

# Rifabutin İlişkili Üveit ve İmmün Düzelmeye Üveiti Birlikteliği

## Combined Rifabutin Associated and Immune Recovery Uveitis: Case Report

Tuğba ÇETİNKAYA,<sup>a</sup>  
Ertuğrul CAN,<sup>a</sup>  
Nuriye TAŞDELEN FİŞGİN,<sup>b</sup>  
Nurşen ARITÜRK,<sup>a</sup>  
Osman SAYIN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Samsun  
<sup>c</sup>Göz Hastalıkları Kliniği,  
Kayseri Devlet Hastanesi,  
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 10.04.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 01.10.2014

*Bu olgu sunumu, TOD 46. Ulusal Kongresi (17-21 Ekim 2012, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Tuğba ÇETİNKAYA  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, Samsun,  
TÜRKİYE/TURKEY  
tuba\_tafan@yahoo.com

**ÖZET** Kırk beş yaşında rifabutin ve ritonavir tedavisi altındaki kazanılmış immün yetmezlik sendromlu erkek hasta, görme azlığı şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. İlk muayenesinde sağ görme düzeyi 2/10 ve sol görme düzeyi 6/10 düzeyindeydi. Yanıklı lamba muayenesinde sağ gözde aşırı, sol gözde orta derece inflamatuvar değişiklikleri vardı. Hastaya topikal steroid ve siklopleji tedavisi uygulandı. Tedaviden iki hafta sonra inflamasyon düzeldi ve görme düzeyi her iki gözde 10/10 oldu. Tedavi kesildi. Ancak bu inflamasyon sol gözde üç hafta, sağ gözde de sekiz hafta sonra olmak üzere aynı şiddette tekrar etti. İlk atak sırasında hastanın CD4 T lenfosit düzeyi bir ay içerisinde 50 hücre/mL'den fazla bir artış göstermişti. İkinci atakta da yine CD4 T lenfosit sayımında artış oldu. Bununla beraber, rifabutin tedavisi kesildiğinde ise ataklar durdu. Biz aynı hastada eş zamanlı olarak immün düzelmeye üveiti ve rifabutin ilişkili üveitin göstermeyi amaçlıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Kazanılmış immün yetmezlik sendromu; rifabutin; ritonavir; üveit

**ABSTRACT** A 45 year-old male with acquired immune deficiency syndrome, on rifabutin and ritonavir treatment presented us decreased visual acuity on his eyes. On the initial presentation his right visual acuity was 2/10 and left was 6/10. Slit lamp examination showed exaggerated inflammatory signs on right and moderate on the left eye. We prescribed topical steroid and cycloplegic drugs. 2 weeks after treatment, the inflammation has disappeared and his vision improved to 10/10 bilaterally. Treatment was stopped. However, this inflammation was repeated in the same severity on the left and right eye three and eight weeks later, respectively. At first attack CD4 T lymphocyte count has increased more than 50 cells/mL in one month. And at the second attack there was an increase on CD4 T lymphocyte count again. However, when rifabutin was stopped, the attacks finished. We purposed to describe togetherness of immune recovery uveitis and rifabutin dependent uveitis on same patient.

**Key Words:** Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); rifabutin; ritonavir; uveitis

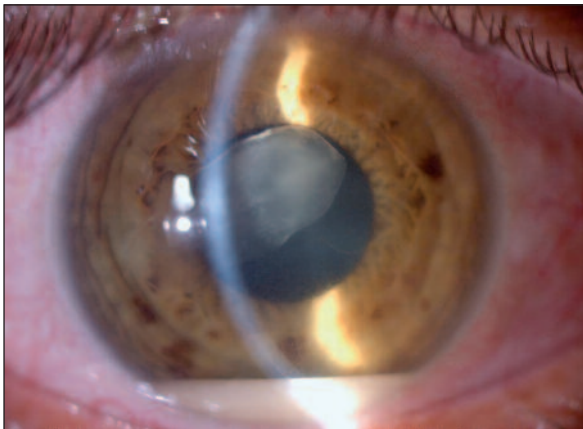
**Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2014;23(4):255-60**

