

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİKROBİYAL KERATİTLİ HASTALARDA  
EPİDEMİYOLOJİK, LABORATUVAR VE KLİNİK  
SONUÇLAR**

**UZMANLIK TEZİ**  
Dr. Müzeyyen UYAR GÖĞÜŞ

**İZMİR-2013**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİKROBİYAL KERATİTLİ HASTALARDA  
EPİDEMİYOLOJİK, LABORATUVAR VE KLİNİK  
SONUÇLAR**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Müzeyyen UYAR GÖĞÜŞ

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. İsmet DURAK

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve cerrahi eğitimimde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanlarımız Sayın Prof. Dr. Mehmet H.ERGİN, Prof. Dr. Ali Osman SAATCİ, Prof. Dr. F. Hakan ÖNER, değerli hocalarım, Prof. Dr. Süleyman KAYNAK, Prof. Dr. Ahmet MADEN, Prof. Dr. İsmet DURAK, Prof. Dr. Üzeyir GÜNENÇ, Prof. Dr. A. Tülin BERK, Prof. Dr. Meltem Söylev BAJİN, Prof. Dr. Zeynep ÖZBEK, Prof. Dr. Nilüfer KOÇAK, Doç. Dr. Aylin YAMAN, Doç. Dr. Gül ARIKAN, Öğr. Gör. Uzm. Dr. A.Taylan ÖZTÜRK ve Uzm. Dr. Mahmut KAYA'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, tezimin ve eğitimimin her aşamasında benden bilgi, deneyim ve sabrını esirgemeyen, yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. İsmet DURAK'a ayrıca teşekkür ederim.

Ayrıca başta Prof. Dr. Zeynep GÜLAY olmak üzere tüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu dönemde uyum içinde çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma, klinik hemşire, sekreter ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan annem ve babama sevgi ve saygılarımı sunarım. Her zaman yanımda olan sevgili eşim Halil Emre GÖĞÜŞ'e sonsuz teşekkürler.

**Dr. Müzeyyen UYAR GÖĞÜŞ**

**İzmir, 2013**

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>II</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>III</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>IV</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	<b>3</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>5</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>7</b>
2.1 Kornea Anatomisi .....	7
2.2 Kornea Enfeksiyonlarında Direnç Mekanizmalar .....	9
2.3 Kornea Yara İyileşmesi .....	10
2.4 Kornea Hastalıklarında Klinik Değerlendirme .....	12
2.5 Kornea Enfeksiyonları (Keratitler) .....	13
2.5.1 Bakteriyel Keratitler .....	17
2.5.1.1 Bakteriyel Keratitlerin Patogenezi .....	17
2.5.1.2. Bakteriyel Keratitlerin Klinik Özellikleri .....	18
2.5.1.3. Bakteriyel Keratitlerde Tanı .....	20
2.5.1.4 Bakteriyel keratitlerde Tedavi .....	23
2.5.2 Fungal Keratitler .....	29
2.5.2.1 Fungal Keratitlerde Patogenez .....	29
2.5.2.2 Fungal Keratitlerde Klinik Özellikler .....	29
2.5.2.3 Fungal Keratitlerde Tanı .....	31
2.5.2.4 Fungal keratitlerde Tedavi .....	32
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>38</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>43</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>58</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	<b>72</b>

## KISALTMALAR

**D:** Diyoptri

**HGF:** Hepatosit büyüme faktörü

**KGF:** Keratosit büyüme faktörü

**EGF:** Epitel büyüme faktörü

**FGF:** Fibroblast büyüme faktörü

**LASİK:** Laser in situ keratomileusis

**PRK:** Fotorefraktif keratektomi

**AMT:** Amnion membran transplantasyonu

**DM:** Diyabetis Mellitus

**PZR:** Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

**KL:** Kontakt lens

**PPK:** Penetran keratoplasti

**PAS:** Periodic-Asid-Schiff

**E/K:** Erkek/kadın

**DEİGK:** Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği

**PP:** Persepsiyon projeksiyon

**EL:** El hareketi

**MPS:** Metreden parmak sayma

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> .....	<b>18</b>
<b>Tablo 2:</b> .....	<b>22</b>
<b>Tablo 3:</b> .....	<b>22</b>
<b>Tablo 4:</b> .....	<b>30</b>
<b>Tablo 5:</b> .....	<b>44</b>
<b>Tablo 6:</b> .....	<b>46</b>
<b>Tablo 7:</b> .....	<b>50</b>
<b>Tablo 8:</b> .....	<b>51</b>
<b>Tablo 9:</b> .....	<b>52</b>
<b>Tablo10:</b> .....	<b>53</b>
<b>Tablo 11:</b> .....	<b>55</b>
<b>Tablo 12:</b> .....	<b>57</b>
<b>Tablo13:</b> .....	<b>61</b>
<b>Tablo14:</b> .....	<b>69</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: .....	43
Şekil 2: .....	43
Şekil 3: .....	44
Şekil 4: .....	45
Şekil 5: .....	45
Şekil 6: .....	46
Şekil 7: .....	47
Şekil 8: .....	47
Şekil 9: .....	48
Şekil10: .....	48
Şekil11: .....	48
Şekil 12: .....	49
Şekil 13: .....	49
Şekil 14: .....	50
Şekil 15: .....	52
Şekil 16: .....	55
Şekil 17: .....	60

## ÖZET

**Amaç:** Kliniğimize başvuran mikrobiyal keratitli hastaları epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik sonuçlar açısından inceleyip bölgemizdeki etken mikroorganizmaları ve antibiyogram duyarlılıklarını değerlendirmek.

