

Olgu Sunumu: Total Korneal Erime ile Sonlanan *Aspergillus terreus* Keratiti

Çiğdem ARABACI¹
Rabiye ALTINBAŞ²
Serap Ocak YURTTASER³

Özet: 56 yaşında erkek hastada katarakt ameliyatından 2 ay sonra *Aspergillus terreus*'un neden olduğu keratit vakası sunuldu. Hasta sol gözde ağrı, sulanma, fotofobi ve görme azalması şikayetleri ile hastaneye başvurdu. İlk muayenesinde sağ gözde özellik saptanmadı. Sol gözde görme keskinliği el hareketi düzeyinde idi. Biyomikroskopik muayenede üst kadranda korneal abse saptandı. Kültür için kazıntı örneği alındıktan sonra laboratuvar sonuçları beklenmeden ampirik topikal güçlendirilmiş vankomisin (%1) ve seftazidim damla başlandı. Ancak tedaviye yanıt alınmadı. Bu sırada etken *Aspergillus terreus complex* olarak tanımlandı. Tedavi protokolü intravenöz vorikonazol (400 mg/gün) ve topikal güçlendirilmiş vorikonazol (%1) damla günde 5 kez olarak değiştirildi. Kornea iyileşmesini desteklemek için desantralize keratoplasti ve erime olan bölgeye kornea skleral greft yapıldı. Ameliyat sırasında ön kamaraya intrastromal vorikonazol (50 µg/0,1 cc) uygulandı. Bir ay sonra vorikonazol (%1) damla günde 3 kez olarak azaltıldı. İlk 2 ay greft saydam ve enfeksiyon yoktu. 2 ay sonra sol gözde keratitin tekrarladığı tespit edildi. Antifungal damla dozu günde 5 kez olarak artırıldı ve intrastromal vorikonazol 3 günde bir 3 kez olarak uygulandı (50 µg/0,1 cc). Korneada hızlı ilerleyen stromal erime olduğu gözlemlendi. Tektonik ve terapötik amaçla penetran rekeratoplasti uygulandı. Hastaya topikal güçlendirilmiş vorikonazol (%1) damla 1 yıl sonunda kesilecek şekilde verildi. En son muayenede korneal greft saydam bulundu, enfeksiyon odağına rastlanmadı. Olgunun takipleri devam etmektedir. Fungal keratitlerde görme azalması, görme kaybı gibi komplikasyonları önlemek için erken ve doğru tedavinin önemi olduğu kadar, olguların uzun dönem takip edilmesinin, rekkürrenslerin tespit ve tedavi edilmesinde önemi büyüktür. Fungal keratitlerde uzun süre sonra da rekürrens olabileceğinden olguların uzun dönem takibine dikkat çekmek için bu olgu sunulmuştur

Anahtar Kelimeler: *Aspergillus terreus*, katarakt, keratit, antifungal, rekürrens, keratoplasti.

Case Report: *Aspergillus terreus* Keratitis with Result Total Corneal Melting

Abstract: In our case, we presented case of keratitis caused by *Aspergillus terreus* which developed two months after the cataract surgery of a 56 year old male patient without immunodeficiency. The patient came to the hospital with complaints of pain, tearing, photophobia and decreased vision in the left eye. In the first examination, visual acuity of his left eye was in the level of hand movement. There wasn't any feature in his right eye examination. Biomicroscopic examination revealed a corneal abscess in the right upper quadrant. Before the laboratory results, the patient was started to the treatment with ampiciric topical vancomiycine (%1) and seftazidim gout. However, there was no response to this treatment. In the meantime, *Aspergillus terreus complex* was defined by the conventional methods. The treatment protocol was changed to intraverous voriconazole (400 mg/day) and topical voriconazole 5 times a day (%1). To support corneal healing, corneal scleral graft was applied to the corneal melting region together with decentralized keratoplasty. During surgery intrastromal voriconazole (50 µg/0.1 cc) was applied to the anterior chamber. Topical voriconazole was changed 3 times a day (%1) after one month. No

¹ Uzm. Dr. Çiğdem Arabacı, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, alparabacı@yahoo.com

² Uzm. Dr. Rabiye Altınbaş, Yunus Emre Devlet Hastanesi, rabiaoguz@gmail.com

³ Uzm. Dr. Serap Ocak Yurttasar, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

excavation in scrap samples were obtained after keratoplasty. However, 2 months after the operation, it was detected that keratitis was repeated. A rapid progressive total melt was observed in the cornea. The antifungal drop dose was increased 5 times a day and intrastromal voriconazole was administered 3 times per 3 days (50 µg /0.1 cc). Penetrating rekeratoplasty was performed for tectonic and therapastic purposes. Medical treatment was continued. In his latest examination, visual acuity of his left eye was in the level of hand movement. No infection was observed in the corneal graft and anterior chamber. Since there may be a recurrence in fungal keratitis, long-term follow-up of the cases is necessary. As a result, early and correct treatment is very important to prevent complications such as decreased vision or loss of vision in fungal keratitis. Also long-term follow-up of the patients has great importance in the detection and treatment of recurrence.