**K**azanılmış immün yetmezlik sendromu [acquired immune deficiency syndrome (AIDS)] en bilinen immün yetmezlik hastalığıdır ve hem hastalığın kendisi hem de uygulanan tedavilerin yan etkileri sebebiyle vücutta çeşitli anormallikler meydana gelebilir. Bu yüzden AIDS'li bir hastada görme düzeyi bozukluğu geliştiğinde, hastalar hem oftalmologlar hem de enfeksiyon hastalıkları hekimleriyle birlikte değerlendirilmelidir. Biz görme azlığı şikâyeti ile gelen AIDS'li bir hastada immün düzelmeye üveiti ve rifabutin ilişkili üveitin eş zamanlı olarak görüldüğü bir olguyu sunmak istedik.

## OLGU SUNUMU

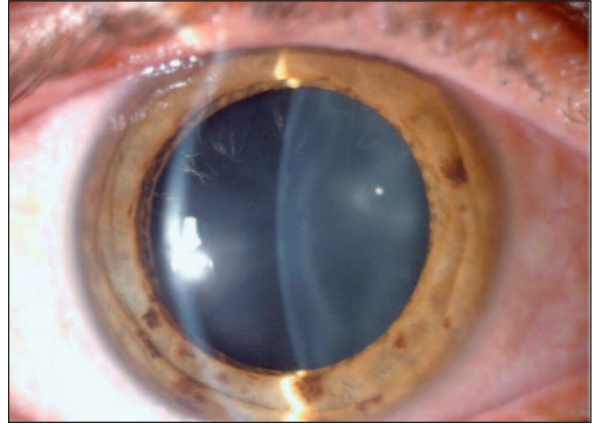
Kırk beş yaşında AIDS'li erkek hasta, sağ gözünde iki gündür süren ağrılı görme azlığı ve kızarıklık şikâyetleriyle başvurdu. Öyküsünden hastanın mevcut sistemik hastalığı için dokuz aydır ritonavir ve üç aydır rifabutin kullandığı, göz şikâyetleri başlamadan yaklaşık bir ay öncesinde CD4 T lenfosit sayımının  $69/\text{mm}^3$  olduğu ve oküler şikâyetleri başladığında CD4T lenfosit sayımının  $135/\text{mm}^3$ 'e yükseldiği öğrenildi.

İlk muayenesinde sağ görme düzeyi 2/10 ve sol görme düzeyi 6/10 idi. Göz içi basınç (GİB) değerleri sırasıyla 6 ve 7 mmHg idi. Sağ gözün yarıklı lamba muayenesinde konjonktivada hiperemi, ön kamarada ++++ hücre ve 1,7 mm hipopyonla birlikte yoğun fibrin reaksiyon görüldü. Sineşi yoktu. Kornea ve lense saydamdı (Resim 1). Arka segmentte yoğun vitritis mevcuttu. Ön segmentteki yoğun inflamasyon nedeniyle ise detaylı fundus muayenesi yapılamadı. Sağ göze oküler ultrasonografi yapıldı ve vitre içi opasiteler görüldü. Endoftalmiyi dışlamak için vitreal ponksiyon ve kültür yapıldı, ancak enfeksiyöz bir bulguya rastlanmadı. Hastanın sol gözünde ise orta derecede konjonktival hiperemi ve ön kamarada ++ hücre görüldü. Sineşi yoktu, kornea ve lense saydamdı. Sol gözün detaylı fundus muayenesinde hafif vitritis mevcuttu, ancak herhangi bir posterior üveit bulgusuna rastlanmadı.

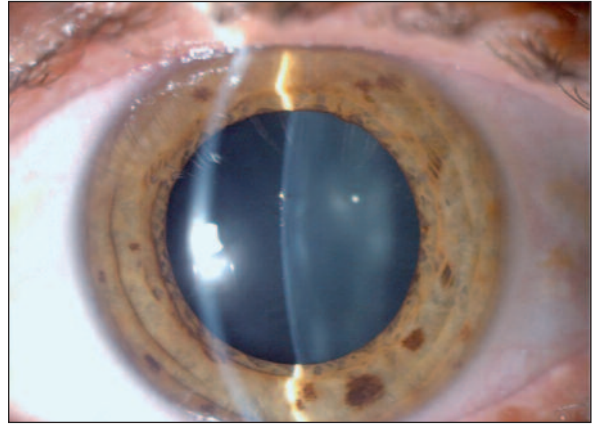


**RESİM 1:** Sağ gözde konjonktival hiperemi, ön kamarada ++++ hücre ve 1,7 milimetrik hipopyon ile birlikte yoğun fibrin reaksiyon.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