**Materyal ve metod:** Mayıs 2005-Haziran 2013 tarihleri arasında mikrobiyal keratit nedeniyle kliniğimize başvuran 96 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 87'sinden direk bakı ve kültür için korneal kazıntı örneği alındı. Takip sırasında hastaların yaşı, cinsiyeti, risk faktörleri, tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri, direk bakı ve kültür sonuçları, ek cerrahi gereksinimleri kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 47,7(5-95), erkek/kadın oranı 5/3 idi. Kornea kazıntı örneği alınan hastaların %31'de direk bakıda patojen görüldü. Gram boyası ile yapılan direk bakının duyarlılığı %42,3, seçiciliği %85,7 olarak bulundu. Kültürde üreme saptanan hasta sayısı 52(%59,8)'idi. Üreyen patojenlerin 24(%46,2)'ünü Gram pozitif bakteriler, 16(%30,8)'sını Gram negatif bakteriler,12(%23)'sini mantarlar oluşturuyordu. En sık izole edilen mikroorganizma S epidermidis idi. Altmış beş (%67,7) hastada korneal ülserle predispozisyon olabilecek bir neden vardı. Bunlar arasında %43,1 ile kontakt lens kullanımı en sık nedeni oluşturuyordu. Kontakt lens kullanan hastalarda en sık izole edilen mikroorganizma ise P aeuroginosa idi. Diğer risk faktörleri; geçirilmiş cerrahi(%23.1), organik travma(%15.4), mekanik travma(%13.8), kapak patolojisi(%4.6) idi. Hastaların şikayetlerinin başlaması ile kliniğimize başvuru zamanı arasındaki süre, 57 hastada 1 hafta, 11 hastada 2 hafta, 7 hastada 3 hafta, 12 hastada 4 hafta, 9 hastada ise 2 aya kadar uzanıyordu. Hastaların tedavi öncesi ortalama düzeltilmiş en iyi görme keskinliği(DEİGK) 2 logmar, tedavi sonrası ortalama DEİGK 1,5 logmar olarak bulundu(p<0.001). Uygulanan ampirik antibakteriyel tedavi ile hastaların %77'sinde iyileşme sağlandı. Tedaviye yanıt alınamayan 22 hastanın 18'inde kültürde üreme oldu. Kültür sonucuna göre tedavi değişikliği yapılan hastaların 6'sında tedaviye yanıt alındı ve toplamda hastaların % 83,3'ünde iyileşme sağlandı. Medikal tedaviye yanıtı olmayan 16 hastaya ek cerrahi tedavi uygulandı. Ek cerrahi gerektiren hastaların % 53,8'ini mantar keratitli hastalar, %27'sini bakteriyel keratitli hastalar oluşturdu.



**Sonuç:** Tedavi ile morbiditesi azaltılabilen bir hastalık olan keratitin erken tanı ve tedavisi prognoz açısından çok önemlidir. Güvenilir ve hızlı laboratuvarla çalışma şansı olmayan hekimler için hastanın kliniğine uygun, bölgesel risk faktörleri ve o bölgede en sık saptanan patojenler göz önüne alınarak iyi seçilmiş ajanlarla uygulanacak ampirik tedavi ile başarı sağlanabilir. Kültür-antibiogram ve direkt mikroskopik bakı ise tedaviye yanıt alınamayan olgularda ciddi destek sağlamaktadır.

## İNGİLİZCE ÖZET

**Purpose:** To describe the epidemiological, laboratory and clinical outcomes of microbial keratitis in our clinic besides to evaluating the organisms in our region and their in vitro antibiotic susceptibility.

**Methods:** A total of 96 patients with microbial keratitis were analysed between May 2005 and June 2013. In 87 patients corneal scrapings were taken for diagnostic stains and culture. Data collected from medical records were age, sex, risk factors, preoperative and postoperative visual acuity, stained smears and culture results, requirements for surgery.

**Results:** The mean age of patients was 47, 7 (5-95) years and male to female ratio was 5/3. Stained smears were positive in 31% of eyes. Gram stain sensitivity and specificity was 42,3% and 85,7% respectively. Positive culture was obtained in 52 (59, 8%) scrapings; 24(46, 2%) were Gram-positive bacteria, 16(30, 8%) were Gram-negative bacteria, 12(23%) were fungi. The most common bacterial species isolated were *S epidermidis*. Sixty-five (67, 7%) patients had predisposing factors. Contact lens wear was the major risk factor in 28 eyes (43, 1%). *P aeruginosa* was the most common causative organism in contact lens wearers. Other risk factors were previous surgery (23, 1%), organic trauma (15, 4%), mechanical trauma (13,8%) and lid pathology(4,6%). Time interval between initial symptoms and the first visit in our clinic was 1 week for 57 patients, 2 weeks for 11 patients, 3 weeks for 7 patients, 4 weeks for 12 patients and 1-2 months for 9 patients. Mean best corrected visual acuity (BCVA) was 2,0 logMAR before treatment and 1,5 logMAR after treatment which was found statistically significant ( $p<0.001$ ). Recovery was achieved in 77% of patients with empirical therapy. Culture was positive in 18 of 22 patients who did not respond to empirical treatment. Six of 22 patients who were switched to different medication responded well. Among all patients we found good recovery in %83, three additional surgical treatments were performed in 16 patients, who were refractory to medical therapy. Most of the patients who required surgery were those with fungal keratitis (53, 8 %).

**Conclusions:** Early diagnosis and timely management of keratitis is crucial for favorable prognosis. If there is no chance of collaboration with a rapid and reliable laboratory, successful management can still be achieved by choosing the appropriate empirical therapy after taking the risk factors and the most common local pathogens into consideration. In patients with no or limited response to treatment, direct microscopic examination and culture or even biopsy may provide useful information.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mikrobiyal keratit, korneanın epitel ve stroma tabakasında infiltrasyonla karakterize bir enfeksiyondur. Normal flora bakterileri başta olmak üzere bakteri, mantar ve protozoa kaynaklı oluşabilmektedir.

Mikrobiyal keratit gelişmekte olan ülkelerde tek taraflı körlüğün en sık nedenidir(1). Keratit, etkin ve hızlı tedavi ile morbiditesi azaltılabilen bir hastalıktır. Bu nedenle mikrobiyal keratitlerin epidemiyolojisi, tanı ve tedavisinin iyi anlaşılması önem taşımaktadır.

Normal şartlarda gözde, enfeksiyon oluşumuna karşı birtakım savunma mekanizmaları vardır. Göz kapağının mekanik ve fizyolojik özellikleri, gözyaşının immünolojik işlevi, normal flora elemanlarının varlığı ve kornea epitelinin bütünlüğü, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı bariyer oluşturur(2-3). Tüm bu savunma mekanizmalarına rağmen çok az sayıda bakteri, kornea epiteline penetre olarak keratite neden olabilir(2). Aslında keratit olgularının çoğunda altta yatan neden, bariyer sistemini bozan travma, kontakt lens kullanımı ve geçirilmiş oküler cerrahi gibi risk faktörleridir. Gelişmiş ülkelerde kontakt lens kullanımı en önemli risk faktörü olarak saptanmakta iken; kırsal bölgelerde ve gelişmekte olan ülkelerde oküler travma birinci sıradaki risk faktörüdür(4-8).

Keratite neden olan patojen farklı coğrafik bölge ve iklimsel özelliklere göre değişmektedir(9). Etkin mikroorganizma, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında hatta gelişmiş ülkelerde kırsal ve kentsel bölgeler arasında farklılık göstermektedir(10). Fungal ajanlar, Hindistan'da keratitlerin % 51,9'una neden olurken, ABD'de % 8'ini oluşturmaktadır(5,11). ABD'de ülke içinde dahi fungal keratit oranları farklılık göstermektedir; New York'ta %1,2, Florida'da %20 oranında görüldüğü bildirilmiştir(12,13). Brezilya'da ise keratitli hastalardan alınan kültürlerde %40 bakteri, %5,3 mantar, %3,6 oranında akantamoeba üremiştir(14). Ülkemizde yapılan bir çalışmada %36,2 oranında kültürde üreme saptanmış olup bunların %77,7'si bakteri, %22,3'ü fungal kaynaklı bulunmuştur. Tüm pozitif kültürler arasında S. epidermidis(%26,6) en sık izole edilen patojen olarak saptanmıştır( 15).

