



Kaposi Sarkomlu Bir Hastadaki Çoklu İlaç Direncine Sahip *Pseudomonas aeruginosa* Bakteriyel Keratitinde Kolistin Etkisi

The Utility of Colistin in Multiple Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacterial Keratitis in a Kaposi's Sarcoma Patient

Özlem Barut Selver*, Sait Eğrilmez*, Samir Hasanov*, Medine Yılmaz Dağ*, Alper Tunger**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Yetmiş bir yaşındaki erkek hasta, sağ gözünde 5 gündür devam eden görme azlığı, kızarıklık ve çapaklanma şikayeti ile başvurdu. Sol göz yıllar öncesinde evsersion cerrahisi geçirmişti. Hastanın mevcut durumu öncesinde skalp Kaposi sarkomu için kemoterapi kullanım hikayesi bulunmaktaydı. Biyomikroskopik muayenede, etrafında stromaya uzanan infiltrasyon bulunan, hipopyonla birliktelik gösteren geniş korneal ülser mevcuttu. Mikrobiyolojik inceleme sonucu etken çoklu ilaç direncine sahip *Pseudomonas aeruginosa* olarak tanımlandı. Kültür antibiyogram sonucuna göre hastaya %0,19 konsantrasyonunda topikal kolistin, saat başı damla olarak başlandı. Keratitin, rezidü korneal skar bırakarak tamamen düzeldiği izlendi. Son yıllarda, *P. aeruginosa* keratitinde giderek artan bir ilaç direnci ortaya çıkmaktadır. Dirençli ajanlara karşı yeni geliştirilen antimikrobiyellerin bulunmaması, klinisyenleri eski bir ilaç olan kolistini tedavide yeniden kullanmaya yöneltmiştir. Bu olgu sunumu ile Kaposi sarkomlu bir hastada gelişen bakteriyel keratitin tedavisinde kolistin yerini vurgulamayı istedik.

Anahtar Kelimeler: Kolistin, çoklu ilaç direncine sahip *Pseudomonas aeruginosa*, keratit

Abstract

A 71-year-old male patient presented with decreased visual acuity, redness, and discharge in his right eye for 5 days. He had undergone evisceration of his left eye several years earlier. Before presentation, he had received chemotherapeutic agents for Kaposi's sarcoma of the scalp. Slit-lamp examination revealed severe hypopyon and an extensive corneal ulcer with surrounding infiltrate, which extended to the deep stroma. Microbiological evaluation identified the causative agent to be multiple drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Based on culture and susceptibility results, the patient was started on topical colistin 0.19% instilled hourly. Complete resolution of keratitis with residual corneal scarring was observed. In recent years, there has been an increase in drug resistance in *P. aeruginosa* keratitis. The lack of new antimicrobial agents against these resistant strains has led clinicians to reconsider colistin, which is an old drug. In this report, we aimed to stress the utility of colistin in multiple drug-resistant *P. aeruginosa* bacterial keratitis in a Kaposi's sarcoma patient.

Keywords: Colistin, multiple drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, keratitis

Giriş

Mikrobiyel keratit korneal körlüğün en önemli nedenlerinden biridir.¹ Mikrobiyel keratite yol açan bakteriyel etiyolojik ajanlardan biri olan *Pseudomonas aeruginosa* ciddi klinik tablolara neden olabilir.² *P. aeruginosa*'nın neden olduğu oküler enfeksiyonlarda ilaç direnci eskiden yaygın değildi, ancak son

yıllarda *P. aeruginosa* keratitinde ilaç direncinde bir artış olduğu bildirilmiştir.^{3,4,5,6}

Kolistin (polimiksin E), temelde bakteri hücre zarı üzerine etkili ve gram-negatif basillere karşı üstün *in vitro* aktiviteye sahip eski bir polipeptit antibiyotiktir. Şu anda sistemik kullanımı olası nefrotoksisite ve nörotoksisite nedeniyle çok sınırlıdır.⁷ Kolistin sistemik yan etkilerinin görülmesinin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem Barut Selver, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 648 72 68 E-posta: ozlemburutselver@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-3333-3349

Geliş Tarihi/Received: 01.01.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.05.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

önüne geçen topikal kullanım sadece sınırlı sayıda makalede bildirilmiştir.^{8,9,10}

Bu olgu sunumunda, çoklu ilaç direncine (ÇİD) sahip *P. aeruginosa* bakteriyel keratiti görülen monoküler Kaposi sarkomu hastasının eski bir ilaç olan kolistin ile tedavi sonuçları bildirilmektedir. Amacımız, *Pseudomonas* keratitinde ilaç direnci için bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlar gibi risk faktörlerini ve hastalığın tedavisinde hedefe yönelik ilaç kullanılmasının önemini vurgulamaktır.

