ve halen devam eden vaskülit bulgularını da kontrol altına almak amacı ile hastanın sol gözüne posterior subtenon depo steroid enjeksiyonu yapıldı.

Hastanın takibinde medikal tedavi ile maküla bölgesinde görülen retina ödemi ve seröz retina dekolmanının kaybolmasına rağmen koroid neovasküler membranın giderek makülaya doğru ilerlemesi ve subretinal hemorajinin artması nedeni ile hastaya laser tedavisi uygulanması planlandı. Bu amaçla hastaya tekrar fundus fluorosein anjiografi yapıldı ve koroid neovasküler membranın makülaya uzanan ucunun hemoraji nedeni ile tam olarak görüntülenemediği saptandı (Resim 1). Membranın tam yerleşimini belirlemek amacı ile hastaya indosiyanın yeşili anjiografisi de yapıldı. Membranın henüz subfoveal bölgeye ulaşmadığının (Resim 2) tespit edilmesi üzerine aynı gün koroid neovasküler membranın



**Resim 1.**

Fluorescein angiografide vaskülit bulgularının yanısıra peripapiller bölgede koroidal neovaskülarizasyon izlenmektedir.



**Resim 2.**

İndosiyenin yeşil angiografinin orta evresinde koroid neovasküler membranın temporal ucunun hemorajinin altında da devam ettiği açıkça izlenmektedir.

üzerine kripton kırmızı laser uygulandı. Takibinde koroid neovasküler membranın laser tedavisi ile tamamen kapatıldığı ve nüks etmediği gözlemlendi.

Tedavinin tamamlanmasından sonra, hastanın ilk görüldüğü günden 10 ay sonra yapılan kontrolünde her iki gözde de aktif inflamasyon bulgusu olmadığı ve görmenin sağ gözde 1 metreden parmak sayar seviyesinde sol gözde ise 1/10 seviyesinde sebat ettiği fakat sol gözde maküla bölgesinde koroid neovasküler membranın skar bırakarak iyileştiği izlendi.

## TARTIŞMA

Aslında çok uzun yıllardan beri bilinen Tüberküloz hastalığının göz bulguları ilk defa 1711 yılında Maitre-Jan tarafından tanımlanmıştır<sup>3</sup>. Hastalığın tarihçesi incelendiğinde sistemik bulgularla birlikte göz bulgularının da takip ve tanımlanmasında belirgin bir eş güdümlü gözlenmektedir. 1830 yılında Gueneau de Mussy bir milier tüberküloz olgusunda koroidal tüberkülleri tespit etmiş, 1855 yılında Jaeger tarafından bu lezyonların anatomik sınıflandırılmaları yapılmıştır<sup>4</sup>. Daha sonraları 1882 yılında tüberküloz basilinin Koch tarafından ilk defa izole edilip gösterilmesi ile hastalığın tanı ve tedavisinde önemli bir aşamaya gelinmiş, bundan bir yıl sonra da von Michel tarafından tüberküloz basili ilk defa göz içinde gösterilmiştir<sup>5</sup>.

Son yıllarda AIDS epidemisinin gelişmesi ile birlikte aslında yalnızca az gelişmiş ülkelerin bir sorunu gibi görünen bu hastalığın tekrar gelişmiş ülkelerde sık olarak ortaya çıkması hastalığın yeniden ayrıntılı olarak incelenmesi ve önlemler alınmasını gündeme gelmiştir. AIDS epidemisi ile birlikte sosyoekonomik sorunların artması ve ilaca dirençli basillerin ortaya çıkması da tüberküloz sıklığının artmasına katkıda bulunmaktadır. HIV pozitif bir hastanın tüberküloz basili ile karşılaşması sonucunda hastalığın gelişme olasılığı HIV negatif bireylere göre 20 kat daha fazladır. Tüm dünyada yılda ortalama 8-10 milyon insanda tüberküloz hastalığı gelişmektedir. Yalnızca 1994 yılında 3 milyon insan tüberküloz hastalığı nedeni ile hayatını kaybetmiştir ve bunların da 1.1 milyonu çocuk yaştaki hastalardan oluşmaktadır<sup>6</sup>. Aslında tüberküloz basili çevrede çok daha yaygın olarak bulunmakta ve pek çok insan yaşamının bir evresinde bu basille karşılaşabilmektedir fakat normal bağışıklık sistemi yanıtları ile hastalık

oluşmayabilmektedir. Tüberküloz basili ile karşılaşan bireylerin yalnızca % 10 unda Tüberküloz hastalığı gelişmektedir. göz tutulumuna ise daha da nadir rastlanmakta ve bu tüberküloz hastalığı olan hastaların yalnızca %1 inde izlenmektedir<sup>7</sup>.