Ülkelerin değişik bölgelerindeki, patojen mikroorganizmaların belirlenmesi tedavi stratejisini geliştirmede çok önemli yere sahiptir. Hızlı ve etkin tedavi başlanmadığı takdirde keratit olgularının morbiditesi ağır olmaktadır. Keratit nedeniyle başvuran olgularda başlangıçta enfeksiyon yüzeysel iken etkin ampirik tedavi başlanmadığında hızla ilerleyerek stromada yıkım oluşturur ve korneada perforasyona hatta gözün kaybına neden olabilir. Bu nedenle ampirik tedavide antibiyotik seçimi önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda keratit olgularının kornea kültürlerinde %48-62 oranında patojen mikroorganizma üretilmiştir. Bu oranının düşük olmasının nedeni, hastaların çoğunun daha önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlanmıştır(14,16-19).

Bu çalışmada, üçüncü basamak sağlık merkezi olan kliniğimizde, mikrobiyal keratit tanısı alan hastaların epidemiyolojik özelliklerini, klinik bulgularını, direk bakı, kültür ve diğer laboratuvar sonuçlarını inceleyip, bölgemizdeki etken mikroorganizmaları ve antibiyogram duyarlılıklarını değerlendirerek ampirik tedavi protokolünü gözden geçirmeyi amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kornea Anatomisi

Kornea, göz küresinin ön kısmında yer alır ve gözün 1/6'sını oluşturmaktadır. Saydam, avasküler bir tabakadır. Ön yüzeyin kırma gücü +48,8 Diyoptri (D), arka yüzeyin kırma gücü -5,8 D olmak üzere toplam kırıcılık gücü ortalama +43 D olan konveks bir yüzeye sahiptir. Refraktif indeksi 1.376'dır. Optik görevinin yanında dış ortama karşı koruyuculuk görevi de vardır. Kornea kalınlığı merkezde ortalama 520 µm, periferde 650 µm'dur. Erişkinde horizontal çapı 12,6 mm, vertikal çapı 11,7 mm, ön eğrilik yarıçapı 7,8 mm ve arka eğrilik yarıçapı 6,8 mm'dir(20). Kornea, 5. kraniyal sinirin (N. Trigemini) oftalmik dalından (V1) gelen uzun arka siliyer sinirler ile inerve olmaktadır. Sinir lifleri korneaya ulaştıkları noktadan itibaren miyelin kılıflarını kaybederler. Ön kısma giden sinirler, epitel bazal membran seviyesinde sonlanır ve subepitelyal pleksusu oluşturur(21).

Kornea anatomik olarak 5 tabakadan oluşur;

- 1- Epitel tabakası (30-50 mikron)
- 2- Bowman tabakası (8-14 mikron)
- 3- Stroma (400-700 mikron)
- 4- Descemet membranı (3-12 mikron)
- 5- Endotel tabakası (4-6 mikron)

#### 2.1.1. Epitel Tabaka:

Kornea epiteli, keratinize olmayan çok katlı yassı epitelden oluşur ve kornea kalınlığının %10'unu oluşturur. Toplam 50 mikron kalınlığında olup 4-7 sıra hücre tabakasından meydana gelir. Epitel hücreleri çevresindeki diğer hücrelere desmozomlarla, altlarındaki bazal membrana hemidesmosomlarla bağlanır.

Epitel, yüzeyinde gözyaşı tabakasının dağıldığı saydam bir tabakadır. Su, elektrolit ve ilaçların difüzyonuna karşı, ayrıca yabancı cisim ve mikroorganizmalara karşı bariyer oluşturur. Rejenerasyon yeteneği vardır. Limbusta bulunan kök hücreler epitelin yenilenmesine yardımcı olurlar. Epitel hücre hasarı iyileştiğinde, hasar yerinde skar dokusu oluşmaz.

Epitel üç tip hücre içerir(22);

a. *Bazal kolumnar hücreler*: Tek tabaka halinde epitel kalınlığının %50'sini oluşturur.

b. *Kanat hücreler*: İki-üç kat halinde uzanan *poligonal* hücrelerdir.

c. *Yüzeyel hücreler*: İki-üç sıra halinde dizilmiş uzun ve ince yapılı hücrelerdir. Mikroorganizmaların, suyun ve elektrolitlerin korneaya girmesini engeller. Üst sıradaki hücrelerin yüzey alanı mikropilika ve mikrovilluslarla artmıştır, bu da müsinin yapışmasını artırır.

*Bazal membran*: Epitelin bazal hücreleri tarafından salgılanır. İki önemli fonksiyonu; epitel organizasyonu için çatı oluşturmak ve epiteli stromadan ayırmak için sınır oluşturmaktır. Epitel bazal membranında laminin, integrin, kalinin, tip IV ve tip VII kollajen bulunur. Bu glikoproteinler epitel hücrelerinin migrasyonu ve adezyonunda rol oynamaktadır (23,24)

### **2.1.2. Bowman tabakası:**

Bowman, asellüler yapıda, epitel ile stroma arasında bulunan 8–14 µm kalınlığında bir tabakadır(25). Kısa kollajen fibrillerden oluşur ve travmaya karşı dirençlidir. Mikroorganizma ve tümör hücrelerinin korneaya invazyonuna karşı bariyer oluşturur. Çoğalma yeteneği yoktur. Hasara uğradığında yenilenemez, hasar yerinde görme bozukluğuna neden olabilen opasite (skar dokusu) gelişir.

### **2.1.3. Stroma:**

Kornea kalınlığının %90'nını oluşturur, 500 µm kalınlığındadır(25). Stroma, Bowman ve Descemet membranı arasında, korneanın iskeletini oluşturur. Yaklaşık % 78'i sudur. Keratositler, kollajen lifler ve ekstraselüler matriksten oluşur. Kollajen lifler kornea yüzeyine paralel ve düzenli şekilde sıralanarak korneanın yapısını korur ve saydam olmasını sağlar. Keratositler yaralanmalarda fibroblastlara dönüşerek yara onarımını sağlar, bu nedenle travma ve enfeksiyon stromada ödem ve skar dokusuna neden olur.