Key Words: *Aspergillus terreus*, cataract, keratitis, antifungal, recurrence, keratoplasty.

GİRİŞ

Göz enfeksiyonlarının en önemli nedenlerinden biri olan fungal keratit için, oküler travma, uzun süreli topikal ya da sistemik steroid kullanımı, immün süpresif ilaç kullanımı, önceden var olan kornea yüzey hastalığı, diabetes mellitus gibi altta yatan sistemik hastalıklar ve kontakt lens kullanımı en sık görülen risk faktörleridir. İnsidansı, risk faktörleri ve etyolojisi, coğrafi bölgelere ve iklime göre değişmektedir. Fungal keratitler, kötü prognozlu, tedavisi zor, görme kaybına yol açabilen göz enfeksiyonlarıdır. Fungal keratitlerden en sık sorumlu olan etkenler filamentöz mantarlardır. Filamentöz mantarlardan da *Aspergillus* ve *Fusarium* türleri en sık izole edilen ajanlardır (1).

Aspergillus türleri doğada yaygın olarak bulunmakta ve özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyonlara neden olmaktadır (2). İnsanlarda, *Aspergillus fumigatus* kompleks, *Aspergillus flavus* kompleks ve *Aspergillus niger* kompleks türleri sıklıkla hastalık etkeni olarak izole edilmektedir (3). *Aspergillus* türlerine bağlı invazif enfeksiyonların gelişmesinde immün süpresyon, hematolojik malignensi ve kortikosteroid kullanımı gibi konağa ait faktörlerin yanında, mikroorganizmanın sahip olduğu virülans faktörleri de önemli rol oynamaktadır (4,5).

Bu olguyu sunarak, fungal keratitlerin erken ve doğru tedavisinin önemi ile birlikte olguların uzun dönem takip edilerek oluşabilecek rekürrenslerin atlanmadan tedavilerinin yapılmasına dikkat çekmek istedik.

OLGU

56 yaşında erkek hasta katarakt ameliyatından 2 ay sonra sol gözde ağrı, sulanma, fotofobi ve görme azalması şikayetleri ile Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurdu. İlk muayenesinde sol gözde görme keskinliği el hareketi düzeyinde idi. Biyomikroskopik muayenede üst kadranda korneal abse saptandı. Sağ gözde özellik saptanmadı. Kültür için kazıntı örneği alındıktan sonra laboratuvar sonuçları beklenmeden ampirik tedaviye başlandı.

Laboratuvara gelen korneal kazıntı örneklerinin direkt mikroskopik incelemesinde (%10'luk potasyum hidrosit ile) bölmeli hif yapıları görüldü. Örnekler koyun kanlı agar, çikolata agar ve 2 adet sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerlerine ekildi. Tüm besiyerleri 37 °C ve bir SDA besiyeri de oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyonun 3. gününde SDA besiyerinde küf kolonisi ürettiği görüldü. Çapı 80 mm civarında olan merkezden çevreye radyal yayılım gösterene tarçın renginde olan küf kolonisinden laktofenol pamuk mavisi ile yapılan mikroskopik incelemede, pürüzsüz duvarlı hyalen konidyofor, yuvarlağa yakın (subsferik) vezikül yapıları ve üzerinde metula ile fiyalid yapıları (biseriate), sütun dizilimli (columnar) konidyalar görüldü (6). Mikroskopik ve makroskopik verilere göre etken *Aspergillus terreus complex* olarak tanımlandı (Resim 1).