Olgu Sunumu

Yetmiş bir yaşında erkek hasta son 5 gündür görme keskinliğinde azalma, kızarıklık ve sağ gözde akıntı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Sol göz yıllar öncesinde evisserasyon cerrahisi (etioloji bilinmiyor) geçirmişti. Hastanın mevcut durumu öncesinde skalp Kapasi sarkomu için kemoterapi kullanım hikayesi bulunmaktaydı. Sağ gözde görme keskinliği ışık algısı düzeyindeydi. Biyomikroskopik muayenede, etrafında stromaya uzanan infiltrasyon bulunan, hipopyonla birliktelik gösteren geniş korneal ülser mevcuttu (Şekil 1).

Fundus görüntülemesi mümkün olmadı, ancak B-scan ultrason ile arka segmentin normal olduğu görüldü. Epitel kazıntı örneği kültür için laboratuvara gönderildikten sonra, ampirik antibiyoterapi (topikal antibiyotikler: saat başı vankomisin 50 mg/mL, seftazidim 50 mg/mL) başlandı. Mikrobiyolojik inceleme sonucu ekten çoklu ilaç direncine sahip *P. aeruginosa* olarak tanımlandı. Kültür antibiyogram sonucuna göre (tobramisin, netilmisin, piperasilin/tazobaktam, sefepim, imipenem, meropenem, amikasin, gentamisin, siprofloksasin ve seftazidime dirençli; kolistine duyarlı) daha önce başlanan ampirik tedavi kesildi ve hastada klinik iyileşme elde edilene dek sistemik antibiyotik verilmeden hastaya %0,19 konsantrasyonunda topikal kolistin, saat başı damla olarak başlandı. Saat başı topikal kolistin tedavisine başladıktan üç gün sonra, doz önce her 2 saatte bire, daha sonra 1. haftada her 3 saatte bire ve 10 gün sonra her 6 saatte bir azaltıldı. Topikal kolistin tedavisine, tanıdan sonra 1 ay boyunca her 6 saatte bir olacak şekilde devam edildi. Keratitin, rezidü korneal skar bırakarak 3 haftada tamamen düzeldiği izlendi (Şekil 2). Renal fonksiyon, nefrotoksisiteyi izleme amacıyla kan üre azotu ve serum kreatin düzeyleri ile topikal kolistin tedavisine başlamadan önce ve başladıktan sonra haftalık olarak değerlendirildi. Oküler tolerans ve toksisite için, topikal kolistin tedavisinden önce var olan konjonktival hiperemi gibi bulgular ile yanma ve batma gibi belirtilerdeki kademeli azalma güvenlik göstergesi olarak kabul edildi ve tedavi sırasında ilk başta günlük ve daha sonra haftalık olarak değerlendirildi.

Hastanede kalış süresi boyunca onkoloji ve plastik cerrahi bölümlerine danışıldı ve bu konsültasyonlar doğrultusunda ek kemoterapötik veya immünomodülatör ajan başlanmadı.

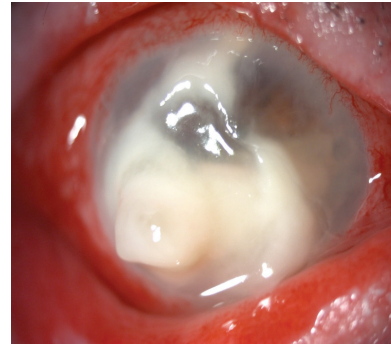
Penetran keratoplasti belirtilerin ortaya çıkmasından 5 ay sonra yapıldı. Postoperatif 3. günde yapılan izlemde kornea ödeminde azalma gözlemlendi (Şekil 3) ve düzeltilmiş en iyi

görme keskinliği (DEİGK) 20/400 düzeyindeydi. DEİGK izlem boyunca (6 ay) enfeksiyon tekrarı olmadan stabil kaldı.

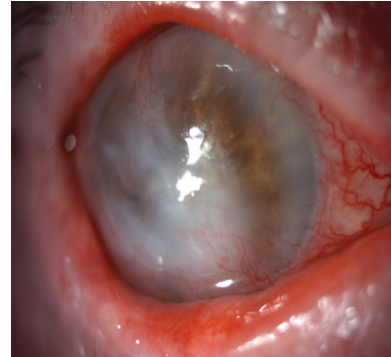
Tartışma

P. aeruginosa'ya karşı etkili antimikrobiyel sınıflar, aminoglikozitler, anti-psödomonal/karbapenemler/sefalosporinler/florokinolonlar/penisilin+ β laktamaz inhibitörleri, monobaktamlar, fosfonik asitler ve polimiksinlerdir. ÇİD *P. aeruginosa*, en az üç antimikrobiyel kategorisinde bir veya daha fazla ajana duyarlı olmama olarak tanımlanmaktadır.¹¹