### **2.1.4. Descemet membranı:**

Stroma ile endotel arasındadır, limbusta sonlanarak iridokorneal açıda Schwalbe çizgisini oluşturur. Kafes tarzında dizilmiş ince kollajen liflerden oluşur.

Travma sonrasında rejenere olabilir. 10 µm kalınlığındadır(25). Endotelin bazal membranını oluşturur.

#### **2.1.5. Endotel tabakası:**

Tek sıralı hegzagonal (altıgen şeklinde) hücrelerden oluşur. Endotel, suyu stromadan uzaklaştıran Na/K ATPaz ve Na/HCO<sub>3</sub> aktif iyon pompaları ile korneanın saydamlığını muhafaza etmektedir. Doğumda yaklaşık 3000-4000 hücre/mm<sup>2</sup>'dir. Endotel hücrelerinin rejenere olma özelliği olmadığı için yaşla hücre sayısında azalma, büyüklüğünde artma olur. Erişkinlerde 2500-3000 hücre/mm<sup>2</sup>'dir(20). Aközle direkt temas halindedir. Korneanın beslenmesini sağlar. Cerrahi travmaya bağlı endotel kaybı olduğunda, çoğalamayan endotel hücreleri kendilerini genişleterek kayıp olan yeri doldururlar(26).

### **2.2 Kornea Enfeksiyonlarında Direnç Mekanizmaları**

Mikrobiyal keratit, oküler yüzeyin savunma mekanizmalarının bozulması sonucunda oluşmaktadır(27). Bu doğal savunma mekanizmaları; göz kapağı, gözyaşı tabakası, kornea epiteli ve oküler floradan oluşmaktadır.

Göz kapağı ve ekleri, mekanik bariyer oluşturmasının yanı sıra oküler yüzeye zararlı olan dış irritanlara ve ekzojen mikroorganizmalara karşı fizyolojik bariyer oluşturmaktadır. Göz kırpma hareketi, gözyaşını yüzeye dağıtarak organizmaların yıkanmasını sağlar. Göz kapağında, travma ya da diğer sebeplerle kapanma kusuru geliştiğinde ya da göz kırpma hareketinin dakikadaki sayısının azaldığı yaşlı, düşkün kişilerde veya Bell refleksinin yetersiz olduğu şuru kapalı hastalarda korneanın açık kalması mikrobiyal keratit için risk faktörü olmaktadır.

Bazal gözyaşı üretimi normal şartlarda dakikada 1-2 µl iken, irritasyon varlığında artar ve her 15 saniyede 1-2 µl'ye çıkar. Gözyaşının komponentleri olan sekretuar immünglobulinler, komplemanlar, lizozim, laktoferrin, betalizin ve seruloplazmin gibi değişik enzimler antibakteriyel etkilidir(28). Gözyaşının artması ve içindeki komponentler ek koruyucu etki sağlamaktadır(29). Gözyaşını oluşturan komponentlerde, gözyaşı volümünde ve drenaj sisteminde oluşan anormallikler, oküler yüzeyi riske atan ana nedenlerdendir.



Önemli bir savunma mekanizması da intakt kornea epitelidir. Epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlar, mikroorganizmaların korneaya girmesine engelleyen bir bariyerdir. Sadece bazı bakteriler, örneğin *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus aegyptius* ve *Listeria monocytogenes* sağlam epitelten penetre olabilir. Sağlam kornea epiteli, enfeksiyonlara karşı çok dirençlidir. Kontakt lens kullanımı, oküler travma ve cerrahi gibi epitel bütünlüğünü bozan etkenler, mikroorganizma geçişine izin vererek keratite yol açabilir.

Ayrıca konjonktiva florası da ekzojen organizmaların çoğalmasını önlemeye yardımcı olmaktadır. Uygunsuz topikal antibiyotik kullanımlarında normal floranın koruyucu etkisi yok olmakta, özellikle korneal hastalık ve travma oluştuğunda fırsatçı enfeksiyon gelişmesine uygun ortam sağlamaktadır.

### **2.3 Kornea Yara İyileşmesi**

Dokunun yaralanmaya cevabı; yaralanmanın türü, derecesi ve yaralanan dokunun özelliklerine bağlıdır. Sadece epiteli ilgilendiren yaralanmalar dışında çoğu kornea hasarı doku rejenerasyonu değil, doku tamiri ile iyileşir. Yani iyileşmiş doku, hasarlanmamış kornea dokusuna histolojik ve fizyolojik olarak benzemez ve hiçbir zaman onun saydamlığına ve gerilim kuvvetine erişemez. Yaralanma genellikle hücre ölümü(apoptoz) ile sonuçlanır ve komşu sağlam hücre cevabının başlaması için gerekli sinyaller ancak hücre ölümü ile oluşur.

Yalnız epiteli ilgilendiren yaralanmalar, limbal kök hücre havuzunda mitoz(bölünme), göç ve farklılaşma ile iyileşir. Ebato, Thoft ve Friend, korneoskleral limbusun epitel yenilenmesi için olası hücre kaynağını oluşturduğunu öne sürmüşler, limbal korneal hücrelerin en yüksek mitoz hızı ve en kısa ikiye katlanma zamanına sahip olduğunu göstermişlerdir(30).

Hasarlı epitel hücrelerinin gözyaşına veya dolaşıma karışmasıyla ortaya çıkan sinyaller çevre intakt epitel hücrelerine gönderilir. Hepatosit büyüme faktörü (HGF), keratosit büyüme faktörü (KGF) ve epitel büyüme faktörü(EGF) gibi sitokinler epitel iyileşmesi ve morfolojisini etkiler(29). Belirli bir latent faz sonunda bazal hücreler arasındaki hemidesmozomlar kaybolur ve bazal hücreler uzayarak abrazyon alanına yalancı ayaklarla ilerlerler. Bu mekanizmanın nasıl oluştuğu anlaşılamamıştır. Hücre

uzantılarının epitelyal hücre göçünü sağladığı düşünülmektedir. Fakat süreç hücre mitozundan bağımsızdır. Göç eden epitel mikropilika, glikokaliks gibi bazı özelliklerini kaybeder. Göç, kontakt inhibisyon olana kadar sürer. Göç bittikten ve defekt kapandıktan sonra epitel normal kalınlığını kazanır ve glikokaliks, mikrovillus ve bazal bağlantılar tekrar oluşur. Epitelin bazal bağlantı komplekslerinin tam olarak eski kuvvetine dönmesi haftalar sürer(yaklaşık 6 hafta). Yaralanma nedeni ne olursa olsun tüm abrazyonların reepitelizasyon süreci aynı kapanma paterni gösterirler.

Bowman membranı, tıpkı Descemet membranı gibi başlıca tip IV kollajenden oluşur ve yenilenemez.

