

Penetran Keratoplasti Sonrası Gelişen *Candida Tropicalis* Endoftalmisi: İntrakameral Amfoterisin B Uygulanması

CANDIDA TROPICALIS ENDOPHTHALMITIS FOLLOWING PENETRATING KERATOPLASTY: INTRACAMERAL AMPHOTERICIN B TREATMENT

Dr. Eda ÖZCAN,^a Dr. A. Ebru TOKER,^a Dr. Haluk KAZOKOĞLU^a

^aGöz Hastalıkları AD, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Keratoplasti sonrası fungal endoftalmi, greft kaybına yol açabilen, ciddi bir komplikasyondur. Kullanılan birçok antifungal ajanın intraoküler penetrasyonu düşük olduğundan tedavisi zordur. İntrakameral amfoterisin B uygulaması, sistemik ve topikal antifungal tedavi ile birlikte etkili bir tedavi olabilir. Bu makalede keratoplasti sonrası *Candida tropicalis* endoftalmisi gelişen ve tekrarlayan intrakameral amfoterisin B enjeksiyonları ile tedavi edilen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Candida tropicalis*, endoftalmi, penetran keratoplasti, intrakameral, amfoterisin B

Abstract

Fungal endophthalmitis after keratoplasty is a serious complication that can result in graft failure. The treatment is difficult owing to poor intraocular penetration of most available antifungal agents. Intracameral amphotericin B may be a useful treatment modality in addition to systemic and topical antifungal therapy. A case of *Candida tropicalis* endophthalmitis following penetrating keratoplasty treated with repeated intracameral amphotericin B injections is presented in this article.

Key Words: *Candida tropicalis*, endophthalmitis, penetrating keratoplasty, intracameral, amphotericin B

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2005, 14:93-98

Keratoplasti sonrası endoftalmi, greft kaybına yol açabilen, ciddi bir komplikasyondur. Enfeksiyöz ajan; operasyon sırasında kontaminasyon, verici doku kontaminasyonu veya operasyon sonrası invazyon sonucu bulaşabilmektedir. Keratoplasti sonrası endoftalmi insidansı %0.1-2 arasında değişmektedir.^{1,2} Literatürde bildirilen keratoplasti sonrası gelişen endoftalmilerin yaklaşık %75'inde enfeksiyöz ajan, gram-pozitif organizmalar başta olmak üzere bakterilerdir. Mantarlar ise olguların sadece %20'sinden sorumlu tutulmaktadır.³ *Candida albicans* (%55) ve *Torulopsis glabrata* (%23) mantara bağlı olgularda en sık tespit edilen organizma-

lardır.⁴ Keratoplasti sonrası gelişen *Candida tropicalis* endoftalmisi literatürde sadece bir olguda bildirilmiştir.⁵ Bu çalışmada da penetran keratoplasti sonrası gelişen *Candida tropicalis* endoftalmili bir olguya yaklaşım incelenmiştir.

Olgu Sunumu

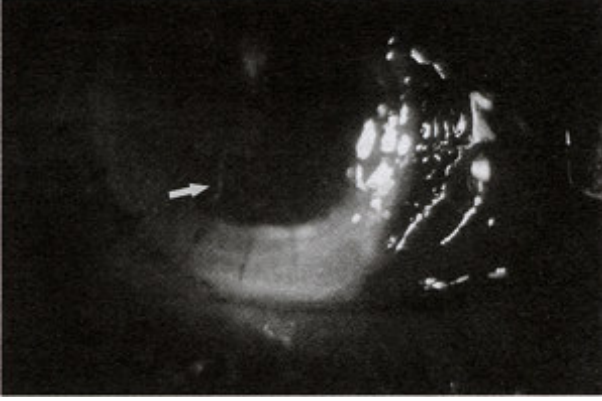
Fuch's endotelial distrofi tanısı olan 55 yaşında bayan hastanın sol gözüne penetran keratoplasti uygulandı. Hastanın yapılan tam oftalmolojik muayenesinde kornea bulguları dışında başka bir patoloji saptanmadı. Diabetes mellitus dışında hastanın bilinen başka bir sistemik hastalığı bulunmamaktaydı.

