

## Vorikonazol ile tedavi edilen bir *Aspergillus flavus* kompleks keratit olgusu

### A case of *Aspergillus flavus* complex keratitis treated with voriconazole

Gülşen HAZIROLAN<sup>1</sup>, Özlem Evren KEMER<sup>2</sup>, Dilay ÖZEK<sup>2</sup>, Altan AKSOY<sup>1</sup>, Neriman AKSU<sup>1</sup>

#### ÖZET

Fungal keratitlere, *Candida* spp. cinsi mayalar ile *Fusarium* spp. *Aspergillus* spp. ve *Alternaria* spp. gibi çeşitli filamentöz mantarlar etken olabilir. Fungal keratitlerde epidemiyolojinin ve predispozan risk faktörlerinin bilinmesi ve doğru laboratuvar tanı ile hastaya etkin antifungal tedavinin başlanması uygun yaklaşımdır. Fungal keratitleri tedavi etmek zordur ve intraoküler tutulum gibi ciddi bir risk faktörü taşır. Geleneksel antifungal ilaçlar genellikle iyi topikal transkorneal penetrasyon sağlar, ancak sistemik tedavi ile göz içi penetrasyonda sınırlı kalırlar. Bu yazıda, oral ve topikal vorikonazol ile başarılı şekilde tedavi edilen *A. flavus* kompleks keratit olgusu sunulmuştur. Fungal keratitler nadir gözlenirse de halen kötü prognozla seyretmektedirler. Fungal keratitlerde tanının doğru ve hızlı gerçekleştirilmesi ve tedavi seçenekleri hakkında doğru bilgiye sahip olunması önem arz eder.

**Anahtar Kelimeler:** *A. flavus* kompleks, fungal keratit, vorikonazol

#### ABSTRACT

Fungal keratitis can be caused by yeasts *Candida* spp. and various filamentous fungi such as *Fusarium* spp. *Aspergillus* spp. and *Alternaria* spp. In fungal keratitis it would be on appropriate approach to know risk factors of epidemiology and predisposing risks, and to start on effective antifungal treatment to the patient with proper laboratory diagnosis. Fungal keratitis is difficult to treat and carries a serious risk factor like intraocular involvement. Traditional antifungal drugs usually have good topical transcorneal penetration, but they are limited to intraocular penetration and systemic therapy. In this paper, it is presented a case of *A. flavus* complex keratitis successfully treated with oral and topical voriconazole. Although fungal keratitis is occurred rarely, it still has a serious prognosis. In fungal keratitis it is significant to perform accurate and rapid diagnosis and have accurate knowledge about treatment options.

**Key Words:** *A. flavus* complex, fungal keratitis, voriconazole

<sup>1</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Gülşen HAZIROLAN

Ulku Mah. Talatpaşa Bulvarı Aneah A Blok -2 Kat Tıbbi Mikrobiyoloji Lab. Ankara 06100 Ankara /  
Türkiye Tel : +90 532 291 06 55 E-posta / E-mail : drgulsencetin@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 12.02.2016

Kabul Tarihi / Accepted : 13.04.2016

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2016.81905

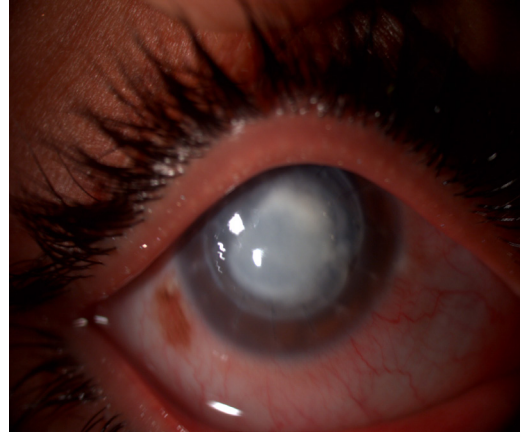
Hazirolan G, Kemer ÖE, Özek D, Aksoy A, Aksu N. Vorikonazol ile tedavi edilen bir *Aspergillus flavus* kompleks keratit olgusu Turk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73(4): 389-394