Ampirik topikal güçlendirilmiş vankomisin (%1) ve seftazidim damla başlandı. Ancak tedaviye yanıt alınmadı. Tedavi protokolü intravenöz vorikonazol (400 mg/gün) ve topikal güçlendirilmiş vorikonazol (%1) damla günde 5 kez olarak değiştirildi. Kornea iyileşmesini desteklemek için desantralize keratoplasti ve erime olan bölgeye kornea skleral greft yapıldı. Ameliyat sırasında ön kamaraya intrastromal vorikonazol (50 µg/0,1 cc) uygulandı. Bir ay sonra vorikonazol (%1) damla günde 3 kez olarak azaltıldı. İlk 2 ay greft saydam ve enfeksiyon yoktu. 2 ay sonra sol gözde keratitin tekrarladığı tesbit edildi. Antifungal damla dozu günde 5 kez olarak artırıldı ve intrastromal vorikonazol 3 günde bir 3 kez olarak uygulandı (50 µg/0,1 cc). Korneada hızlı ilerleyen stromal erime olduğu gözlemlendi. Tektonik ve terapötik amaçla penetran rekeratoplasti uygulandı. Hastaya topikal güçlendirilmiş vorikonazol (%1) damla 1 yılsonunda kesilecek şekilde verildi. En son muayenede korneal greft saydam bulundu, enfeksiyon odağına rastlanmadı (Resim 2). Olgunun takipleri devam etmektedir.

TARTIŞMA

Kornea hastalıkları, kataraktan sonra görme kaybının en önemli sebeplerinden biridir. Keratit, korneada görülen bir enflamasyondur; çoğunlukla bakteri, virüsler ve mantarlardan kaynaklanır. İlk fungal keratit 1879 yılında Leber tarafından bildirildi ve bu fungal keratite bir *Aspergillus* türü neden olmuştur (7). İngiltere’de fungal keratitlerin insidansı %6-20 arasında değişen oranlardadır (8). Fungal etkenler, Hindistan’daki enfeksiyöz ülserlerin % 51,9’unu, daha ılıman bir iklime sahip olan Amerika Birleşik Devletleri’nde korneal ülserlerinin %8’ini oluşturmaktadır (9, 10). Fungal keratit, özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi görme kaybına hatta körlüğe yol açabilen önemli sebeplerden biridir (11, 12).

Fungal keratitlerin tedavisinde amaç, görme seviyesinin korunmasıdır. Tanının erken dönemde konması ve uygun antifungal tedaviye gecikmeden başlanması iyileşmenin gerçekleşmesinde çok önemlidir (13). Son yıllarda oküler enfeksiyonların tedavisindeki gelişmelere rağmen enfeksiyöz keratitlerin insidansında artış izlenmektedir. Bunun nedenleri arasında; kontakt lens kullanımında artış, oftalmik cerrahinin yaygınlaşması, kortikosteroidlerin ve antibiyotikli göz damlalarının uzun süre kullanılması, mekanik travma gösterilebilir.

Leck ve arkadaşları, 1980 ile 2001 yılları arasında bildirilen mikrobiyal kaynaklı keratitler ile ilgili 40 adet çalışmayı incelediklerinde mantar kaynaklı keratitlerin %0 ile %58 arasında değişen bir oranda olduğunu tespit ettiler. Bu çalışmaların 17’sinde *Aspergillus* türleri en yaygın tür olarak, 8’inde de *Fusarium* türlerinden sonra ikinci en yaygın tür olarak bulundu (14). Bu da *Aspergillus* keratitinin dünya çapında önemli bir problem olduğunu göstermektedir. Olgumuzda izole edilen *Aspergillus terreus* diğer *Aspergillus* türlerine göre (özellikle *A.flavus*, *A.fumigatus*, *A.niger*) daha az görülmektedir. He ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada keratite neden olan 139 fungal etkeninin 26’sını (%18.7) *Aspergillus* türü küf mantarı olarak tanımlamışlardır. Yirmi altı *Aspergillus* susunun %12. 2’si *A. fumigatus* %3.6’sı *A. flavus*, %2.2’si *A. niger* ve %0.7’si *A. terreus* olarak bildirmişlerdir (15).

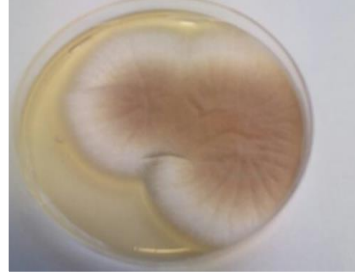
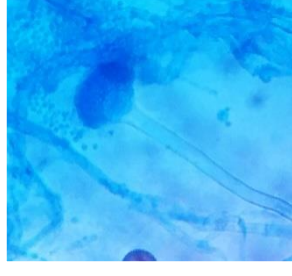
Fungal keratit düşünülen hastalarda erkenden tıbbi tedavi başlanmalı, bulgular günlük olarak takip edilmeli ve tedaviye cevap vermeyen olgularda penetran keratoplasti gecikmeden yapılmalıdır. Değişik çalışmalarda akut dönemde korneal incelleme veya perforasyon nedeni ile % 25-35 arasında cerrahi uygulandığı, ileri dönemde ise bu oranın % 50’nin üzerine çıktığı ve keratoplastiye gidildiği belirtilmektedir (16, 17). Fungal keratitler, penetran keratoplasti gerektiren enfeksiyöz keratitlerin % 50’sini oluşturmaktadır (18).