Stromada, normalde minimal mitotik aktiviteye sahip olan keratositler, yaralanma sonrasında aktive olur. Keratosit aktivasyonunun ve yaralanan yere göçünün kısmen EGF ve fibroblast büyüme faktörü(FGF) uyarısı ile olduğu düşünülmektedir(32). Keratosit göçü ancak yüzeysel epitel kapandıktan sonra başlar. Aktif keratositler tip I kollajen üretir, ancak çapı değişken olan yeni kollajen lifler ışığı iyi geçiremez ve korneanın saydamlığı bozulur(33). Yara iyileşmesinin geç döneminde stromal keratositler, miyofibroblast veya fibromyoblastlara dönüşür. Bu dönüşüm yara kontraksiyonunun nedenidir. Skar dokusundaki hiperselülarite kalıcıdır ve bu nedenle doku normal gerilim kuvvetinin en fazla %70'ini kazanabilir.

Hasarlanan kornea sinirleri aylar-yıllar içinde hasarlanmış periferik sinirlerden rejenere olur. Kornea hassasiyeti yaralanma öncesi durumuna geri dönemeyebilir.

Endotel hücrelerinin ise ancak uygun mitojenik ve bağlanma faktörlerinin varlığında mitozla çoğalabildiği gösterilmiştir. Genellikle endotel defekti komşu sağlıklı endotel hücrelerinin incelik, fibronektin matriks üzerinde yayılması ile kapanır. Defekt kapandıktan sonra Descemet membranı ile örtülür(34).

Korneada yara iyileşme cevabı; epitel hücreleri, stromal keratositler, kornea sinirleri, lakrimal bezler, göz yaşı tabakası ve immün sistem hücreleri arasındaki sitokin aracılı etkileşimi kapsayan karmaşık bir döngüdür.

## 2.4 Kornea Hastalıklarında Klinik Değerlendirme

Kornea hastalıklarının değerlendirilmesinde çeşitli muayene yöntemleri kullanılır. Keratitli hastaları değerlendirmede kullanılanlar; biyomikroskopi, esteziometri, korneanın boyanarak muayenesi ve konfokal mikroskopi gibi muayene yöntemleridir.

**1. Biyomikroskopik muayene;** Kornea muayenesinde kullanılan başlıca cihazdır. Kornea ve ön segmente ait diğer yapıların binoküler olarak incelenmesini sağlar. Üç ana yöntem ile korneanın tüm katları değerlendirilebilir.

a. Direkt aydınlatma: Diffüz ışıkla direkt aydınlatma ile korneadaki büyük lezyonları değerlendirmede, ışığı daraltarak ve korneaya oblik olarak yönlendirerek kornea lezyonlarının horizontal boyutunu ve derinliğini saptamada kullanılır.

b. Skleral aydınlatma: Işık daraltılarak lateral olarak limbusta yönlendirilir, mikroskop ise santrale odaklanır. Bu yöntemde ışık korneanın içinden boydan boya geçer, diğer limbustan çıkar. Eğer ışık herhangi bir opasite nedeniyle engellenirse bu lezyon iyi bir şekilde aydınlanır.

c. Retroilluminasyon (Arkadan aydınlatma): İristen yansıyan ışığın korneanın arkasını aydınlatmasından yararlanır.

**2. Esteziometri:** Kornea duyarlılığını değerlendirmede yararlanır. Korneal lezyonlarda korneal duyu azalması eşlik eder.

**3. Tanısal boya solusyonları ile korneanın boyanarak muayenesi:** Kornea yüzeyindeki defektler *fluoresceine*(*floresin*) ve *rose bengal* solusyonu ile görülebilir. Bu boyalar epitel tarafından emilmez.

a. **Rose Bengal** (Bengal pembesi); (% 1'lik solusyon, rose bengal emdirilmiş strip) Konjonktiva ve korneanın canlılığını yitirmiş hücrelerini (ölü veya nekroze epitel hücrelerini) ve mäsini boyar.

b. **Floresceine** ; (% 2'lik solusyon steril kağıt stripler); Korneayı boyayan ve epitel yüzeyinin her türlü düzensizliğini belirginleştiren özel bir boyadır. Kobalt mavisi filtre ile aydınlatma flöresans etkisini artırır. Normal kornea *uniform* bir boya filmi ile kaplanır. Eğer kornea yüzeyi anormal ise, etkilenen alanda aşırı miktarda boya birikir.

Epitelyal keratitte ülserin santralindeki epitel defekti *floresein* ile boyanırken, periferdeki enfekte hücreler *rose bengal* ile boyanır.

**4. Konfokal Mikroskopi:** İn vivo olarak tüm kornea katları, keratosit, epitel ve endotel hücrelerinin yapıları değerlendirilebilir. Konfokal mikroskopi ile enfeksiyöz kristalin keratopati, fungal keratit ve amibik keratit tespit edilebilir.

## 2.5 Kornea Enfeksiyonları (Keratitler)

Keratit, korneanın iltihaplanmasıdır.

### a. Enfeksiyöz Keratit

Bakteriyel keratit

Viral keratit

Fungal keratit

Paraziter keratit

### b. İntersitisiyel keratit

### c. Non-enfeksiyöz keratit

*Exposure* (açık kalmaya bağlı) keratit

Nöroparalitik keratit

### 2.5.1 Enfeksiyöz Keratit:

Mikrobiyal keratit, korneanın epitel ve stroma tabakasında infiltrasyonla karakterize bir enfeksiyondur. Normal flora bakterileri başta olmak üzere bakteri, mantar ve protozoa kaynaklı oluşabilmektedir.

Mikrobiyal keratitin erken belirti ve bulguları kızarıklık, sulanma, ağrı, ışığa hassasiyet, sekresyon, görmeye azalma ve korneada beyaz infiltrasyondur. Bazı bulguların, mikrobiyal keratitin bazı etkenleri için özgül olduğu belirtilmiştir. Örneğin, stafilokok kaynaklı keratitte epitel defektle birlikte iyi sınırlı, oval, gri-beyaz stromal infiltrasyon görülürken, psödomonas kaynaklı keratitte yoğun ön kamara reaksiyonun eşlik ettiği, hızlı ilerleyen, çevresinde gri buzlu cam görünümünün olduğu ülser görülür.

Tek taraflı körlüğün en sık nedenlerinden olan keratit, etkin ve hızlı tedavi ile morbiditesi azaltılabilen bir hastalıktır. Bu nedenle mikrobiyal keratitlerin epidemiyolojisi, tanı ve tedavisinin iyi anlaşılması önem taşımaktadır.

### **Cinsiyet**

Mikrobiyal keratit hem kadınlarda hem de erkeklerde görülür. Erkeklerde daha sık gibi görülmesinin(35-37) nedeni, dış ortamda çalışırken göze gelen travmaların risk faktörü oluşturmasıdır(35).

