

Scedosporium apiospermum'a Bağlı Fungal Keratit: Ülkemizden İlk Olgu

Fungal Keratitis Caused by *Scedosporium apiospermum*: First Report from Turkey

Emine KALKAN AKÇAY¹, Ziya Cibali AÇIKGÖZ², Mehmet Erol CAN¹, Nevreste ÇELİKBİLEK³,
Gamze DERELİ CAN¹, Nurullah ÇAĞIL⁴

¹ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara.

¹ Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ophthalmology Clinic, Ankara, Turkey.

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

² Yıldırım Beyazıt University School of Medicine, Medical Microbiology Department, Ankara, Turkey.

³ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

³ Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Medical Microbiology Clinic, Ankara, Turkey.

⁴ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Anabilim Dalı, Ankara.

⁴ Yıldırım Beyazıt University School of Medicine, Ophthalmology Department, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 14.03.2013 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 17.04.2013

ÖZET

Fungal keratitler, kötü prognozlu, tedavisi zor, görme kaybına yol açabilen göz enfeksiyonlarıdır. Keratite yol açan filamentöz mantarlar arasında *Scedosporium* türlerine çok seyrek rastlanır. Bu yazıda, *Scedosporium apiospermum*'a bağlı bir keratit olgusu tartışılmaktadır. Altmış bir yaşında kadın hasta yaklaşık bir hafta önce, yabancı cisim travması sonrası sağ gözde ağrı ve az görme şikayetleriyle hastanemize başvurmuştur. Hastaya biomikroskopik muayene ile keratit tanısı konulduktan sonra, her iki göz konjonktivalarından ayrı ayrı alınan sürüntü örnekleri; koyun kanlı agar, çukulatamsı agar, EMB ve Sabouraud dekstroz agar besiyerlerine ekilmiş; eş zamanlı Gram yaymaları hazırlanmıştır. Sağ göz korneasından alınan kazıntı örneklerinden de aynı katı besiyerlerine "C-streak" yöntemiyle; beyin-kalp-infüzyon buyyonu-na daldırma yöntemiyle hasta başında ekim yapılmış; eş zamanlı Gram yayması hazırlanmıştır. Konjonktiva yaymalarında anlamlı bulgu saptanmazken, kornea kazıntı yaymasında bol parçalı lökositlerle birlikte yoğun, septalı hif yapıları gözlenmiştir. Hemen fungal keratit tanısıyla, güçlendirilmiş amfoterisin B (0.5 mg/ml), netilmisin sülfat ve oksitetrasklin-HCl + polimiksin B sülfat ile topikal tedaviye başlanmıştır. Tedavinin 10. gününde kültürlerde küf üremesi olmuş ve üreyen etken laktofenol pamuk mavisini ile yapılan mikroskopik incelemede *S.apiospermum* olarak tanımlanmıştır. İlgili literatür doğrultusunda tedavi rejimi değiştirilmiş ve saatte bir damla olmak üzere; topikal, güçlendirilmiş vorikonazol (2 mg/ml) ve sistemik

İletişim (Correspondence): Dr. Emine Kalkan Akçay, SB Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara, Türkiye. Tel (Phone): +90 312 217 5105-3803, E-posta (E-mail): dreminakcay@yahoo.com

vorikonazol tedavisi başlanmıştır. Tedavi başladıktan üç gün sonra epitel defektinde küçülme ve keratit odağında gerileme tespit edilen hastanın daha sonra keratit odağında yeniden ilerleme olması üzerine tedavisine natamisin oftalmik süspansiyon %5 eklendiyse de, ilerleyen günlerde tıbbi tedavilere hiçbir cevap alınamamış ve cerrahi tedavi olarak penetran keratoplasti yapılmasına karar verilmiştir. Ancak hasta operasyonu reddetmiş ve kendi isteğiyle taburcu edilmiştir. Sonuç olarak, sunduğumuz olgu, bildiğimiz kadarıyla, ülkemizden bildirilen *S. apiospermum*'a bağlı ilk keratit olgusudur. *S. apiospermum*, keratit olgularından çok seyrek izole edilse de, genellikle antifungal tedaviye dirençli ve çoğu zaman cerrahi tedavi gerektiren ağır tablolara yol açan bir patojen olup, özellikle predispozan faktörlerin varlığında potansiyel etken olarak akılda tutulmalı ve tanı için uygun mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Fungal keratit; *Scedosporium apiospermum*; yabancı cisim, Türkiye.