**RESİM 2a:** Tedaviden iki hafta sonra sağ gözdeki inflamasyon kayboldu. (Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

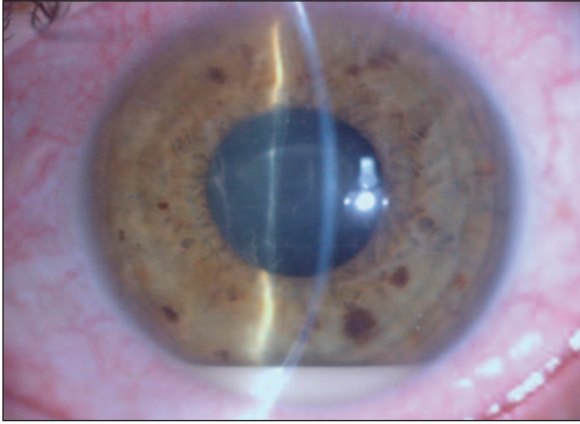


**RESİM 2b:** Eş zamanlı sol gözün yarıklı lamba muayenesi. (Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

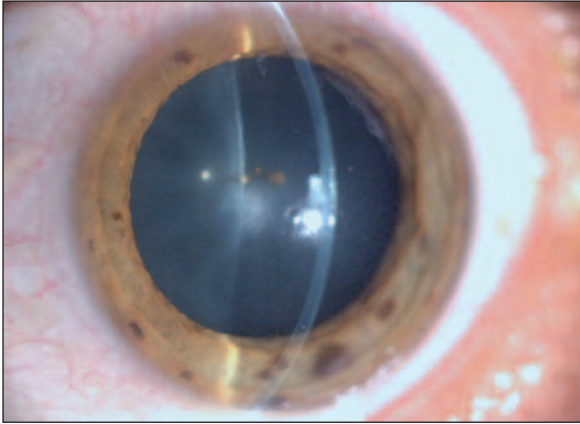
Tedavi olarak her iki göze iki saatte bir topikal %1 prednizolon asetat ve sekiz saatte bir topikal %1 siklopentolat başlandı. Devam eden vitritis sebebiyle sağ göze üç gün boyunca günde bir ampul retrobulber deksametazon sodyum fosfat ve sonrasında iki gün boyunca günde bir ampul retrobulber betametazon asetat enjekte edildi.

Tedaviden iki hafta sonra inflamasyon kayboldu ve her iki gözde de görme düzeyi 10/10 oldu. GİB ve ön segment yarıklı lamba muayeneleri normaldi (Resim 2a, 2b). Sağ gözün fundus muayenesinde hafif vitre bulanıklığı ve bir miktar vitre opasitesi mevcuttu. Sol gözün fundus muayenesi normaldi. Bunun üzerine topikal damlaları azaltılarak kesildi.

Ancak bir hafta sonra hasta, aynı şikâyetler sol gözünde olacak şekilde tekrar tarafımıza başvurdu



**RESİM 3:** Sol gözde ince keratik presipitatlar, ön kamarada ++++ hücre ve 1,2 milimetrik hipopyonla beraber dağınık fibrin reaksiyon.  
(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



**RESİM 4:** Sol gözün tedavisinden bir hafta sonra hipopyon kaybolmuş, ince keratik presipitatlar mevcut.  
(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

(Resim 3). Eş zamanlı CD4 T lenfosit sayımı  $155/\text{mm}^3$  olarak ölçüldü. Hasta ritonavir ve rifabutın kullanmaya devam ediyordu. Sol göze de aynı tedaviler uygulandı ve bundan bir hafta sonra sol görme düzeyi ve semptomları düzeldi (Resim 4), topikal tedavisi de azaltılarak kesildi. Sağ görme düzeyi ise 10/10 idi ve kornea endotelindeki ince keratik presipitatları dışında muayene bulguları aynıydı.