### **Yaş**

Mikrobiyal keratitte yaş, etiyolojik ajan, risk faktörleri ve tedaviye yanıt üzerinde etkili olabilir. Hastaların, çocuk ( $\leq 16$  yaş), yaşlı ( $\geq 65$  yaş) ve kontrol grubu(17-64 yaş) olmak üzere yaşa göre üç gruba ayrıldıkları bir çalışmada, fungal keratitin çocuk yaş grubunda daha az görüldüğü saptanmıştır(36).

Avustralya'da, kontakt lens kullanımının risk faktörü olarak saptandığı bireylerin (ortalama yaş 30), diğer risk faktörlerini taşıyanlara göre (ortalama yaş 40-47) anlamlı ölçüde daha genç olduğu gözlenmiştir(35).

### **Meslek**

Bazı meslekler, bazı keratit etiyolojileri için zemin hazırlamaktadır. Örneğin, zirai işler; Tayvan'da soğan toplayıcılarında fungal keratitin sık görüldüğü bildirilmiştir(38).

### **Çevresel faktörler**

Filamentöz fungal keratit prevalansının, tropikal bölgelere doğru gidildikçe arttığı saptanmış ve bunun rüzgar, ısı ve yağışların etkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür(39). Tanımlanmış yaş gruplarında dahi, enfeksiyona neden olan organizmalar bölgesel çeşitlilik gösterir. Avustralya'da, 15-64 yaşları arasındaki hastalardan alınan kornea kazıntılarında, %60 olguda hiçbir organizma (*Acanthamoeba* dahil) gösterilemezken, %31'inde Gram pozitif bakteriler (özellikle koagülaz negatif stafilokoklar), %5'inde Gram negatif bakteriler ve %3.2'sinde filamentöz mantarlar gösterilmiştir(35). Buna karşılık Hindistan'da, aynı yaş grubundaki hastaların %35'inde mikroorganizma saptanmamışken, %32,7'sinde

filamentöz mantarlar, %25'inde bakteriler (daha çok S pnömonia ve P aeruginosa) ve bir hastada da Acanthamoeba izole edilmiştir(36).

### **Mikrobiyal Keratit İçin Risk Faktörleri**

- Travma,
- Kontakt lens kullanımı,
- Kornea yüzey hastalığı (atopik veya vernal keratokonjunktivit, blefarit..)
- Geçirilmiş göz cerrahisi,
- İmmunolojik yetersizlik ve sistemik hastalıklar (diabetes mellitus),
- Topikal kortikosteroid kullanımı (12,35-44)
- Gözdeki diğer kusurlar (lagoftalmos).

Mikrobiyal keratitli hastaların %10'unda herhangi bir risk faktörü saptanmayabilir (35).

### **Travma**

Travma, kornea epitelini hasara uğratabilir. Epitel hasarlanınca, stroma ve korneanın daha derin katları bakteri, mantar ve Acanthamoeba'ya bağlı ikincil enfeksiyonlara açık hale gelir. Bir olgu-kontrol çalışmasında, fungal keratit olgularının %35'inde, bakteriyel keratit hastalarının %52'sinde göze travma öyküsünün bulunduğu bildirilmiştir(45).

### **Kontakt Lens Kullanımı**

Kontakt lens kullanımı, gelişmiş ülkelerde bakteriyel keratit için(35, 40, 46), gelişmekte olan ülkelerde Acanthamoeba keratiti için(43,47) başta gelen risk faktörlerinden biridir.

Sert - gaz geçirgen, yumuşak, tek kullanımlık ve kozmetik lensler dahil tüm kontakt lens tiplerinde mikrobiyal keratit gelişebilmektedir(48-50). Keratit insidansının, uzun süre kullanılabilen lenslerde, tek kullanımlık lenslere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir(46). Kontakt lens kullanıcılarında, kontakt lens kullanım süresince ortalama mikrobiyal keratit gelişme olasılığı %1,5'dir.

Kontakt lense bağlı enfeksiyöz keratitin başlıca etkenleri P aeruginosa ve Acanthamoeba'dır(42,43). Bakteriler kontakt lens materyaline yapışabilir(51) ve lens

kabındaki nemli alanda yaşayabilirler(52). Uzun süre kullanılan kontakt lensler, yüzey proteinleri ve musin birikintileri nedeniyle bakteri adezyonu için uygun ortam sağlamaktadır(53-55).

Kontakt lens kullanılırken, hijyene dikkat edilmemesi, lenslerin gece boyunca gözde kalması, sigara kullanılması ve rahatsızlık duyulmasına rağmen lens kullanımının sürdürülmesi, en önemli risk faktörleridir. Lenslerin musluk suyunda yıkanması, özellikle *Acanthamoeba* enfeksiyonu için zemin hazırlayıcı olabilir(40, 42, 43, 56).

Kontakt lens kullanıma bağlı mikrobiyal keratit gelişen hastaların bir kısmından da mantarlar sorumludur(57-59). Mantar, yumuşak kontakt lens matriksinde çoğalabilir(60,61). Wilhemus ve ark. Kozmetik kontakt lens kullananların %4'ünde, terapötik lens kullananların %27'sinde fungal keratit geliştiğini bildirmiştir(62).

### **Kornea Yüzey Hastalıkları**

Oküler yüzey hastalıkları da keratit gelişimi için predispozan faktördür. Skatrisyel pemfigoid, Steven-Johnson sendromu, atopik keratokonjonktivit ve vitamin A eksikliği gibi oküler yüzey hastalıkları, oküler yüzey epitelinde skuamoz metaplazi ve gözyaşı film tabakasında düzensizliğe neden olmaktadır(63). Ayrıca epitelyal glikokaliks tabakasındaki ayrılma, oküler yüzeyin bozulmasına yol açarak bakteri adezyonunu kolaylaştırır ve keratite sebep olur(64). Oküler yüzey hastalıklarında bakteriyel keratite neden olan etkenler genellikle stafilokoklar ve streptokoklardır(65).

Ancak farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda izole edilen organizmalar farklı olabilir. Örneğin, sekiz yıl süresince, 3. basamak kornea referans merkezinde yapılan bir çalışmada, fungal keratit gelişimine predispozan yaratan faktörler içerisinde kronik oküler yüzey hastalığı % 41,7 ile ilk sırayı almıştır(66).