ABSTRACT

Fungal keratitis, an eye infection with poor prognosis, is difficult to treat and can lead to loss of vision. Among filamentous fungi *Scedosporium* spp. rarely lead to fungal keratitis. Here we present a case of keratitis caused by *Scedosporium apiospermum*. A 61-year-old female patient was admitted to our hospital with the complaints of right eye pain and decreased vision after a foreign body trauma to the right eye. The patient was diagnosed as keratitis by biomicroscopic examination. Conjunctival swabs collected from both eyes were inoculated onto sheep blood agar, chocolate agar, eosin methylene blue agar and Sabouraud dextrose agar. Corneal scrapings from the right eye were inoculated onto the same solid media by "C-streak" method, and in brain-heart-infusion broth by immersion. While gram-stained smears of conjunctival swabs showed no significant finding, smears of corneal scrapings revealed abundant neutrophils and profuse septate hyphae. Fungal keratitis was diagnosed and topical enhanced amphotericin B (0.5 mg/ml) therapy was initiated with netilmicin sulfate and oxytetracycline HCl plus polymyxin B sulfate. At the 10th day of therapy a mold growth was detected in corneal scraping cultures and was identified microscopically as *S. apiospermum*. Based on the relevant literature, therapy was changed to enhanced topical voriconazole (2 mg/ml) applied hourly, plus systemic voriconazole administration. At the third day of treatment, reduction of epithelial defect and decline in the focus of keratitis were observed. In the following days, however, a progression occurred in the focus of keratitis and 5% natamycin ophthalmic suspension was added to the therapy. Since the patient did not respond to any of the medical treatments, therapeutic penetrating keratoplasty was planned; yet, the patient refused the operation and was discharged with her own request. As far as the local literature was concerned, this is the first report of keratitis caused by *S. apiospermum* in Turkey. Though a very rare causative agent of keratitis, *S. apiospermum* is generally resistant to antifungal therapy and often require surgical treatment. Especially in patients with predisposing factors, this organism should be kept in mind as a potential causative agent and relevant microbiological examinations should be performed.

Key words: Fungal keratitis; *Scedosporium apiospermum*; foreign body, Turkey.

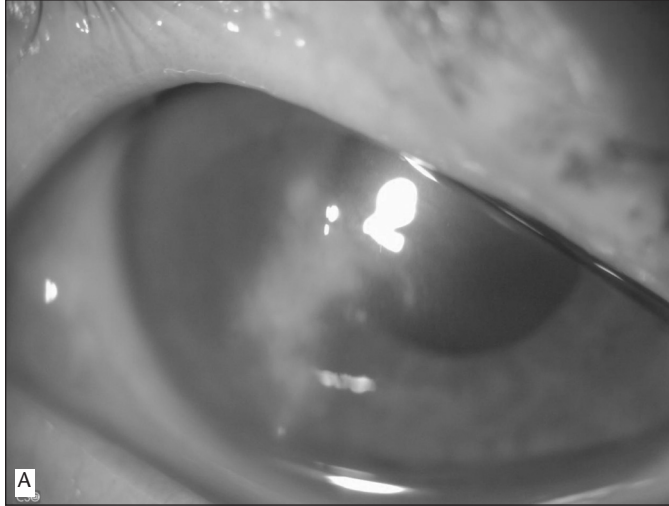
GİRİŞ

Kornea hastalıkları, kataraktan sonra görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir¹. Kornea hastalıkları içinde keratitler, sıklığı giderek artan ve tıbbi tedavilerin gelişmesiyle birlikte tedavisi mümkün olan bir hastalık grubudur¹. Fungal keratitler ilk defa 1870'li yılların sonlarına doğru tanımlanmıştır¹. Gelişmekte olan ülkeler ve tropikal bölgelerde fungal keratitler, keratitlerin %50'den fazlasını oluşturur¹. Fungal keratitlerden en sık sorumlu olan etkenler filamentöz mantarlardır¹. Bitkisel travmalar, uzun süre topikal antibiyotik ve steroidlerin kullanımı, kontak lens kullanımında ve cerrahi uygulama-