Tüberküloz vücutta hemen hemen her organı etkileyebilen bir enfeksiyondur ve göz de iyi bir kanlanması olması nedeni ile vücutta yerleşip enfeksiyon odağı oluşturmak amacı ile özellikle seçtiği organlardandır. Primer tüberküloz genellikle konjunktiva kornea ve kapaklar gibi eksternal dokuları ilgilendirmekte iken intraoküler tüberküloz genellikle kan yolu ile göze ulaşan tüberküloz basilleri ile oluşmaktadır. Hastalık en sıklıkla akciğerlerde primer odağını oluşturduktan sonra kan yolu ile göze ulaşmakta ve burada yerleşmektedir. Bu yolla göze ulaşan basilin en sıklıkla yerleştiği bölge koroiddir. Bu nedenle intraoküler tüberkülozun en sık rastlanan klinik şekli koroidal tutulumdur. Ancak koroidal tutulumun yanısıra ön üveit, retinal vaskülit, vitritis, papillit gibi değişik klinik şekillerde de ortaya çıkabilmektedir<sup>4,7,8,9</sup>. Koroidal tutulum söz konusu olduğu zaman, koroidal tüberküllerin genellikle arka kutupta yerleşmelerinin nedeni de gene bu bölgede diğerlerine göre daha yoğun bir kanlanma ve oksijenizasyon olmasıdır.

Tüberküloz üveiti sıklıkla granülamatöz üveittir fakat nadiren nongranülamatöz olanları da bildirilmiştir. Önceleri üveit olgularının çoğunun altta yatan nedeninin tüberküloz olduğu düşünülmekteyken daha sonraları giderek tüm üveitler arasındaki suçlanma sıklığı azalmıştır. Fakat bu sefer de özellikle granülamatöz üveitlerin etyolojisi arasında sıklıkla anılmaya başlanmıştır. Fakat gelişen yeni tanı tetkikleri ile granülamatöz üveitler ara-

sında önceleri %80 lere varan görülme oranı giderek azalarak %0-4 oranına kadar gerilemiştir<sup>4</sup>. 1987 yılında yapılan bir çalışmada 600 üveitli hastanın yalnızca bir tanesinde tüberküloz üveiti tespit edilmiştir<sup>10</sup>. Sistemik tüberkülozu olan hastalarda iritis görülme sıklığı %0.27 kadar düşüktür<sup>11</sup>. Tüberküloz iritisi genellikle kronik seyirlidir ve iris nodülleri görülebilir. Silier cisim tüberkülozuna sık rastlanmasa da kronik ve ağır seyirli olması ve kötü prognozu ile dikkati çekmektedir. Kimi zaman tabloya açı kapanması glokomu da eşlik edebilir<sup>12</sup>.

En sık rastlanan intraoküler formu olan koroidal tüberküloz ise her ne kadar milier tüberkülozun bir parçası olarak tanımlanırsa da kimi zaman belirgin milier yayılım olmadan veya menengial tutulum olmadan da oluşabilmektedir<sup>13</sup>. Milier koroidal tüberkülozda genellikle iki gözünde aynı anda tutulumu söz konusudur lezyonlar daha çok arka kutupta ve optik sinir etrafında yer almaktadır. Birkaç tane koroidal tüberkül izlenebileceği gibi kimi zaman 50-60 adet görülebilir. Koroidal lezyonlar sınırları silik ve düzensiz, grimsi beyaz veya sarımsı renktedirler ve çevrelerindeki retina ödemlidir. Lezyon büyüklükleri toplu iğne başından 0.5-2mm kadar değişebilir ve nadiren birden fazla lezyon bir grup oluşturmak üzere birleşebilir. Lezyonlar eskimeye başladıkça rengi değişebilir ve lezyon ortasında solukluk oluşur, kenarları daha keskin sınırlı hale gelir ve etrafında koyu renkli bir pigmentasyon oluşabilir. Fakat bu klinik bulgularla patognomonik bir görünümü olduğu söylenemez ve bunları özellikle sarkoid granülomları ile sifilitik gom lezyonları ile metastatik tümöral lezyonlarından ayırt etmek gereklidir.