## GİRİŞ

Fungal keratitler gelişmekte olan ülkelerde ve tropikal bölgelerde keratitlerin %50'sini oluştururken, gelişmiş ülkelerde keratitler %1-5 oranında fungal etkenlere bağlı gözlenmektedir (1). Fungal keratite en sık *Candida* cinsi mayalar ve *Fusarium*, *Aspergillus* cinsi hyalen küf mantarları neden olmaktadır. Bunun yanısıra *Alternaria*, *Curvularia*, *Exserohilum* gibi dematisiyöz küf mantarları da nadir olarak keratit etkeni olabilir (2). Fungal keratit olgularının tedavisinde güçlükler yaşanmaktadır ve bu olgular intraokuler yayılım gibi ciddi risk taşımaktadır. Geleneksel topikal antifungal tedaviler ile iyi bir transkorneal penetrasyon sağlanmakta fakat sistemik antifungal tedavi ile intraokular penetrasyon problemleri yaşanmaktadır. Geniş ülser alanı ve hipopiyon oluşturan *Aspergillus* enfeksiyonlarının %31'inde primer tedavi ile başarısızlık görülmüştür (2). Sık rastlanan fungal keratit etkenlerine flukonazol, itrakonazol, amfoterisin B ve ketakonazol in vitro olarak %60-82.4 oranında duyarlı saptanırken, bu etkenlere vorikonazol in vitro olarak %100 oranında duyarlı saptanmıştır (3). Çalışmamızda topikal ve intravenöz vorikonazol ile tedavi edilen, *A. flavus*'un etken olarak izole edildiği fungal keratit olgusu sunulmuştur.

## OLGU

Yaklaşık 2 yıl önce Irak'ta penetran keratoplasti ameliyatı yapılan 17 yaşında bayan hasta sağ görme azlığı şikayetiyle Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvurmuştur. Yapılan oftalmik muayenesinde greft üzerinde epitel defektinin eşlik ettiği stromal infiltrasyon izlenmiştir (Şekil 1). Oftalmik B-ultrasonografi de endoftalmik bulgusu izlenmeyen hastanın göz servisine yatışı yapılmış ve hastadan korneal kazıntı örneği alınarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Eş zamanlı yapılan konfokal mikroskopik bakıda mantar hifleri görülmüştür (Şekil 2). Mantar hifleri görülmesi üzerine hastaya fortifiye amfoterisin-B damla (15x1) ve fortifiye vorikonazol damla (15x1) uygulanmıştır. İntravenöz vorikonazol 2x300 mg yükleme dozu yapılan hasta vorikonazol 2x200mg i.v. vorikonazol damla (8x1) ve amfoterisin-B damla (8x1) idame tedavisi ile takip edilmiştir. Tedavinin ikinci gününde



Şekil 1. Fungal korneal ülser

hastanın şikayetinin gerilediği gözlenmiş, dördüncü günde de stromal infiltrasyon sınırlarının belirginleştiği ve stromal infiltrasyonun kısmen gerilediği tespit edilmiştir. Epitel defektinin tam kapanmaması üzerine amniyon membran transplantasyonu yapılmıştır. Kornea kültüründen *A. flavus* kompleks izole edilmesi sonucunda hastanın antifungal duyarlılık test sonuçları ile enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılmış, i.v. vorikonazol tedavisi ve topikal amfoterisinB tedavisi sonlandırmış, oral vorikonazol 2x200 mg ve topikal vorikonazol damla (8x1) ile tedaviye devam edilmiştir. Klinik bulgularında gerileme görülen hastanın medikal tedavisi ayaktan düzenlenerek taburcu edilmiştir.