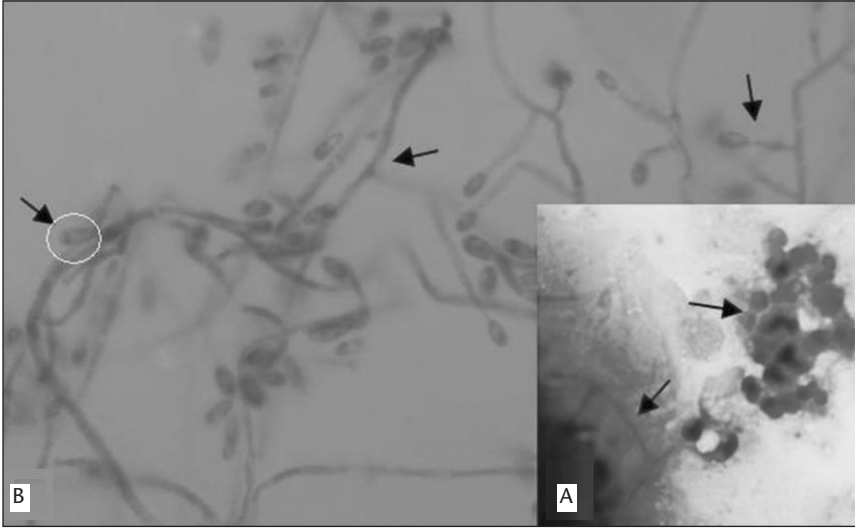
lardaki artış, kemoterapi uygulanmış hastalarda vücut direncinin zayıflaması gibi nedenler fungal keratitlerin görülme nedenleri arasında sayılabilir¹. *Scedosporium apiospermum*; toprak, gübre ve kirli sularda sıklıkla bulunan bir mantar türü olup keratit, koriyoretinit ya da endoftalmiye neden olabilmektedir². Bu raporda, kliniğimizde *S.apiospermum* keratiti tanısı alan bir olgu, tanı ve tedavi yönetimi açısından tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Altmış bir yaşında kadın hasta sağ gözde ağrı ve bulanık görme şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Bir hafta önce sağ gözüne yabancı cisim travma hikayesi olan hastanın yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağ ve sol gözlerde sırasıyla Snellen eşeline göre 0.6 ve 1.0, göz içi basıncı (GİB) 10 ve 12 mmHg idi. Biyomikroskopik muayenede, sağ göz kornea supero-temporalinde üzerinde floresan ile boya tutulumu olan ülsere görünümde periferik keratit odağı ve limbal bölgede yoğun silier enjeksiyon mevcuttu (Resim 1). Ön kamara sakin, derinliği iyi ve lens normaldi. Sol göz biyomikroskopik muayenesi doğaldı. Hastanın bilinen bir sistemik hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Servise yatışı yapılan hastanın sağ ve sol göz konjonktivalarından ayrı ayrı alınan sürüntü örnekleri; koyun kanlı agar (KKA), çukolatamsı agar, (ÇA), eozin metilen mavisi (EMB) ve Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerlerine ekildi ve aynı örneklerden Gram yaymaları hazırlandı. Sağ göz korneasından alınan kazıntı örneğinden hasta başında KKA, ÇA, EMB ve SDA'ya "C-streak" yöntemiyle; beyin-kalp-infüzyon buyyonuna daldırma ile ekim yapıldı; eş zamanlı Gram yayması hazırlandı. Hastanın konjonktiva yaymalarında karışık flora bakterileri, sağ tarafta ek olarak bol parçalı lökositler mevcuttu. Sağ göz kornea kazıntısının yaymasında bol parçalı lökositlerle birlikte yoğun, septalı hif yapıları gözlendi (Resim 2A). Hastaya fungal keratit ön tanısıyla netilmisin sülfat (Netira, Teka) damla 4 x 1, güçlendirilmiş amfoterisin B 0.5 mg/cc (Fungizone, Bristol MS) damla 8 x



Resim 1. Kornea parasantralde etrafında hazy mevcut keratit odağı.



Resim 2. (A) Kornea kazıntısından hazırlanan Gram yaymasında, polimorf nüveli lökositler ve dallanan hif yapıları; (B) Lam kültüründen laktofenol pamuk mavisini ile hazırlanan yaymada, hiyalen, septalı hifler; silindirik konidyoforlar ve bunların ucunda tek, oval, taban kısmı daha geniş ve yer yer kesilmiş gibi görünen tek hücreli konidialar.