Tüberkülomaları anjiyografik olarak diğer lezyonlardan ayırt etmek oldukça güçtür. Flu-



orozein anjiyografi bulgularını tanımlamak amacı ile erken dönemde "screen effect" geç dönemde "focus effect" izlenir gibi tanımlamalar yapıldı ise de tipik bulguların izlenmediği bir gerçektir. Kimi olgularda erken hiperflöresans ve lezyon kenarlarından fluorozein sızıntısı gözlenirken kimi olgularda lezyonun erken dönemde hipoflöresan, geç dönemde hiperflöresan olduğu dikkati çekmiştir<sup>14-17</sup>. Bu bulgulara koroid neovasküler membran gibi bir komplikasyon eşlik ettiğinde ise ayırıcı tanı yapmak daha da güç hale gelmektedir<sup>2</sup>.

Oküler tüberkülozda izlenen retinal vaskülit de kimi zaman tartışmalara yol açmıştır. Bazı araştırmacılar bu bulguyu bir tür aşırı duyarlılık yanıtı olarak yorumlarken bazı araştırmacılar da bunun basilin doğrudan venleri etkilemesi ile oluştuğuna inanmaktadır. Retinal vaskülit olan hastaların antitüberküloz tedavi ile hızla düzelmesi aslında basilin doğrudan etkisini kanıtlayan bir bulgu olarak yorumlanabilir<sup>17,19</sup>. Fakat izlenen vaskülitin bir aşırı duyarlılık yanıtı olduğunu düşündüren bulgular da mevcuttur. Hatta kimi zaman tüberkülin deri testinden sonra bile retinal vaskülit, keratoüveit, vitreus hemorajisi gelişen olgular bildirilmiştir<sup>20</sup>. Bu arada tüberkülozun Eales hastalığı ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir

Oküler tüberküloz tanısı temel olarak 3 yolla konulmaktadır. Bunlardan birincisi tüberküloz basilinin doğrudan göz içinde gösterilmesi, göz dokularından elde edilen örneklerden izole edilmesidir. Bu yol enükleasyon yapılan hastalarda olası olmaktadır. Fakat enükleasyon yapılmayan gözlerde, bunlardan elde edilen ön kamera sıvısı veya vitreus örneklerinde basili doğrudan göstermek veya kültürde üretmek oldukça güçtür. Bunlardan çok son zamanlarda PCR yöntemi

ile çok umut veren sonuçlar elde edilebilmektedir. Gerek ön kamera sıvısında gerekse vitreus aspirasyon örneklerinde PCR yöntemi ile basil proteinleri tespit edilerek tanı konulabilmektedir<sup>18,21</sup>.

İkinci yol sistemik bir tüberküloz enfeksiyonunun varlığında göz bulgularının oküler tüberküloz ile uyumlu olmasıdır ki bu durumda gene doğrudan gösterme, kültür ve PCR yöntemlerine başvurulabileceği gibi sistemik tüberküloz için verilen antitüberküloz tedavinin göz bulgularında düzelme sağlaması da tanıda yol gösterici olabilmektedir.

Üçüncü bir yol ise sistemik bir enfeksiyon odağı gösterilemese de tüberkülozun diğer bulguları (örneğin PPD yüksekliği, akciğer grafisinde izlenen sekel bulgular gibi) ile birlikte göz bulgularının değerlendirilmesi ve böylelikle tanıya gidilmesidir. Son iki yolla, yani basilin veya proteinlerinin doğrudan göz içinde yerleştiği gösterilmeden konulan oküler tüberküloz tanısı, "olası oküler tüberküloz" olarak adlandırılmaktadır. Aslında literatür incelendiğinde pek çok olguda tanının olası tüberküloz olarak konulduğu anlaşılmaktadır.

Serolojik testler düşük duyarlılıkları nedeni ile tüberküloz tanısında pek fazla kullanılmamaktadır. Fakat son zamanlarda bu alanda da çok önemli gelişmeler yaşanmakta ve yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Son zamanlarda pulmoner tüberkülozun hızlı ve etkin tanısı için "purified cord factor" üzerinde çalışılmaktadır (trehalose-6,6'-dimycolate, TDM). Bu tüberküloz basilinin hücre duvarının en antijenik, en belirgin bileşenidir. Bu antikorun tayininin oküler tüberküloz tanısında da faydalı olduğu saptanmıştır. Yalnız tedavi ile doğru orantılı olarak antikor titrelerinin değiştiği, tedavisiz hastalarda daha yüksek oranlarda saptandığı gösterilmiştir. Bu antikorun tespit edilmesi vücutta en azından bazı organ veya organlarda

tüberküloz basilinin mevcut olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaların sonuçlarının klinik uygulamaya girmesi ile tüberküloz tanısının çok hızlı ve kolay yapılabilmesi söz konusu olabilecektir<sup>22</sup>.