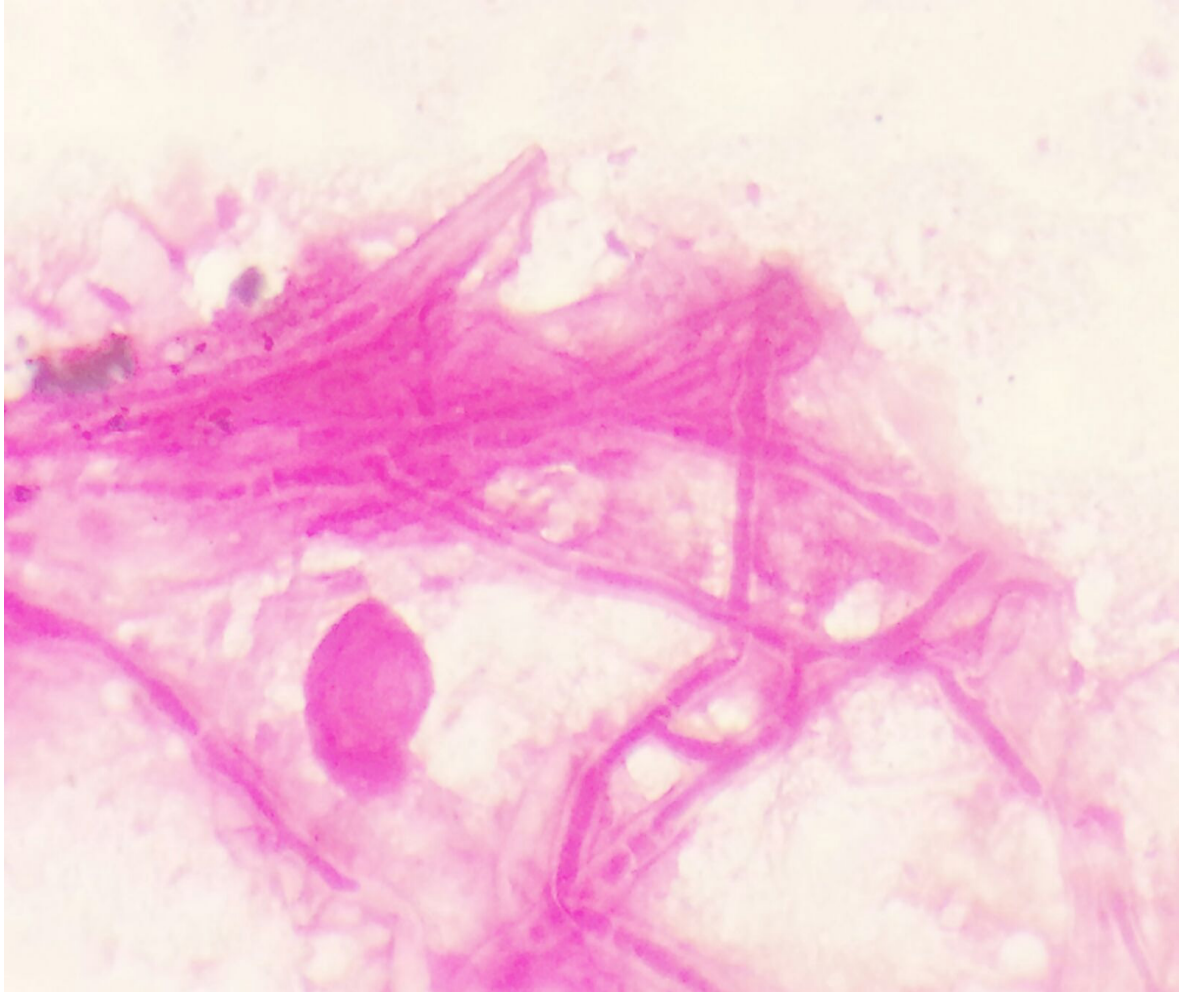


Şekil 2. Konfokal mikroskopi görüntüsü, dallanan hifal yapılar

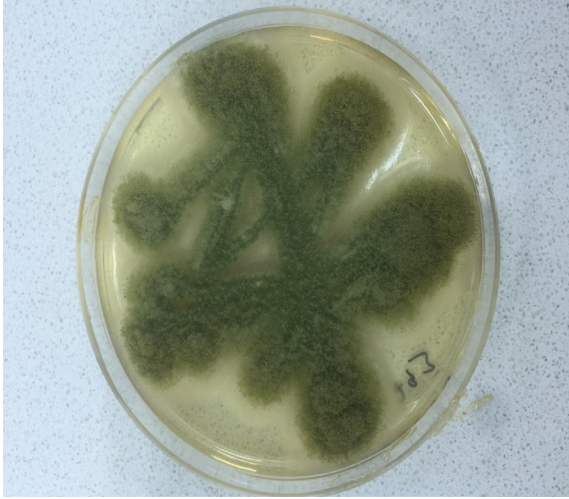
### Mikrobiyolojik inceleme, antifungal duyarlılık testi