1, polivinil alkol + povidon (Refresh, Allergan) tek doz damla 4 x 1, oksitetrasiklin HCl + polimiksin B sülfat (Terramycin, Pfizer) oftalmik pomad 1 x 1, siklopentolat hidroklorür %1 (Sikloplejin, Abdi İbrahim) damla 3 x 1 başlandı. Tedavi sonrası keratit odağında gerileme ve epitel defektinde küçülme olması üzerine deksametazon %0.1 (Maxidex, Nobel) damla 3 x 1 başlandı. Oksitetrasiklin HCl + polimiksin B sülfat (Terramycin, Pfizer) oftalmik pomad, siklopentolat hidroklorür %1 (sikloplejin, Abdi İbrahim) damla sonlandırıldı. Servise yatışının 7. gününde yaygın kornea ödemi ile beraber korneal ülserde genişleme ve hipertrofi, ön kamara reaksiyonu ve hipopyon meydana geldi. Hipertrofik keratit odağının kornea santraline kadar uzandığı gözlemlendi. Bu bulgular sebebiyle hastaya güçlendirilmiş vankomisin HCl 50 mg/ml (Vankomycin HCL, Abbott) saatte 1 damla, güçlendirilmiş gentamisin sülfat 16 mg/ml (Getamisin %0.3, DEVA) saatte 1 damla, güçlendirilmiş amfoterisin B 0.5 mg/cc (Fungizone, Bristol MS) saatte 1 damla, güçlendirilmiş flukonazol 2 mg/ml (Lumen 100 2 mg 50 ml, Mustafa Nevzat) saatte 1 damla, siklopentolat hidroklorür %1 (Sikloplejin, Abdi İbrahim) damla 3 x 1 başlandı. Ertesi gün muayenesinde korneal ödemin azaldığı ve hipopyonun kaybolduğu görüldü.

Konjonktiva ekimlerinde, ikinci gün, az sayıda karışık flora bakterileri ürerken; kornea kazıntısı ekimlerinin tamamında ikinci gün küf üremesi oldu. Katı besiyerlerine yapılan "C-streak" ekimlerinde ise 10. gün, üzeri beyaz pamuksu görünümde tabanı da beyaz renkli küf kolonileri gözlemlendi. Sonraki günlerde renk gri-kahverengiye döndü. Laktofenol pamuk mavisini ile yapılan mikroskopik incelemede hiyalen, septalı hifler; silindirik konidyoforlar ve bunların ucunda tek, oval, taban kısmı daha geniş ve yer yer kesilmiş görünen tek hücreli konidialar gözlemlendi (Resim 2B). Mevcut bulguları ile etken *S.apiospermum* olarak tanımlandı³.

Kültür sonucu doğrultusunda hastaya güçlendirilmiş vorikonazol 2 mg/ml (Vfend iv 200 mg, Pfizer) saatte bir damla ve sistemik vorikonazol 200 mg (Vfend iv flakon, Pfizer) ilk gün 2 x 2, ikinci günden itibaren 2 x 1 olacak şekilde başlandı. Bu tedavi başlandıktan 3 gün sonra epitel defektinde küçülme ve keratit odağında gerileme tespit edildi. Servise yatışının 20. gününde epitel defekti, kornea ödemi ve hipopyonda artış olduğu, keratit odağında abse formasyonun meydana geldiği görüldü. Bu abse odağının etrafında satellit lezyonların gelişmesi üzerine hastanın tedavisi natamisin oftalmik süspansiyon %5 (Natacyn, Alcon) damla 5 x 1, güçlendirilmiş amfoterisin B 0.5 mg/cc (Fungizone, Bristol MS) damla 8 x 1, güçlendirilmiş flukonazol 2 mg/ml (Lumen 100 2 mg 50 ml, Mustafa Nevzat) damla 8 x 1, itrakonazol 100 mg (Funit, Nobel) tablet 1 x 2 olacak şekilde düzenlendi. Keratit odağı ve kornea ülserinin hiçbir tedaviye cevap vermemesi üzerine hastaya penetran keratoplasti hazırlığı yapılırken hasta operasyonu reddetti ve kendi isteğiyle taburcu oldu.