Verici doku, 36 yaşında ölüm nedeni miyokard infarktüsü olan bir erkek hastadan alındı. Vericiden alınan kandaki hepatit, sifilis ve AIDS için bakılan serolojik testler negatifti. Vericinin ölümünden kornea alınımına kadar geçen süre 3 saat, kornea alınımından cerrahiye kadar geçen

Geliş Tarihi/Received: 20.12.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 25.05.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Eda ÖZCAN
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Göz Hastalıkları AD,
Tophaneli Cad. Altunizade, İSTANBUL
edaozcan@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

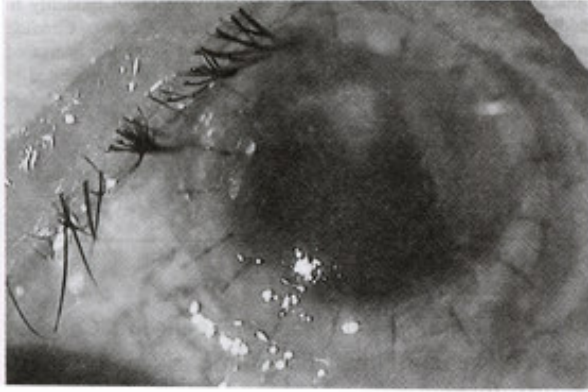


Resim 1. Ön kamarada alt temporalde görülen inorganik filamentöz yabancı cisim (beyaz ok)

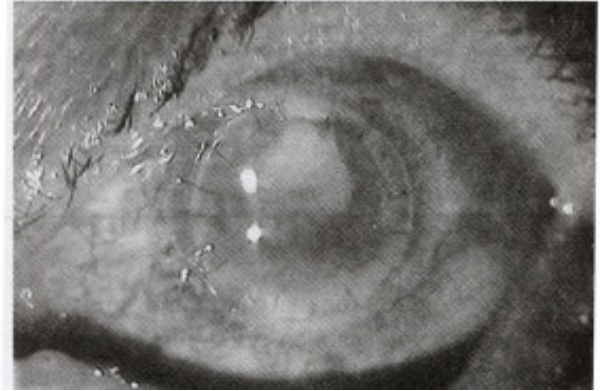
süre 1 gündü. Kornea saklama metodu olarak Optisol-GS (Bausch & Lomb Surgical, Rochester, NY, USA) 4 C⁰ kullanıldı.

Hastanın operasyon öncesi 0.16 olan görme keskinliği operasyon sonrası ikinci hafta kontrolünde tashih ile 0.5'e yükseldi. Ancak operasyondan sonraki 3. haftada görmede azalma, kızarıklık şikayetiyle başvuran hastada granülomatoz üveit geliştiği ve ön kamarada inorganik filamentöz yabancı cisim olduğu görüldü (Resim 1).

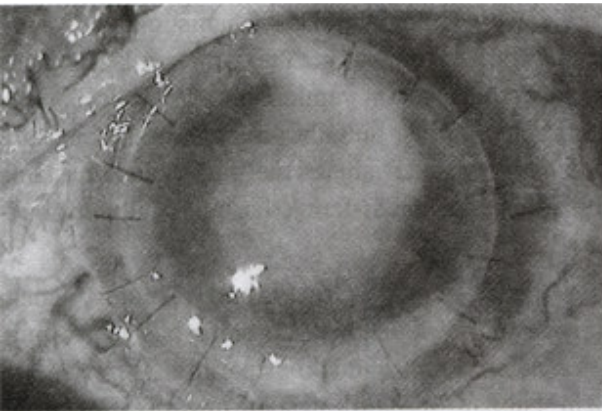
Ameliyathane koşullarında yabancı cismin çıkarılmasına ve yoğun steroid tedavisine rağmen hastanın görmesi el hareketi seviyesine düştü. Ön kamara reaksiyonu şiddetlendi ve pupil alanında beyaz inflamatuvar birikinti oluştu (Resim 2 a, b, c, d).