İlk başvurusundan sekiz hafta sonra hasta sağ gözünde tekrar aynı şikâyetler ile geldi. Eş zamanlı CD4 T lenfosit sayımı  $107/\text{mm}^3$  ölçüldü ve aynı sistemik ilaçları kullanmaktaydı. Yarıklı lamba bulguları hemen hemen aynıydı (Resim 5). Sağ göz için aynı tedavi uygulandı ve 15 gün içinde görme

düzeyi ve biyomikroskopi bulguları düzeldi, inflamasyon işaretleri kayboldu. Topikal damlaları azaltılarak kesildi.

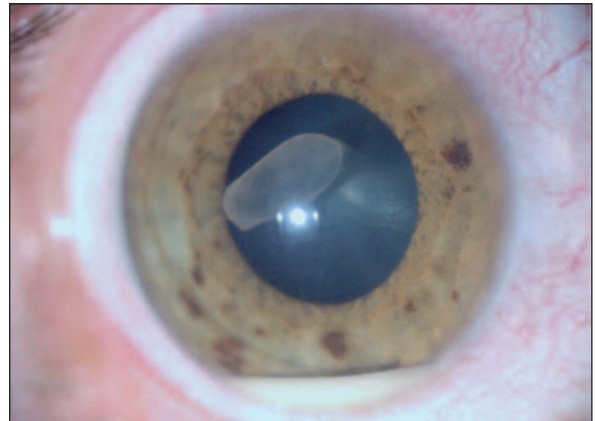
Hastanın oküler takiplerinin üçüncü ayında polimeraz zincir reaksiyonunda HIV RNA negatif çıktı ve ritonavir tedavisi kesildi. Rifabutın tedavisi ise profilaksisi dozunda, 300 mg/gün şeklinde başlanmıştı ve tedavi süresi altı aya tamamlanınca sonlandırıldı. Hastanın oküler takiplerinin dördüncü ayında CD4 T lenfosit sayımı  $187/\text{mm}^3$  olarak ölçüldü. Bu sırada bilateral görme düzeyleri 10/10 olup, yarıklı lamba muayenesi ince korneal endotelial presipitatlar dışında normaldi (Resim 6a, 6b), fundus muayenesinde her iki gözde de bir miktar vitre opasitesi mevcuttu (Resim 7a, 7b).

Rifabutın ve ritonavir tedavisinin kesilmesinden altı ay sonraki kontrolünde de hastanın görme düzeyi ve muayene bulguları değişmedi.

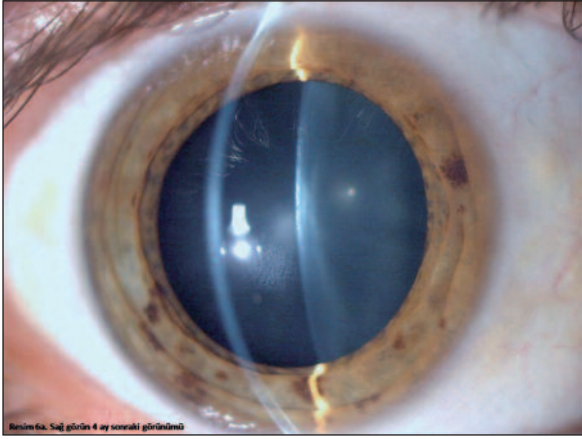
## TARTIŞMA

AIDS hastalarında periferik kan CD4 T lenfosit sayımı 200'ün altında olduğunda günlük 300 mg dozunda profilaksi amaçlı rifabutın önerilir<sup>1</sup> ve '2009 yılında yayımlanan HIV ile enfekte erişkin ve adolesanlarda fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi kılavuzu'na göre tedavinin dört-altı ay uygulanması tavsiye edilir.