TARTIŞMA

Fungal keratitler, oftalmik mikozisin en önemli nedenlerinden biridir ve genellikle kornea epitel defekti ve stromal infiltrasyon ile karakterizedir. Risk faktörleri arasında; oküler travma, uzun süre topikal ya da sistemik immün süpresan kullanımı, önceden var olan kornea yüzey hastalığı, altta yatan sistemik hastalık ve kontak lens kullanımı yer almaktadır¹. Filamentöz mantarlardan *Fusarium* ve *Aspergillus* en sık izole edilen ajanlardır¹. *Scedosprium* grubu mantarlar ise nadir olarak izole edilen, genellikle tıbbi tedaviye cevap vermeyen ve çok ağır keratit enfeksiyonlarına neden olan filamentöz mantarlardır¹. *S.apiospermum* bu grubun bir üyesi olup; toprak, gübre ve kirli sularda yaşayan ve çoğu olguda bitkiler ile kontamine olmuş cisimlerin korneal travması sonucunda keratit, korioretinit ya da endoftalmiye neden olan fırsatçı bir mantar türüdür²⁻⁵. *S.apiospermum*'a bağlı korneal enfeksiyon ilk defa 1955 yılında tanımlanmıştır⁶. Mohd-Tahir ve arkadaşlarının⁷ retrospektif çalışmasında, fungal keratitlerde *S.apiospermum* etyolojisi %1 oranında tespit edilmiştir. Cortez ve arkadaşları⁸ *Scedosprium* tespit edilen 370 hastanın anatomik dağılımında 25 hastada oküler lezyon saptamışlardır. Bu hastaların büyük bir kısmında keratit tespit edilirken, daha az oranda endoftalmi, sklerit, korneal ülserasyon, konjonktival miçetoma, keratoüveit, retinit, korioretinit ve orbital enfeksiyon belirlenmiştir⁸. Kıratlı ve arkadaşları⁵, lenfadenopatisi olan immün sistemi normal bir hastada yıllar sonra gelişen tek taraflı korioretinit olgusu bildirmişler ve uzun süre oral itrakonazol tedavisi almasına rağmen olgunun klinik bulgularında düzelme olmadığını ifade etmişlerdir.

Fungal keratitlerin tedavisinde amaç, görme seviyesinin korunmasıdır. Tanının erken dönemde konması ve uygun antifungal tedaviye gecikmeden başlanması iyileşmenin gerçekleşmesinde çok önemlidir⁹. Akut korneal perforasyonu olanlarda cerrahi tedavi etkili iken fungal keratitte en önemli tedavi seçeneği hala tek başına antifungal ajanlardır¹⁰. *S.apiospermum* flukonazol ve amfoterisin B de dahil olmak üzere birçok antifungal ilaca doğal direnç göstermektedir¹¹⁻¹³. Azoller, *S.apiospermum* üzerinde en yüksek etkinliğe sahip antifungal grubudur. Özellikle vorikonazol ve posakonazol in vitro olarak etkinliği gösterilmiş en güçlü ajanlardır¹². Bazı olgularda *S.apiospermum*'un in vitro amfoterisin

B'ye duyarlı olduğunun saptanmasına rağmen, in vivo olarak keratitin antifungal tedaviye cevap vermediği ve cerrahi girişim gerektirdiği görülmüştür¹⁴. Amfoterisin B'nin etkinliği suşlar arasında değişmektedir. *S. apiospermum* üzerine alternatif bir tedavi olarak önerilen natamisin'in etkinliği ise tartışmalıdır^{12,15}. *S. apiospermum* keratitinin standart bir tedavisi olmamakla beraber vorikonazol ile beraber penetran keratoplastinin etkili bir tedavi olduğu belirtilmiştir¹⁶. Belenitsky ve arkadaşları² *Scedosporium*'a bağlı endoftalmi olgularının birçoğunun tıbbi tedaviye rağmen eviserasyon ya da enükleasyona gittiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada *S. apiospermum* üzerinde amfoterisin B'nin etkisiz olduğunu, vorikonazolün ise etkili olduğunu ancak başarılı bir sonuç için cerrahi ile birlikte tedavi desteklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir².