Keratit nedeniyle takip edilen olgularda fungal etkenler göz önünde bulundurulmalı ve buna yönelik mikrobiyolojik incelemeler yapılması istenmelidir. Fungal keratitlerde görme azalması, görme kaybı gibi komplikasyonları önlemek için erken ve doğru tedavinin önemi olduğu kadar, olguların uzun dönem takip edilmesinin, rekürrenslerin tespit ve tedavi edilmesinde önemi büyüktür.

KAYNAKÇA

1. Al-Badriyeh D, Neoh CF, Stewart K, Kong DC. (2010). *Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis*. Clin Ophthalmol; 6(4): 391-405.
2. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. (2011). *Pulmonary aspergillosis: a clinical review*. Eur Respir Rev; 20(121): 156-74.
3. Krishnan S, Manavathu EK, (2009). *Chandrasekar PH. Aspergillus flavus: an emerging non-fumigatus Aspergillus species of significance*. Mycoses; 52(3): 206-22.
4. Abad A, Fernández-Molina JV, Bikandi J, et al. (2010). *What makes Aspergillus fumigatus a successful pathogen? Genes and molecules involved in invasive aspergillosis*. Rev Iberoam Micol; 27(4): 155-82.
5. Karthaus M, Buchheidt D. (2013). *Invasive aspergillosis: new insights into disease, diagnostic and treatment*. Curr Pharm Des 2013; 19(20): 3569-94
6. Larone DH. (1995). *Medically Important Fungi: A Guide to Identification*, 3rd ed. Washington D.C.: ASM Press.
7. Leber T. (1879). *Keratomyces aspergillina als Ursache von Hypopyonkeratitis*. Archiv für Ophthalmologie; 25(2):285-301
8. Galarreta, D.J. Tuft, S.J. Ramsay, A., Dart, J.K. (2007) *Fungal keratitis in London: microbiological and clinical evaluation*. Cornea; 26(9): 1082-6.
9. Srinivasan M, Gonzales CA, George C et al. (1997). *Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, South India*. Br J Ophthalmol.;81:965-71.
10. Varaprasathan G, Miller K, Lietman T et al. (2004). *Trends in the etiology of infectious corneal ulcers at the F. I. Proctor Foundation*. Cornea.
11. Thomas PA. (2003). *Fungal infections of the cornea*. Eye; 17:852-62.
12. Srinivasan M. (2004). *Fungal keratitis*. Curr Opin Ophthalmol; 15:321
13. Manzouri B, Vafidis G, Wyse R. (2001). *Pharmacotherapy of fungal eye infections*. Expert Opin Pharmacother; 2(11): 1849-57.
14. Leck AK, Thomas PA, Hagan M, Kaliyamurthy J, Ackuaku E, John M, Newman MJ, Codjoe FS, Opintan JA, Kalavathy CM, Essuman V, Jesudasan CA, Johnson GJ. (2002). *Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India, and epidemiology of fungal keratitis*. Br J Ophthalmol. Nov;86(11):1211-5
15. He D, Hao J, Zhang B, Yang Y, Song W, Zhang Y, et al. (2011). *Pathogenic spectrum of fungal keratitis and specific identification of Fusarium solani*. Invest Ophthalmol Vis Sci.; 52(5): 2804-8.
16. Xie L, Dong X, Shi W. (2001). *Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty*. Br J Ophthalmol;85:1070-4.
17. Chen HC, Tan HY, Hisao CH. (2006). *Amniotic membrane transplantation for persistent corneal ulcers and perforations in acute fungal keratitis*. Cornea;25: 564-572.
18. Chen WL, Wu CY, Hu FR, Wang IJ.(2004). *Therapeutic penetrating keratoplasty for microbial keratitis in Taiwan from 1987-2001*. Am J Ophthalmol;137:736-743.

Resim 1. Gram boyamada septalı hifler (solda); *A.terreus* lactofenol ile mikroskopisi (ortada); SDA besiyerinde *A.terreus* kolonisi (sağda) ;



Resim 2. Tedaviden önce belirgin konjonktival hiperemi, merkezi korneal ülserasyon ve hipopiyon ,ön segment görüntüsü (solda), tedaviden sonraki konjontivanın görünümü (sağda)