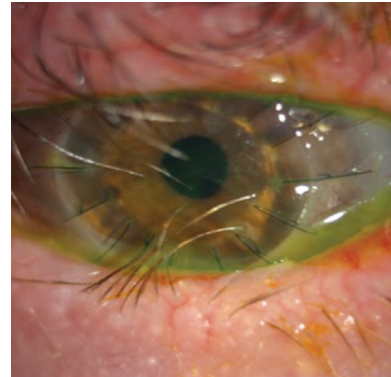
Son yıllarda *P. aeruginosa* keratitinde ilaç direncinde bir artış olduğu bildirilmiştir.¹² İlaça dirençli *P. aeruginosa* keratitin tedavisi uygun ilaç bulunmaması nedeniyle güçtür.



Şekil 1. Etrafında stromaya uzanan infiltrasyon bulunan, hipopyonla birliktelik gösteren geniş korneal ülser



Şekil 2. Rezidü korneal skarlarla tamamen iyileşen keratit



Şekil 3. Saydam kornea grefti

Bu nedenle, klinisyenler eski bir ilaç olan kolistinı yeniden değerlendirmektedir.¹³

Kolistin 1949'te¹⁴ bulundu ve parenteral formu 1960'larda yoğun olarak kullanıldı. Daha sonra, 1980'lerin başında nefrotoksisiteye neden olduğu için ilacın kullanımı yavaş yavaş terk edildi.^{15,16,17,18} Çeşitli gram-negatif basillere karşı mükemmel etkinliği nedeniyle kolistin son yıllarda kolistin ÇİD gram-negatif bakterileri ile meydana gelen enfeksiyon sayısının artmasına bağlı olarak sistemik enfeksiyonların tedavisinde yeniden ele alınmıştır.^{19,20}

Literatür araştırmamıza göre, kolistinın topikal kullanımının bildirildiği sadece sınırlı sayıda yayımlanmış makale bulunmaktadır.^{8,9,10}

Bizim olgumuzda antibiyogram sonuçları izolatin kolistin hariç tüm antibiyotiklere dirençli olduğunu gösterdi. Bu nedenle, kolistinı topikal bir tedavi olarak uygulamayı tercih ettik. Antibiyotik duyarlılık testlerine dayanarak, bu *P. aeruginosa* suşu, yukarıda tarif edildiği gibi en az üç antimikrobiyel kategorideki en az bir maddeye duyarlı olmaması nedeniyle ÇİD olarak kabul edildi. Literatüre uygun olarak topikal kullanım için %0,19'luk ilaç konsantrasyonu tercih edildi.^{8,21}

Ayrıca, çoğu hastada mikrobiyel keratite yatkınlığa neden olan oküler (kontakt lens kullanımı, topikal kortikosteroidler, oküler yüzey bozukluğu) ve/veya sistemik risk faktörleri (lösemi, Stevens Johnson sendromu, diyabetes mellitus) vardır.^{22,23,24} Bu olguda, hastanın Kaposi sarkomu öyküsü, sistemik immün sistemi baskılayarak mikrobiyel keratiti kolaylaştıran önemli bir risk faktörü kabul edildi. Bildiğimiz kadarıyla bu olgu sunumu, Kaposi sarkomu olan ve topikal kolistin ile tedavi edilen ilk *P. aeruginosa* keratitidir.

Özetle, bu olgudan yola çıkarak ÇİD *P. aeruginosa* keratitinin tedavisinde topikal %0,19 kolistin kullanımının nefrotoksisite veya oküler yan etkilere neden olmayan etkili bir tedavi alternatifi olduğu sonucuna vardık. Topikal ilaç uygulaması, keratit tedavisinin ilk ve en iyi yöntemi olduğundan, eski ve unutulmuş fakat halen önemli derecede etkili bir ajan olan kolistin, ÇİD gram-negatif bakteriyel keratit tedavisinde kullanılabilecek güvenli bir alternatiftir. Topikal kolistinın etkinliğini doğrulamak için geniş hasta sayısı ve kontrol gruplarını içeren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Sait Eğrilmez, Özlem Barut Selver, Medine Yılmaz Dağ, Samir Hasanov, Alper Tunger, **Konsept:** Sait Eğrilmez, Özlem Barut Selver, **Dizayn:** Sait Eğrilmez, Özlem Barut Selver, **Veri Toplama veya İşleme:** Sait Eğrilmez, Özlem Barut Selver, **Medine Yılmaz Dağ, Samir Hasanov, Alper Tunger, Analiz veya Yorumlama:** Sait Eğrilmez, Özlem Barut Selver, **Alper Tunger, Literatür Arama:** Sait Eğrilmez, Özlem Barut Selver, **Medine Yılmaz Dağ, Samir Hasanov, Alper Tunger, Yazan:** Sait Eğrilmez, Özlem Barut Selver, **Alper Tunger.**