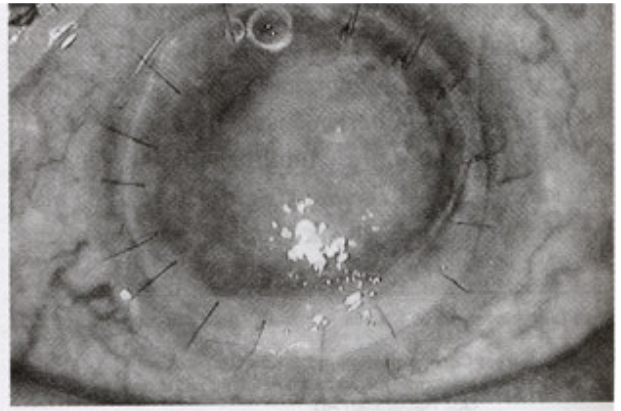
Resim 2. İnflamatuvar birikintinin progresyonu
2a. Saat 12'de başlayan ve pupil alanına uzanan beyaz inflamatuvar birikintinin postoperatif 1. aydaki görünümü



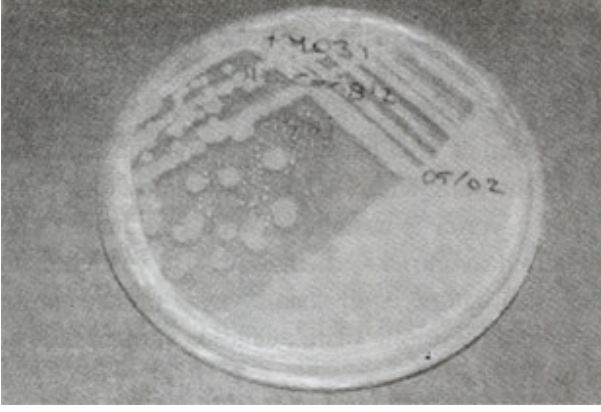
2b. Ön kamaradaki beyaz inflamatuvar birikintinin postoperatif 40. gündeki görünümü



2c. Ön kamaradaki beyaz inflamatuvar birikintinin postoperatif 46. gündeki görünümü



2d. Ön kamaradaki beyaz inflamatuvar birikintinin postoperatif 58. gündeki görünümü



Resim 3. Besi yerinde üreyen *Candida tropicalis* kolonileri



Resim 4. Olgunun fakoemulsifikasyon yapıldıktan sonraki görüntüsü

Hastanın yapılan ultrasonografisinde, vitreus dejenerasyonu ile uyumlu bulgular saptandı, vitreusta endoftalmiye bağlı yoğun kondansasyon gözlenmedi. Ön kamara ve vitreusdan alınan örneklerden sadece ön kamara sıvısı kültüründe *Candida tropicalis* üremesi (Resim 3), intraoküler infeksiyonun daha çok ön kamaraya sınırlı olduğunu düşündürdü.

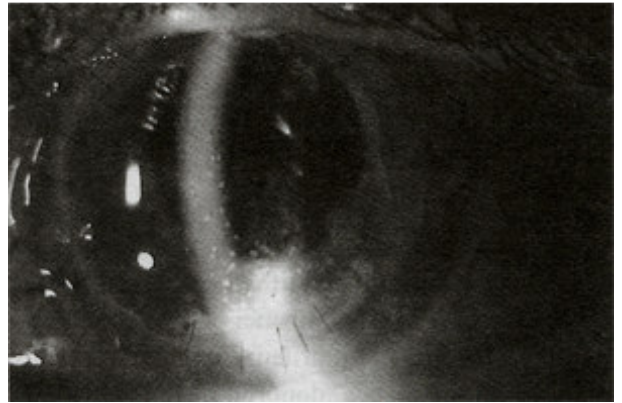
Topikal fortifiye amfoterisin B (0.1 mg/1 mL), fortifiye flukonozol (2 mg/mL) yarım saatte bir dönüşümlü, oral flukonozol (600 mg/gün) ve subkonjonktival flukonozol (2 mg/1 mL) antifungal tedavi başlandı.

Ön kamaraya on gün ara ile iki kez amfoterisin B yapıldı. İlaç uygulanmadan önce, ilacın uygulanma şekli, uygulama sırasında ve daha sonra ilaca bağlı oluşabilecek komplikasyonlar açısından hasta bilgilendirildi. Uygulanan intrakameral doz, 0.1 mL'de 5 µg amfoterisin B içerecek şekilde 50 mg toz halindeki ticari preparat Fungizone (Bristol-Myers Squibb) distile su ile dilue edilerek hazırlandı. Topikal anestezi sonrası aseptik koşullarda uygulandı. Tekrarlayan enjeksiyon kararı klinik cevaba göre verildi.