Mikolojik inceleme için korneal kazıntı örneğinden hazırlanan yayma ve kültürü Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiştir. Korneal kazıntı örneğinden hazırlanan yayma Gram boyama ile incelenmiştir. Gram preparatında septasız, 45° derecelik açıyla dallanan hifal yapılar gözlenmiştir (Şekil 3). Korneal kazıntı örneği Kalp-Beyin infüzyon broth (Sigma-Aldrich, ABD) besiyerine ekilmiş ve 35° C’de 24 saat inkübe edilmiştir. Daha sonra sıvı besiyerinden 10 µl alınıp Sabouraud

dextroz Agar (Oxoid, İngiltere), %5 koyun kanlı Columbia agar (BD, İngiltere), eosin metilen mavisi (BD, İngiltere) agar, çikolata agar besiyerlerine ekilmiş ve 35° C’de yedi gün inkübe edilmiştir. Korneal kazıntı örneğinin kültürlerinde ikinci günde üremeye başlayan küf mantarı kolonileri gözlenmiştir. SDA kültüründe üreyen küf mantarı kolonilerinden laktofenol pamuk mavisi ile preparat hazırlanmıştır. Mikroskopik incelemesinde septalı hifler, konidyafor, küresel vezikül yapısı, metula, fiyalid yapıları, bu yapıların vezikülün 3/4’ünü kapladığı gözlemlenmiştir (Şekil 4-5).



Şekil 3. Korneal kazıntı örneğinin gram boyamasında gözlenen 45 derecelik açıyla dallanmış septalı hifler



Şekil 4. *A. flavus* kompleks kolonilerinin SDA besiyerindeki görüntüsü (3. gün)



Şekil 5. *A. flavus* kompleks'in septalı hifleri, vezikül, metula, fiyalid yapıları ve vezikülün ¾'ünü kaplayan konidyaları: üç günlük kolonilerden hazırlanmıştır (X400)

Korneal kazıntı örneğinden izole edilen küf mantarı makroskobik ve mikroskobik özelliklerine dayanarak *A. flavus* kompleks olarak isimlendirilmiştir. In vitro antifungal duyarlılık testi Clinical and Laboratory Standards Institute M38-A2 klavuzu referans alınarak itraconazol, vorikonazol, posakonazol, amfoterisin B ve anidulafungin için gerçekleştirilmiştir (4).

İtraconazol, vorikonazol, posakonazol, amfoterisin B ve anidulafungin için saptanan minimum inhibitör konsantrasyon (MİK-2) değerleri sırası ile 0.5 µg/ml, 0.25 µg/ml, 0.25 µg/ml, 2 µg/ml ve 0.125 µg/ml olarak saptanmış, test edilen beş antifungal ilaca in vitro duyarlı olarak yorumlanmıştır.

## TARTIŞMA

Keratitler en sık bakteriyal etkenlere bağlı gelişse de, mantarlar, viruslar ve parazitler de etken olarak izole edilmektedir. Fungal keratitlerin insidansı %6-20 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (5). Fungal keratitlerde en sık etken *Candida* türleridir. *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Curvularia spp.* ve *Acremonium spp.*, fungal keratitlerden izole edilen diğer mantarlardır (6). Travma, topikal kortikosteroid ve antibiyotik kullanımı, kontakt lens kullanımı, diyabet gibi sistemik bir hastalığın varlığı, fungal keratit gelişimi için bilinen risk faktörleridir. Korneanın fungal enfeksiyonu özellikle, stromal korneal epitelium hasarı olan hastalarda gelişebilmektedir (7). Bizim olgumuzda geçirilmiş penetran keratoplasti ameliyatı ve immün supresyon için düşük doz topikal steroid damla kullanımı, gelişen fungal enfeksiyon için bir risk faktörüdür.