Bu raporda travma sonrası mantar keratiti gelişmiş bir olgu tartışılmıştır. Topikal güçlendirilmiş amfoterisin B'ye cevap vermeyen; kültür sonucunda *S. apiospermum* tespit edildikten sonra topikal ve intravenöz vorikonazol tedavisine cevap veren; ancak takiplerde bulguların kötüleşmesi üzerine penetran keratoplastiye ihtiyaç duyulan bu olgu, bildiğimiz kadarıyla Türkiye'den bildirilen, *S. apiospermum*'a bağlı ilk keratit olgusudur. Fungal keratit ya da endoftalmi düşünülen hastalarda kültür sonucu beklenmeden tıbbi tedavi başlanmalı, bulgular günlük olarak takip edilmeli ve tedaviye cevap vermeyen olgularda penetran keratoplasti gecikmeden yapılmalıdır. Ayrıca keratit nedeniyle takip edilen olgularda fungal etkenler göz önünde bulundurulmalı ve buna yönelik mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Al-Badriyeh D, Neoh CF, Stewart K, Kong DC. Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis. Clin Ophthalmol 2010; 6(4): 391-405.
2. Belenitsky MP, Liu C, Tsui I. *Scedosporium apiospermum* endophthalmitis treated early with intravitreal voriconazole results in recovery of vision. J Ophthalmic Inflamm Infect 2012; 2(3): 157-60.
3. Guarro J, Kantarcioglu AS, Horré R, et al. *Scedosporium apiospermum*: changing clinical spectrum of a therapy-refractory opportunist. Med Mycol 2006; 44(4): 295-327.
4. Hernández Prats C, Llinares Tello F, Burgos San José A, Selva Otaolauruchi J, Ordovás Baines JP. Voriconazole in fungal keratitis caused by *Scedosporium apiospermum*. Ann Pharmacother 2004; 38(3): 414-7.
5. Kiratli H, Uzun O, Kiraz N, Eldem B. *Scedosporium apiospermum* chorioretinitis. Acta Ophthalmol Scand 2001; 79(5): 540-2.
6. Wu Z, Ying H, Yiu S, Irvine J, Smith R. Fungal keratitis caused by *Scedosporium apiospermum*. Cornea 2002; 21(5): 519-23.
7. Mohd-Tahir F, Norhayati A, Siti-Raihan I, Ibrahim M. A 5-year retrospective review of fungal keratitis at hospital universiti sains malaysia. Interdiscip Perspect Infect Dis 2012; 2012: 851563.
8. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. Clin Microbiol Rev 2008; 21(1): 157-97.
9. Manzouri B, Vafidis G, Wyse R. Pharmacotherapy of fungal eye infections. Expert Opin Pharmacother 2001; 2(11): 1849-57.
10. FlorCruz NV, Peczon Jr I. Medical interventions for fungal keratitis. Cochrane Database Syst Rev 2008; 23(1): CD004241.
11. Sterner RF, McColgin AZ, White A, Horsburgh GM. Diffuse interface keratitis after laser in situ keratomileusis (LASIK): a nonspecific syndrome. Am J Ophthalmol 2000; 129(3): 380-1.

12. Al-Badriyeh D, Leung L, Davies GE, Stewart K, Kong D. Successful salvage treatment of *Scedosporium apiospermum* keratitis with topical voriconazole after failure of natamycin. *Ann Pharmacother* 2009; 43(6): 1139-42.
13. Muñoz P, Marín M, Tornero P, Martín Rabadán P, Rodríguez-Creixéms M, Bouza E. Successful outcome of *Scedosporium apiospermum* disseminated infection treated with voriconazole in a patient receiving corticosteroid therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 31(6): 1499-501.
14. Leck A, Matheson M, Tuft S, Waheed K, Lagonowski H. *Scedosporium apiospermum* keratomycosis with secondary endophthalmitis. *Eye (Lond)* 2003; 17(7): 841-3.
15. Dong XH, Gao WJ, He XP. Antifungal efficacy of natamycin in experimental keratitis. *Int J Ophthalmol* 2012; 5(2): 143-6.
16. Nulens E, Eggink C, Rijs AJ, Wesseling P, Verweij PE. Keratitis caused by *Scedosporium apiospermum* successfully treated with a cornea transplant and voriconazole. *J Clin Microbiol* 2003; 41(5): 2261-4.