### **Geçirilmiş Göz Cerrahisi**

Laser in situ keratomileusis (LASİK) ve fotorefraktif keratektomi (PRK) gibi refraktif cerrahi tekniklerinin yaygınlaşması ile kornea cerrahisi, mikrobiyal keratit için risk faktörü olmuştur. Korneal enfeksiyon, cerrahiden kısa süre sonra veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir(67-69). Gözyaşı tabakasındaki düzensizlik, tekrarlayan

epitel erozyonu ve kornea duyarlılığında azalma enfeksiyon gelişmesi için uygun ortam oluşturmaktadır. Post-LASİK mikrobiyal keratitte en sık saptanan etken, nontüberküloz mikobakteriler (NTM), özellikle *Mycobacterium chelonae*'dir(67-69). Refraktif keratotomi sonrasında keratit görülme oranı %0.01-0.05'dir(70,71).

Mikrobiyal keratit, keratoplasti sonrasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir(72,73). Retrospektif yapılan bir derlemede, kornea nakli sonrasında bakteriyel keratit görülme insidansı %2-5 bulunmuştur(74,75). Keratoplasti sonrasında keratit gelişmesine neden olan risk faktörleri; uzun süreli yumuşak kontakt lens kullanımı, sütüre bağlı problemler, kronik epitel defekti, sık topikal kortikosteroid kullanımı ve beraberinde kuru göz sendromunun olmasıdır(76-80).

### **İmmünolojik Yetersizlik ve Sistemik Hastalıklar**

İmmünolojik yetersizlik ve diabetis mellitus fungal keratit için risk oluşturur(81). Fungal keratitli olguların %6,4'ünde diyabet saptanmıştır(82). Diyabetik hastalarda keratit daha ağır seyretmekte; erken tanı ve tedaviye rağmen, hastalık hızla ilerleyerek penetran keratoplasti gerekebilmektedir(83,84).

### **Topikal Steroid Kullanımı**

Kortikosteroidlerin oftalmolojide yaygın olarak kullanılmasıyla toplumda mikrobiyal keratit görülme sıklığı artmıştır. Topikal steroid kullanımı, fungal keratiti arttıran önemli bir risk faktörüdür. Mikrobiyal keratit gelişen hastalarda %30 oranında topikal steroid kullanım öyküsü bildirilmiştir(44,85).

#### **2.5.1.1 Bakteriyel Keratitlerin Patogenezi**

**a)Bakteriyel adezyon;** Keratite neden olan patojen, kornea yüzeyindeki hasarlı kısma yapışarak göz kırpma hareketinin ve gözyaşı film tabakasının temizleme mekanizmalarından kurtulmaktadır. Bakteri hasarlanan korneal epitel kenarına, bazal membrana veya hasarlanan stroma kenarına tutunabilir(86). Mikroorganizma özellikle hasarlanmış epitelin glikokaliks tabakasına bağlanmaktadır. Mikrobiyal adezyon, bakteriyel adhesinler ile oküler yüzeydeki glikoprotein reseptörleri arasında olmaktadır(87,88).



**b) Bakteriyel invazyon;** Epitel yüzeyinden bakteri invazyonunda, bakteri hücre yüzey proteinleri (invasin ve integrin) ile epitel hücre yüzey proteinleri arasındaki etkileşim önemli rol oynar. Antibiyotik kullanılmadığında bakteri sürekli invaze olmakta ve korneal stromada çoğalmaktadır. İçerdiği endotoksin ise stroma içine yayılarak inflamatuvar yanıtı tetiklemektedir(89).

**c)Korneal inflamasyon;** Bakteri invazyonuyla çeşitli çözünebilir mediatörler salınır; bunlar immünglobulinler, fibrinolitik sistem ve kompleman komponentleri, vazoaaktif aminler, eikozanoidler, nöropeptidler ve sitokinlerdir. Bu mediatörler inflamatuvar hücreleri indükleyerek korneal inflamasyon ve doku hasarına neden olur.

### 2.5.1.2. Bakteriyel Keratitlerin Klinik Özellikleri

Bakteriyel keratite birçok mikroorganizma neden olmaktadır. ABD'de yaygın görülen organizmalar Staphylococcus ve Pseudomonas (Tablo-1)(90) iken çoğu gelişmekte olan ülkede Streptococcus türleri sık görülmektedir(91,92).

Organizma sınıfı	Yaygın izole edilenler	Oranları(%)
<b>Gram pozitif</b>		<b>50 – 90</b>
Gram pozitif kok	Staphylococcus aureus Koagülaz negatif stafilokoklar Streptococcus pneumoniae Streptococcus viridans	11-30 5-40 5-25 1-15
Gram pozitif basil	Corynebacterium türleri Propionibacterium türleri Mycobacterium türleri	1-5 1-5 1-2
<b>Gram negatif</b>		<b>10 – 50</b>
Gram negatif basil	Pseudomonas aeruginosa Serratia marcescens Proteus mirabilis Enterik Gram negatif basil	5 - 45 1- 8 1- 5 1-10
Gram negatif kokobasil	Haemophilus influenzae Moraxella türleri	1-6 1-5
Gram negatif kok	Neisseria türleri	1

**Tablo 1:** ABD'de yaygın görülen bakteriyel keratit ajanları (American Academy of Ophthalmology / 2000)

Stafilokoklar, göz çevresinde ve konjonktivada bulunan fırsatçı patojenlerdir. Büllöz keratopati, herpetik keratit ve inatçı epitelyal defektlerin bulunduğu hasarlı kornealarda keratit etkenidir. Çoğu zaman epitelyal defektle birlikte iyi sınırlı, oval ya

da yuvarlak, gri-beyaz renkte stromal infiltrasyon vardır. *S aureus*, *S epidermidis*'ten daha şiddetli infiltrasyona ve nekroza neden olur. Abse, hipopyon ve endotelial plak görülebilir.

Streptokoklar; *S pnömonia*, travmaya takiben enfeksiyon oluşturabilir ve hasar yerinde başlayan infiltrasyon hızla yayılır. Derin stromal abse, fibrin birikimi, plak oluşumu, ciddi ön segment reaksiyonu, hipopyon ve iris sineşilerine yol açabilir. Yetersiz tedavi edilen keratit, perforasyona ilerleyebilir. *S pyogenes* enfeksiyonu daha az sıklıkla görülür ancak benzer şekilde ciddi bulgularla seyreder. *S viridans* ise enfeksiyöz kristalin keratopatide olduğu gibi daha sessiz bir şekilde seyreder.

İnfeksiyöz kristalin keratopati, korneal stroma boyunca iğne benzeri opasitelerle karakterize özel bir inflamasyon tipidir. En çok korneal greftlerde görülür, bunun yanında insizyonel keratotomi, kontakt lens kullanımı, kimyasal yanıklar ve topikal anestetiklerin kötüye kullanımı ile de oluşabilir. Çoğu kristalin keratopatiden *S viridans* sorumlu iken, neden olan diğer organizmalar *S pnömonia*, *Hemophilus aphrophilus*, *Peptostreptococcus*, *P aureginosa* ve *Candida*, *Alternaria* gibi mantar türleridir.