Gelişen tanı tetkikleri nedeni ile oküler tüberküloz tanısında artık Schlegel'in<sup>23</sup> tanımladığı izoniazid testine pek ihtiyaç kalmamaktadır. Hatta hastalıkta son zamanlarda izlenen yoğun ilaç direnci nedeni ile bu testin yapılma-sının sakıncalı olduğu bile düşünülmektedir. Fakat burada tanımlanan olgu gibi çok seçilmiş olgularda, yalnız izoniazid kullanılması yerine çoklu ilaç tedavisi başlanmak şartı ile antitüberküloz tedaviye alınan klinik yanıtın hastalığın tanısını koymada hala değeri olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanısıra tüm çabalara rağmen olgunun makülada skar oluşumu ile sonuçlanması bu hastalığın ve komplikasyonlarının ne kadar ağır olabileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- Özkara S, Berktaş BM, Aktas Z, Türköz SA: Tuberculosis drug resistance patterns in Turkey. *Int J Tuberc and Lung Dis* 1997;1: Suppl: S47
- Chung YM, Yeh Th, Sheu SJ, Liu JH.: Macular subretinal neovascularization in choroidal tuberculosis. *Ann Ophthalmol* 1989; 21:225-229
- Maitre-Jan : Traite des malaides des yeux, in Duke-Elder S, Perkins ES eds. *Diseases of the uveal tract Vol 9 System of Ophthalmology St Louis, CV Mosby* 1966,p456
- Helm CJ, Holland GN: Ocular tuberculosis Survey of *Ophthalmol* 1993;38(3): 229-256
- Koch R: Die aetologie der tuberculose. *Berliner Klin Wochenschr* 1882;15:221-230
- Dolin P, Raviglione M, Kochi A: Global tuberculosis incidence and mortality during 1900-2000 *Bull WHO* 1994;72:213-220
- Bouza E, Merino P, Munoz P ve ark. Ocular Tuberculosis. A prospective study in a general hospital. *Medicine(Baltimore)* 1997;76:53-61
- Ni C, Papale JJ, Robinson NL ve ark. Uveal tuberculosis *Int Ophthalmol Clin* 1982;22:103-124
- Regillo CD, Shields CL, Shield JA ve ark. Ocular tuberculosis *JAMA* 1991;266:1490
- Henderly DE, Genstler AJ, Smith RE ve ark. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987;103:131-136
- Goldenburg M, Fabricant ND. The eye in the tuberculosis patient. *Trans Sect Ophthalmol Am Med Associa* 1930;135-165
- Duke-Elder S, Perkins ES. *System of Ophthalmology, Diseases of the uveal tract Vol 9 St Louis, CV Mosby* 1966;sayf:246-285
- Massaro D, Katz S, Sachs M. Choroidal tubercles a clue to hematogeneous tuberculosis. *Ann Intern Med* 1964;60:231-241
- Cangemi FF, Friedman AH, Josephberg R: Tuberculoma of the choroid. *Ophthalmology* 1980;87:252-258
- Santoni G, Fiore G, Lupidi G ve ark. Choroidal miliary tuberculosis: fluoroangiographic study . *Ophthalmologica* 1982;184:6-12
- Sheu SJ, Shyu JS, Chen LM ve ark. Ocular manifestations of tuberculosis. *Ophthalmology* 2001; 108: 1580-1585
- Rosen PH, Spalton DJ, Graham EM. Intraocular tuberculosis. *Eye* 1990;4:486-492
- Kotake S, Kimura K, Yoschikawa K ve ark. Polymerase chain reaction for the detection of Mycobacterium tuberculosis in Ocular Tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 1994;117:805-806
- Fountain JA, Werner RB. Tuberculous retinal vasculitis *Retina* 1984;4:48-50
- Munchaster SB, Allen HE: Bilateral uveitis and retinal periarteritis as a focal reaction to the tuberculin test. *Arch Ophthalmol* 1939;21:509-511
- Sarvananthan N, Wiselka M, Bibby K. Ve ark. Intraocular tuberculosis without detectable systemic infection. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1386-1388
- Sakai J, Matsuzawa S, Usui M, Yano I: New diagnostic approach for ocular tuberculosis by ELISA using the cord factor as antigen. *Br J Ophthalmol* 2001 Feb;85(2):130
- Schlagel TF, Weber JC: Double-blind therapeutic trial of izoniazid in 344 patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 1969; 53:425-427