Mohd-Tahir ve ark. retrospektif çalışmalarında, fungal keratitlerde *Aspergillus spp.* etyolojisini %9.8 oranında tespit etmişlerdir (8). Lu ve ark. retrospektif olarak fungal keratitleri değerlendirdikleri çalışmalarında da *Aspergillus spp.* etyolojisini %14.1 oranında bildirmişlerdir (9). He ve ark., yaptığı bir çalışmada keratite neden olan 139 fungal etkeninin 26'sını (%18.7) *Aspergillus* türü küf mantarı olarak tanımlamışlardır. Yirmi altı *Aspergillus* suşunun %12.2'si *A. fumigatus* %3.6'sı *A. flavus*, %2.2'si *A. niger*

ve %0.7'si *A. terreus* olarak bildirmişlerdir (10). Ülkemizde bildirilen filamentöz mantarların etken olduğu fungal keratit olgular incelendiğinde, olgu sunumların üç tanesinde *A. fumigatus*, dört tanesinde *Scedosporium apiospermum*, bir tanesinde *Fusarium solani* ve bir tanesinde *F. oxysporium* etken olarak izole edilmiştir (11-19). Ayrıca Şekeroğlu ve ark. sitolojik olarak tanısı konulmuş 20 fungal keratit olgusunu retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında bir *Fusarium spp.* ve bir *Aspergillus spp.* olmak üzere sadece iki kültürde fungal etken izole etmişlerdir (20). Bizim olgumuzda da keratite neden olan etken *A. flavus* kompleks olarak tanımlanmıştır. Literatürde, ülkemizden bildirilen *A. flavus* kompleks ile gelişen keratit olgusuna rastlanmamıştır. Olgumuzun Irak kökenli bir hasta olmasından dolayı, fungal keratit etkeni olarak ülkemizde ilk defa *A. flavus* kompleks'in izole edilmiş olmasının bir sebebinin, son yıllarda komşu ülkelerden aldığımız göç ile enfeksiyon hastalıklarının etyolojisinde gözlenen farklılıklar ve değişim olabileceği ön görülmüştür. Bu olgu sunumu ile paylaşılan

verilerin, ülkemizde filamentöz mantarların keratit etkenlerinde epidemiyolojik durumun belirlenmesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Fungal keratitlerin tedavisinde amaç, görme seviyesinin korunmasıdır. Tanının erken dönemde konması ve uygun antifungal tedaviye gecikilmeden başlanması iyileşmenin gerçekleşmesinde önem arz eder. Filamentöz mantarların etken olduğu süperfasiyal korneal inflamasyonda ilk tedavi seçeneği %5 natamisindir, ancak ülkemizde yoktur. Triazololler (vorikonazol, itrakonazol, flukonazol) özellikle oluşan inflamasyonun daha derin tabakalara yayıldığı vakalarda kullanılmaktadır (21). Olgumuzda da *A. flavus* kompleks ile oluşan korneal hasar vorikonazol ile başarı bir şekilde tedavi edilmiştir. Keratit nedeniyle takip edilen olgularda fungal etkenler göz önünde bulundurulmalı ve buna yönelik mikrobiyolojik incelemeler yapılmalı ve klinik laboratuvar işbirliği ile hastaya uygun antifungal tedavi en kısa sürede başlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, Mahadevan K, Srinivasan M. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. *Ophthalmology*, 2006; 113(4): 526-30.
2. Qiu WY, Yao YF, Zhu YF, Zhang YM, Zhou P, Jin YQ, et al. Fungal spectrum identified by a new slide culture and in vitro drug susceptibility using etest in fungal keratitis. *Cur Eye Res*, 2005; 30(12): 1113-20.
3. Marangon FB, Miller D, Giaconi JA, Alfonso EC. In vitro investigation of voriconazole susceptibility for keratitis and endophthalmitis fungal pathogens. *Am J Ophthalmol*, 2004; 137(5): 820-5.
4. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; Approved Standard-Second edition. CLSI document M38-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
5. Galarreta DJ, Tuft SJ, Ramsay A, Dart JK. Fungal keratitis in London: microbiological and clinical evaluation. *Cornea*, 2007; 26(9): 1082-6.
6. Słowik M, Biernat MM, Urbaniak-Kujda D, Kapelko-Słowik K, Misiuk-Hojto M. Mycotic Infections of the Eye. *Adv Clin Exp Med*, 2015; 24(6): 1113-7.
7. Khater MM, Shehab NS, El-Badry AS. Comparison of mycotic keratitis with nonmycotic keratitis: an epidemiological study. *J Ophthalmol*, Epub 2014; 254302.
8. 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*, Epub 2012; 851563.
9. Lu XH, Gao Y, Zhang L, DU M, Li SX, Wang T, et al. Aetiology analyses of 334 cases fungal keratitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2013; 49(1):12-5.
10. He D, Hao J, Zhang B, Yang Y, Song W, Zhang Y, et al. Pathogenic spectrum of fungal keratitis and specific identification of *Fusarium solani*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52(5): 2804-8.