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. Bull World Health Organ. 2001;79:214-221.
- Sy A, Srinivasan M, Mascarenhas J, Lalitha P, Rajaraman R, Ravindran M, Oldenburg CE, Ray KJ, Glidden D, Zegans ME, McLeod SD, Lietman TM, Acharya NR. Pseudomonas aeruginosa keratitis: outcomes and response to corticosteroid treatment. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:267-272.
- Ly CN, Pham JN, Badenoch PR, Bell SM, Hawkins G, Rafferty DL, McClellan KA. Bacteria commonly isolated from keratitis specimens retain susceptibility to fluoroquinolones and gentamicin plus cephalothin. Clin Experiment Ophthalmol. 2006;34:44-50.
- Jhanji V, Sharma N, Satpathy G, Titiyal J. Fourth-generation fluoroquinolone resistant bacterial keratitis. J Cataract Ref Surg. 2007;33:1488-1489.
- Park SH, Lim JA, Choi JS, Kim KA, Joo CK. The resistance patterns of normal ocular bacterial flora to 4 fluoroquinolone anti-biotics. Cornea. 2009;28:68-72.
- Oldenburg CE, Lalitha P, Srinivasan M, Rajaraman R, Ravindran M, Mascarenhas J, Borkar DS, Ray KJ, Zegans ME, McLeod SD, Porco TC, Lietman TM, Acharya NR. Emerging moxifloxacin resistance in Pseudomonas aeruginosa keratitis isolates in South India. Ophthalmic Epidemiol. 2013;20:155-158.
- Ortwine JK, Kaye KS, Li J, Pogue JM. Colistin: understanding and applying recent pharmacokinetic advances. Pharmacotherapy. 2015;35:11-16.
- Jain R, Murthy SI, Motukupally SR. Clinical outcomes of corneal graft infections caused by multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa. Cornea. 2014;33:22-26.
- Chatterjee S, Agrawal D. Multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa keratitis and its effective treatment with topical colistimethate. Indian J Ophthalmol. 2016;64:153-157.
- Fernandes M, Vira D, Medikonda R, Kumar N. Extensively and pan-drug resistant Pseudomonas aeruginosa keratitis: clinical features, risk factors, and outcome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254:315-322.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Inf. 2012;18:268-281.
- Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, Van Laethem Y, Jacobs F, Lebecque P, Malfroot A, Tulkens PM, Van Bambeke F. Pseudomonas aeruginosa: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. Clin Microbiol Infect. 2007;13:560-578.
- Nation RL, Li J. Colistin in the 21st Century. Curr Opin Infect Dis. 2009;22:535-543.
- Koyama Y, Kurosawa A, Tsuchiya A, K. Takakura. A new antibiotic "colistin" produced by spore-forming soil bacteria. J Antibiot (Tokyo). 1950;3:457-458.
- Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium. J Antimicrob Chemother. 1997;39:255-260.
- Horton J, Pankey GA. Polymyxin B, colistin, and sodium colistimethate. Med Clin North Am. 1982;66:135-142.
- Ryan KJ, Schainuck LI, Hickman RO, Striker GE. Colistimethate toxicity. Report of a fatal case in a previously healthy child. JAMA 1969;207:2099-2101.
- Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. Thorax. 1997;52:987-993.
- Reina R, Estenssoro E, Sáenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, Martins G, Das Neves A, Santander O, Ramos C. Safety and efficacy of colistin in

- Acinetobacter and Pseudomonas infections: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2005;31:1058-1065.
20. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. Clin Microbiol Infect. 2005;11:115-121.
21. Jain R, Murthy SI, Motukupally SR, Jain M. Use of topical colistin in multiple drug-resistant Pseudomonas aeruginosa bacterial keratitis. Cornea. 2014;33:923-927.
22. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol. 2003;87:834-838.
23. Bharati JM, Ramakrishnan R, Meenakshi R, Shivakumar C, Raj DL. Analysis of the risk factors predisposing to fungal, bacterial, and Acanthamoeba keratitis in south India. Indian J Med Res. 2009;130:749-757.
24. Stapleton F, Carnt N. Contact lens-related microbial keratitis: how have epidemiology and genetics helped us with pathogenesis and prophylaxis. Eye. 2012;26:185-193.