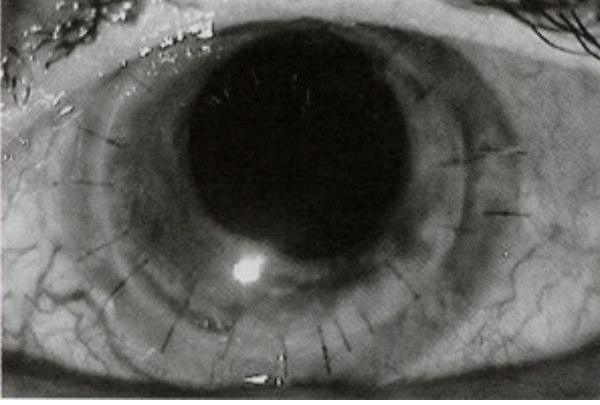
Takipler sırasında pupil alanındaki yoğun fibrinli inflamatuvar reaksiyonun ve şişen lensin ön kamarayı sığlaştırması ve göz içi basıncını yükseltmesi üzerine fakoemulsifikasyon yapıldı.

Cerrahi sırasında alınan ön kamara sıvısında *Candida tropicalis* üremesi üzerine operasyon sonrası 2 haftalık dönemde iki kez daha intrakameral amfoterisin B yapıldı. Bu tedavi altında keratoplasti sonrası 3. ay kontrolünde hastanın görmesi tashihle 0.4 seviyesinde, grefti saydam ve ön kamarası temizdi (Resim 4). Fundus muayenesi normaldi.

Sadece topikal tedavi ile takip edilen hasta 1.5 ay sonra tekrardan görmede azalma ve kızarıklık şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hastanın görmesi 0.1 seviyesindeydi. Biyomikroskopik muayenesinde korneada yaygın büyük keratik presipitatlar ve ön kamarada şiddetli reaksiyon tespit edildi (Resim 5). Alınan ön kamara sıvısında enfeksiyöz ajan üretilmemesine rağmen 2 kez intrakameral



Resim 5. Keratoplastiden 4.5 ay sonra rekürrens ile başvuran hastada grefon üzerinde görülen koyun yağı keratik presipitatlar.



Resim 6. Rekürrens tedavi edildikten sonra saydam grefon görüntüsü.

amfoterisin B yapıldı. İnfeksiyon topikal, intrakameral ve sistemik tedavi ile 3 hafta içerisinde kontrol altına alındı. Tedavi sonrası hastanın grefti saydam ve ön kamarası temizdi (Resim 6). Fundus muayenesi normaldi. Düzensiz yüksek astigmatizması bulunan hastanın görmesi tashihle 0.4 seviyesine yükseldi. Sistemik tedaviye 4 ay daha devam edildi. Daha sonra 1.5 sene takip edilen olguda bu süre içerisinde rekürrens izlenmedi.

Tartışma

Fungal endoftalmi keratoplasti sonrası %0.001 oranında görülen, greft yetmezliği ve kötü görme sonuçları ile sonuçlanabilen ciddi bir komplikasyondur.³ Göz bankalarına bildirilen ancak yayınlanmamış olan keratoplasti sonrası fungal endoftalmi olguları bulunduğundan, endoftalmi insidansı literatürde bildirilenden daha yüksektir.⁴ Keratoplasti sonrası gelişen fungal endoftalmilerin %20'sinden *Candida* (özellikle *Candida albicans*) sorumlu tutulmaktadır.³

Candida tropicalis normal insan florasına ait bir patojen olmadığından olgumuza kontamine verici doku veya postoperatif dönemde ön kamarada görülen iplik benzeri yabancı cisim ile bulaşmış olabilir. Literatürde bildirilen *Candida tropicalis* endoftalmili tek olguda, donörün boğaz kültüründe ve postmortem böbrek incelemelerinde aynı patojen üretildiğinden infeksiyonun kaynağı, verici doku olarak suçlanmıştır.⁵

Kronik sistemik hastalığı bulunan, immunsupresif tedavi alan, uzun süre kateteri bulunan hastalarda ve intravenöz ilaç bağımlılarında, mantar infeksiyonları daha sık olarak görülmektedir. Hem verici hem de alıcı hastanın seçiminde bu durumlara dikkat edilmelidir. Uzun süre ventilatöre bağlı kalan verici hastalarda da, mantar ile kontaminasyon riski artmaktadır.⁶ Bu yüzden uzun süre ventilatöre bağlı kalan veya immunsuprese vericilerde serolojik olarak candida antijeni taranabilir.