11. Direkel S, Otağ F, Aslan G, Ülger M, Emekdaş G. Identification of filamentous fungi isolated from clinical samples by two different methods and their susceptibility results. *Mikrobiyol Bul*, 2012; 46(1):65-78.
12. Erdem U, Bağkesen H, Durukan AH, Saracli MA, Hürmeric V, Bayraktar M.. Clinical follow up of a keratomycosis case with total corneal melting. *Gulhane Med J*, 2005; 47(2): 135-8.
13. Atalay MA, Koc AN. Fungal keratitis caused by *Scedosporium apiospermum*: first report from Turkey-comment. *Mikrobiyol Bul*, 2014; 48(2): 362-3.
14. Özkan A, Susever S, Erturan Z, Uzun M, Alparslan N, Öz Y, ve ark.et al.. A case of keratitis caused by *Scedosporium apiospermum*. *J Microbiol Infec Dis*, 2013; 3(1):45-8.
15. Akçay ME, Açıkgöz ZC, Can ME, Çelikkbilek N, Can DE, Çağıl N. *Scedosporium apiospermum*'a bağlı fungal keratit: ülkemizden ilk olgu. *Mikrobiyol Bul*, 2013; 47(4): 727-33.
16. Yuksel B, Calik S, Pehlivan O, Topcu B, Calik B. Topikal tedaviye dirençli *Aspergillus fumigatus* keratitinde intrastromal vorikonazol uygulaması. *Ege Tıp Derg*, 2014; 53(1): 49-52.
17. Budak BA, Baykara M, Türüdü S, Yusupov M, Çevik G, Özmen AT, ve ark. Kliniğimizde yatırılarak tedavi edilen keratit olgularının analizi. *Uludağ Üniv Tıp Fakültesi Derg*, 2011; 37 (3): 155-7.
18. Yayıoğlu RA, Turunç T, Lütfi S, Meltem Y, Akova YA. Diyabetli bir olguda *Aspergillus keratiti*. *Türk J Ophtalmol* 2005; 35: 523-6.
19. Çorabatır C, Ülger M, Yıldırım Ö, Kuş N, Otağ F. Korneal abse kültüründen *Fusarium oxysporum* izole edilen bir olgu. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg*, 2013; 6(1): 26-29.
20. Şekeroğlu HT, Yar K, Damar E, Uğuz A, Yağmur M, Ersöz TR, ve ark. Sitolojik olarak tanısı konulmuş fungal keratitler: klinik özellikleri ve tedavi sonuçları-özgün araştırma *Türk J Ophtalmol*, 2010; 40(5): 255-9.
21. Kański JJ, Bowling B. *Okulistyka kliniczna*. 4th ed Wrocław, Elsevier Urban & Partner, 2013.