Rifabutın tedavisi altındaki AIDS popülasyonunda rifabutın kullanımı ilaç ilişkili üveit neden-

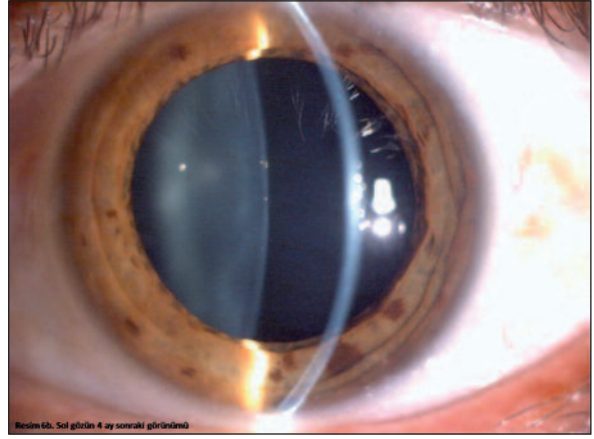


**RESİM 5:** Sağ gözde ince keratik presipitatlar, ön kamarada ++++ hücre ve 1,5 milimetrik hipopyonla beraber fibrin membran.  
(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



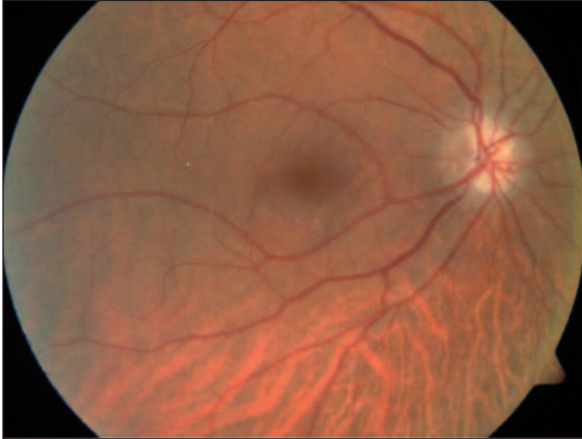
**RESİM 6a:** Sağ gözün dört ay sonraki görünümü.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



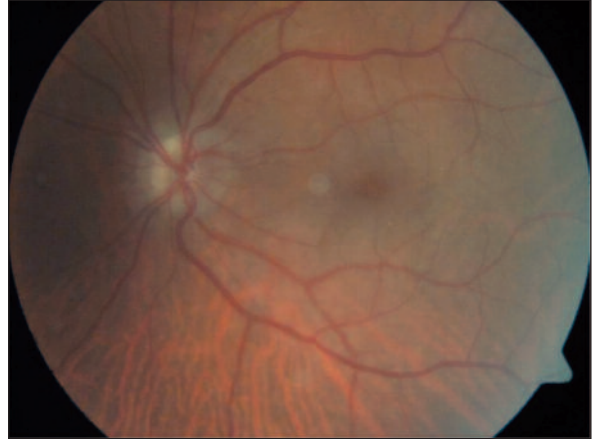
**RESİM 6b:** Sol gözün dört ay sonraki görünümü.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



**RESİM 7a:** Sağ göz fundus fotoğrafı.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



**RESİM 7b:** Sol göz fundus fotoğrafı.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

lerinden biridir, Rifabutinin doz bağımlı yan etkileri de bilinen bir komplikasyondur.<sup>2-4</sup> Rifabutinin oküler toksisitesi ilk kez 1990'lı yılların başlarında rapor edilmiştir.<sup>5</sup> Profilaksi dozu 300 mg/gün'den fazla olduğunda oküler yan etkiler ortalama dokuz hafta sonra başlarken, profilaksi dozu 300 mg/gün olduğunda oküler yan etkilerin yaklaşık 25 hafta sonra geliştiği gösterilmiştir.<sup>5</sup> Rifabutin ilişkili üveitin insidansı sitokrom p-450 inhibisyonu yapan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında ise artar.<sup>2</sup> Örneğin; ritonavir CYP3A4'ün potent inhibitörüdür ve rifabutin konsantrasyonunu dört kat, metaboliti olan 25-O-desantetili ise 35 kat artırır.<sup>3</sup>

Bizim hastamızda da 300 mg/gün rifabutin tedavisi başladıktan yaklaşık 12 hafta sonra üveit

atakları görülmeye başlamıştır ve eş zamanlı ritonavir tedavisi altında olduğu için literatüre göre daha erken atak gelişmesi ritonavirin rifabutin toksisitesinde artışa sebep olduğunu desteklemektedir.