Keratoplasti sonrası endoftalmilerin %54'ünde endoftalmiye yol açan enfeksiyöz ajan verici dokudan izole edilmiştir.³ Verici doku kenarından yapılan kültürler ile endoftalmi riski olan hastaların belirlenmesi, bu hastalara erken tanı konması ve patojene yönelik tedavinin başlanması mümkündür.

Keratoplasti hastalarında %37'e varan oranlarda verici doku kültürlerinde pozitif sonuçlar bildirilmektedir.⁷ Bu yüksek orana rağmen endoftalminin nadir görülmesi, rutin olarak her verici dokudan kültür yapılması gerekli midir tartışmasına yol açmaktadır. Verici doku kültürü yapılsa bile keratoplasti sonrası endoftalmi gelişen hastaların %20'sinde üreme gösterilememektedir.³ Ayrıca infeksiyonun kaynağı verici doku dışında, hastanın kendi florası veya operasyon sırasında kontaminasyon olabilir. Pratik hayatta verici doku kenarı kültürlerinin keratoplastinin enfektif komplikasyonlarının tahmininde yetersiz olduğunu ve hastaya gereksiz mali yük getirdiğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır.⁸

Keratoplasti sonrası gelişen tüm candida endoftalmilerde verici kornea, bu olguda olduğu gibi, 4°C soğukta saklama metodu ile saklanmıştır. Soğukta saklama metodu, uygulaması kolay ve ucuz bir yöntem olmakla beraber mantar kontaminasyonun taşınmasında yüksek risk taşır.⁴ 34°C organ kültürü ortamında saklanan kornealarda fungal endoftalmi gelişmemektedir. Bu durum 34°C organ kültürü içerisinde amfoterisin B bulunmasının sonucu olabilir. Fungal endoftalmilerin kötü prognozu göz önünde bulundurulduğunda soğukta saklama solüsyonlarına anti-fungal ajanların eklenmesi düşünülebilir.

Olgumuzdaki verici doku, ölüm nedeni miyokard infarktüsü olan, bilinen bir sistemik hastalığı bulunmayan 36 yaşındaki erkek hastadan alındı. Verici hastanın ölümü aniydi ve yoğun bakımda kalma öyküsü bulunmamaktaydı. Vericiden alınan diğer korneanın nakil edildiği hastada bir patoloji gelişmediğinden, olgumuzda gelişen endoftalminin nedeni operasyon sonrası dönemde ön kamarada görülen yabancı cisim olabilir. Ayrıca alıcı hastamızda fungal endoftalmi gelişmesinde ve hastalığın tekrarlarla seyretmesinde altta yatan diabet hastalığının rolünü de gözardı etmemek gerekir.

Amfoterisin B, topikal, subkonjonktival veya intrakameral olarak fungal endoftalmi ve derin keratomikozların tedavisinde kullanılmaktadır. Topikal olarak kullanıldığında oküler penetrasyonu ve biyoyararlılığı düşüktür.⁹ Subkonjonktival amfoterisin B enjeksiyonlarda uzun süreli perioküler inflamasyon ve epitel ülserasyonu geliştiği bildirilmiştir.¹⁰ Ayrıca subkonjonktival enjeksiyonlarda aköz'e geçişin az olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.¹¹ Bu yüzden keratoplasti sonrası gelişen fungal endoftalmi ve derin keratomikozların tedavisinde intrakameral olarak kullanılmaktadır.^{12,13}

İntrakameral uygulamalarda ideal doz ve tekrarlayan enjeksiyonların zamanlaması tam olarak bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında 50 µg dozun tavşan gözlerinde iyi tolere edildiği, sadece geriye dönüşümlü iritis ve lensde bulanıklaşmaya yol açtığı gösterilmiştir.¹⁴ Klinik olarak önerilen intrakameral amfoterisin B dozu 10-30 µg/0.1-0.2 mL'dir.¹⁵ Hayvan kornea endotel hücre kültüründe yapılan bir çalışmada ise intrakameral amfoterisin B'nin dozu arttıkça sitotoksik etkisinin olduğu gösterilmiştir.¹⁶ İntravitreal uygulamada 5-10 µg/0.1 mL dozu güvenli olduğundan,¹⁷ benzer dozlar intrakameral olarak da uygulanmaktadır. Bu uygulama dozlarında kornea ve lense ait toksik etki bildirilmemiştir.^{12,13}

Hastalarda enjeksiyon sonrası ağrı ve ön kamarada reaksiyonunda artış olduğu bildirilmiştir. Bu ilaç toksisitesine bağlı olabileceği gibi parasentez sonrası enflamasyon dilate iris damarlarından artmış eksudasyona bağlı gelişebilir. Bu semptomlar,

olgumuzdaki gibi ilacı dilue etmek için distile su kullanılanlarda görülmezken, %5 dekstroz kullanılanlarda görülmesi dikkat çekicidir.¹³

İlacın ön kamarada kalma süresi bilinmediğinden, hastanın klinik cevabına göre tekrarlayan enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaktadır.^{12,13}

Sonuç olarak intrakameral Amfoterisin B uygulamasını *Candida tropicalis* endoftalminin kontrol altına alınmasında etkili bir yöntemdir. Ancak kullanılan etkili, güvenli dozun ve enjeksiyonların zamanlamasının belirlenmesinde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tedaviye rağmen hastalığın tekrarlarla seyredebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Pardos GJ, Gallagher MA. Microbial contamination of donor eyes. A retrospective study. Arch Ophthalmol 1982;100:1611-3.
2. Aiello LP, Javitt JC, Canner JK. National outcomes of penetrating keratoplasty. Risks of endophthalmitis and retinal detachment. Arch Ophthalmol 1993;111:509-13.
3. Kloess PM, Stulting RD, Waring GO 3rd, Wilson LA. Bacterial and fungal endophthalmitis after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 1993;115:309-16.
4. Merchant A, Zacks CM, Wilhelmus K, Durand M, Dohlman CH. Candidal Endophthalmitis After Keratoplasty. Cornea 2001;20:226-9.
5. Behrens-Baumann W, Ruechel R, Zimmermann O, Vogel M. Candida tropicalis endophthalmitis following penetrating keratoplasty. Br J Ophthalmol 1991;75:565.
6. Mindrup EA, Dubbel PA, Doughman DJ. Betadine decontamination of donor globes. Cornea 1993;12:324-9.
7. Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. Ophthalmology 1991; 98:639-49.
8. Everts RJ, Fowler WC, Chang DH, Reller LB. Corneal scleral rim cultures: Lack of utility and implications for clinical decision-making and infection prevention in the care of patients undergoing corneal transplantation. Cornea 2001;20:586-9.
9. Pleyer U, Grammer J, Pleyer JH, et al. Amphotericin B-bioavailability in the cornea. Studies with local administration of liposome-incorporated amphotericin B. Ophthalmologie 1995;92:469-75.
10. O'Day DM. Fungal keratitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds. Ocular infection and immunity. St. Louis: Mosby Year-Book; 1996. p.1048-61.
11. Klippenstein K, Robinson RD, Williams TE, Head WS. Qualitative evaluation of the pharmacokinetics of subconjunctival injection of antifungal agents in rabbits. Cornea 1995;12:512-6.

12. Chapman FM, Orr KE, Armitage WJ, Easty DL, Cottrell DG. *Candida glabrata* endophthalmitis following penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1998;82:712-3.
13. Kuriakose T, Kothari M., Paul P, Jacop P, Thomas R. Intracameral Amfotericin B Injection in the Management of Deep Keratomycosis. *Cornea* 2002;21:653-56.
14. Foster JBT, Almeda E, Littman ML, Some intraocular and conjunctival effects of amphotericin-B in man and in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1958;60:555-64.
15. O'Day DM. Antifungal agents. In: Leibowitz H, Waring P, eds. *Corneal disorders. Clinical diagnosis and management*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.608-10.
16. Chang CH, Lin CP, Wang HZ. Cytotoxicity of intracameral injection drugs to corneal endothelium as evaluated by corneal endothelial cell culture. *Cornea* 1995; 14:71-6.
17. Souri EN, Green WR. Intravitreal amphotericin-B toxicity. *Am J Ophthalmol* 1974;78:77-81.