Rifabutin ilişkili üveit genellikle tek taraflı veya bilateral hipopyonlu anterior üveit şeklinde görülür. Sıklıkla arka segment de etkilenir ve endoftalmiyi taklit eder.<sup>1</sup> Rifabutin ilişkili üveitin tedavisi esas olarak rifabutin tedavisini sonlandırmaktır.

Hastamızda her iki gözde de ataklar şeklinde esas olarak ön segmentin tutulduğu ancak arka segmentin de etkilendiği üveit tablosu gelişmiştir ve rifabutin tedavisi kesildikten sonra altı aylık takibinde bu ataklar bir daha tekrarlamamıştır. Rifa-

butin tedavisi altındayken sürekli atak geçirilmesi ve ilacın kesilmesiyle atakların durması, rifabutin ilişkili üveit tanısını düşündürmektedir.

Bununla birlikte, literatürde AIDS hastalarında uygulanan yüksek yoğunlukta anti-retroviral tedavi (HAART) sonrasında immün düzelme (immune recovery) ve immün düzelme üveiti (immun recovery uveitis) tablosu da tanımlanmıştır.

HAART rejimi reverse transkriptaz inhibitörü ve proteaz inhibitörü olan iki grup ilaçtan oluşur.<sup>6</sup> HAART tedavisi AIDS hastalarının immün fonksiyonunun yeniden sağlanması üzerinde anlamlı etkiye sahiptir.<sup>6,7</sup> HAART; HIV replikasyonunu baskılar ve tedavi edilen bireylerde CD 4 T lenfosit sayısını %50'den fazla artırır.<sup>8</sup> Tedavinin, HIV RNA negatifleştiğinde yani ortalama 48-96 hafta sonrasında sonlandırılabilceği bildirilmiştir.<sup>9</sup>

İmmün düzelme, CD4 T lenfosit sayımının üç ay içerisinde 50 hücre/mL'den daha fazla artması olarak tanımlanmıştır.<sup>7</sup> İmmün düzelme üveiti ise, inflamatuvar reaksiyonların artmış halidir ve yeni çıkan güçlü antiretroviral ilaçlarla sağlanan immün fonksiyonlardaki düzelmeye atfedilir.<sup>10</sup> İmmün düzelme geliştiren hastalar arasında prevalansı %20 oranında bulunmuştur.<sup>11</sup>

İmmün düzelme üveiti esas olarak ön uveayı ve vitreusu etkiler ve anlamlı görme bozukluğu ile ilişkilidir.<sup>6,12</sup> En yaygın mekanizma anti-retroviral tedaviyi takiben immün düzelmenin derecesindeki artıştır.<sup>13</sup> En çok etkileyen faktör ise anti-retroviral tedavi öncesinde CD4 T lenfositlerdeki azalmadır.<sup>14</sup>

İmmün düzelme üveitinin tedavisinde en yaygın kullanılan uygulama kortikosteroidlerdir.<sup>10</sup>

Hafif olgularda topikal, daha şiddetli immün düzelme üveiti olgularında ise orbital taban steroidleri özellikle vitritis ve arka segment inflamasyonunun kontrolünde, makula ödeminin ve görme düzeyinin düzelmesinde faydalıdır.<sup>6,10-12</sup>

Bizim hastamızda da CD4 T lenfosit sayımı hastanın oküler şikâyetleri başlamadan önce bir ay içerisinde 50 hücre/mL'den fazla artış göstermiştir ve sonrasında da her artışta üveiti tekrar alevlenmiştir. Hastamızın tedavi esnasındaki CD4 T lenfosit sayısındaki değişiklikleri ve üveit atakları Tablo 1'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Bununla birlikte, üveit atakları sırasında uygulanan topikal ve orbital taban steroidleri etkili bir yanıt oluşturup düzelme sağlamıştır. Orbital taban steroidleri vitritisin çözülmesini ve görme artışını sağlamıştır. Hasta genç hasta olduğu için kısa etkili steroid tedavisi uygulanmıştır.

Hastamızda, CD4 T lenfosit sayımındaki hızlı yükselme ile şikâyetlerin başlaması ve her yükselmede üveit ataklarının tekrarlaması, ayrıca uygulanan steroid tedavileri sonrasında etkili bir iyileşme sağlanması immün düzelme üveiti tanımını ve seyrini desteklemektedir.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde eş zamanlı olarak rifabutin ve ritonavir kullanıp, rifabutin ilişkili üveit geliştiği gösterilen sadece bir olgu rapor edilmiştir.<sup>3</sup> İmmün düzelme üveiti ve rifabutin ilişkili üveit birlikteliği ise daha önce bildirilmemiştir.

Biz bu olgu sunumunda, rifabutin ve ritonavir tedavisi alan bir hastada eş zamanlı immün düzelme üveiti görülebileceğini göstermek istedik.

**TABLO 1:** İlk muayenede CD 4 T lenfosit sayımı bir ay içerisinde 50 hücre/mm<sup>3</sup>'den daha fazla artış göstermiştir ve rifabutin kesildikten sonra hiçbir gözde üveit atağı görülmemiştir.

	CD4 T lenfosit sayısı	Üveit atağı	Tedavi
Oküler şikâyetlerin başlangıcından bir ay önce	69/mm <sup>3</sup>		Zidovudin, tenofovir, INH, rifabutin, etambutol, pyrazinamid, ritonavir-lopinavir
İlk muayene	135/mm <sup>3</sup>	Sağ gözün ilk üveit atağı	Zidovudin, tenofovir, INH, rifabutin, etambutol, pyrazinamid, ritonavir-lopinavir
20 gün sonra	155/mm <sup>3</sup>	Sol gözün üveit atağı	Zidovudin, tenofovir, INH, rifabutin, ritonavir-lopinavir
2 ay sonra	107/mm <sup>3</sup>	Sağ gözün ikinci üveit atağı	Zidovudin, tenofovir, INH, rifabutin, ritonavir-lopinavir
4 ay sonra	187/mm <sup>3</sup>	Atak yok	Zidovudin, tenofovir

## KAYNAKLAR

1. Johnson TM, Desroches G. Panuveitis associated with rifabutin prophylaxis in a pediatric HIV-positive patient. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;35(2):119-21.
2. Skolik S, Willermain F, Caspers LE. Rifabutin-associated panuveitis with retinal vasculitis in pulmonary tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2005;13(6):483-5.
3. Lin HC, Lu PL, Chang CH. Uveitis associated with concurrent administration of rifabutin and lopinavir/ritonavir (Kaletra). *Eye (Lond)* 2007;21(12):1540-1.
4. Khan MA, Singh J, Dhillon B. Rifabutin-induced uveitis with inflammatory vitreous infiltrate. *Eye (Lond)* 2000;14(Pt 3A):344-6.
5. Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol* 1998;42(6):557-70.
6. Biswas J, Choudhry S, Kumarasamy, Solomon S. Immune recovery vitritis presenting as panuveitis following therapy with protease inhibitors. *Indian J Ophthalmol* 2000;48(4):313-5.
7. Song MK, Azen SP, Buley A, Torriani F, Cheng L, Chaidhawangul S, et al. Effect of anti-cytomegalovirus therapy on the incidence of immune recovery uveitis in AIDS patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):696-702.
8. Legendre U, Battegay M, Nuttli I, Dalquen P, Nuesch R. Simultaneous occurrence of 2 HIV-related immunoreconstitution diseases after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis* 2001;33(5):388-9.
9. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 2012;308(4):387-402.
10. Lin YC, Yang CH, Lin CP, Yang CM, Chen MS, Chen MY, et al. Cytomegalovirus retinitis and immune recovery uveitis in AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy in Taiwanese. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16(3):83-7.
11. Otit-Sengeri J, Meenken C, van den Horn GJ, Kempen JH. Ocular immune reconstitution inflammatory syndromes. *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3(4):432-7.
12. Biswas J, Sudharshan S. Anterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol* 2008;56(5):363-75.
13. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 2007 May 8;4:9. doi: 10.1186/1742-6405-4-9
14. Kestens L, Seddiki N, Bohjanen PR. Immunopathogenesis of immune reconstitution disease in HIV patients responding to antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3(4):419-24.