*B cereus*'un neden olduğu keratit, toprak kontaminasyonu olan penetran bir travmadan sonraki 24 saat içinde başlar. Kemozis, belirgin kapak ödemi ve propitozis görülür. Çoğu zaman diffüz mikrokistik ödeme takip eden yuvarlak bir stromal abse gelişir. Virulansı yüksektir ve birkaç saat içinde korneal perforasyona neden olabilir.

*Corinebacterium*, *Listeria*, *Clostridium* ve *Propionibacterium acnes* de daha nadir olmakla birlikte keratit etkenleri arasındadır.

Filamentöz bakterilerden *Aktinomyces'in* neden olduğu keratitlerde ülser yatağı, kuru ve nekrotik görünümde ve sarı demarkasyon oluşu ile çevrilidir. Ülserler yavaş ilerler fakat sonunda nekroz, desmatosel oluşumu ve perforasyona ilerleyebilir. *Nocardia* enfeksiyonları, özellikle toprakla kontamine olmuş travmayı takip eder. Ülser yüzeyseldir, düzensiz gri-beyaz infiltratlar vardır. Çoğu zaman filamentöz görünümdeki kenarları ve satellit lezyonlarıyla fungal enfeksiyonlara benzeyebilir.

N gonore, yenidoğanda görülen oftalmia neonatorumda ve erişkinde uzamış konjonktivit sonrasında keratite yol açabilir. Keratit çoğu zaman periferik yerleşimlidir, halka şeklinde ülserle karakterizedir, perforasyona ve endoftalmiye ilerleyebilir.

P aeruginosa, kontakt lense bağlı keratitlerde en sık izole edilen Gram negatif basildir. Yetersiz klorlanmış havuzları, banyo küvetlerini ve oftalmik solüsyon şişelerini kontamine edebilir. Hasarlı epitele tutunarak hızla stromaya invaze olur. Gerektiği gibi tedavi edilmezse ilerleyerek tüm korneayı tutabilir. Halka şeklinde ülser ve primer ülserin periferindeki korneal epitelde gri, buzlu cam görünümü gelişir. Ülser incelerek desmatosel ve perforasyona ilerleyebilir. Belirgin ön kamara reaksiyonu ve hipopyon çoğu kez eşlik eder.

Escherichi, Klebsiella ve Proteus, kontakt lens kullananlarda görülen keratitlerle ilişkilidir. Keratit kliniği Pseudomonas enfeksiyonları ile benzerlik gösterir.

Nontüberküloz mycobacteriumlardan, en sık oküler hastalık yapanlar M fortuitum ve M chelonae'dir. Dezenfektanlarda üreyebilirler ve çevrede serbest olarak bulunurlar. Bu tür organizmalarla oluşan keratit en sık travma ve cerrahi sonrasında gelişir. Penetran keratoplasti ve lamellar refraktif cerrahi ile ilişkili olabilir. Bu korneal ülserler ağrısızdır ve yavaş ilerler(2-8 hafta); bu nedenle mikotik kültürlerle karışabilir. Ülserin tabanındaki ışınal uzanım gösteren çok sayıda infiltrasyon, 'çatlamış ön cam' görünümündedir. Enfeksiyon ilerledikçe uydu lezyonlar, immün halka ve endotelyal plak oluşumu gelişebilir.

### **2.5.1.3. Bakteriyel Keratitlerde Tanı**

Enfeksiyöz keratitlerin olası tanısı ayrıntılı anamnez ve oftalmolojik muayene ile belirlenebilir. Öyküde; hızlı ilerleyen kızarıklık, ağrı, ışığa hassasiyet, görmede azalma belirgindir. Genellikle klinik bulgular keratite neden olan mikroorganizmayı belirlemede yeterli olmaz ama ayrıntılı bir anamnez bazen bize yardımcı olabilir. Örneğin kontakt lens kullanan genç bir hastada, hızlı ilerleyen stromal nekroz ve ön kamara reaksiyonu saptandığında akla ilk gelen etken Pseudomonas aeruginosa'dır. Geçirilmiş oküler cerrahi, travma, oküler yüzey hastalığı, sistemik hastalıklar gibi risk faktörleri ve kullandığı ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır.

Oftalmolojik muayenede görme keskinliği, göz çevresi (göz kapakları, kirpiklerin yapısı, nazolakrimal sistem) muayenesi ve biomikroskopik muayene ayrıntılı bir şekilde yapılmalıdır. Biomikroskopik muayenede kapak kenarı, gözyaşı film tabakası, konjonktivadaki değişiklikler ve özellikle kornea ayrıntılı olarak incelenmelidir. Korneadaki lezyonun, lokalizasyonu, boyutu, derinliği, infiltrate alanın sınırındaki bulgular(süpürasyon, nekroz), ülserin rengi ve ön kamara reaksiyonu değerlendirilmelidir.

Yapılan tüm muayenelere rağmen patojenin kesin tanısı, korneal kazıntı örneklerinden yapılan direk bakı ve kültür sonuçlarıyla konur. Mikrobiyal kültür ile etken organizma ve o organizmanın antibiyotik duyarlılığı tanımlanır(19).

Antibakteriyel tedavi, kültür sonucunun çıkması beklenmeden şüphelenilen organizmaya göre ampirik olarak başlanır ve olguların çoğunda kültür sonucuna gerek kalmadan keratit tedavi edilebilmektedir(16,93). Kültür sonucu, keratit odağı geniş, derin stromaya kadar yayılan, ampirik tedaviye yanıt vermeyen veya klinik olarak mantar veya amip keratitinden şüphelenilen hastalar için çok önemlidir. Ayrıca ilaç toksisitesini azaltmak için gereksiz ilaç kullanımını önlemekte yararlıdır. Bakteriyel keratitlerde hipopiyon genelde sterilidir, yapılacak olan işlem intraoküler yayılıma neden olacağından aköz ve vitreusdan örnek alınmamalıdır.

Etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi, ampirik olarak başlanmış olan tedavinin tekrar değerlendirilmesinde ve tedavinin başarısız olduğu durumlarda değişiklik yapılmasında yol gösterici olur.

Korneal ülserden kazıma yaparken, materyal lezyonun en aktif bölgesinden alınmalıdır. Göze topikal anestezi (proparacaine hydrochloride %0.5) damlatılır ve örnek, biomikroskop eşliğinde steril kimura spatül, 15 numara bıçak veya steril bistüri yardımıyla ülser kenarından kazıma yöntemiyle alınır.

Boyama işleminde hücre ve organizma morfolojilerinin daha iyi görülmesi için lam %95'lik metanol ile fikse edilir. En sık uygulanan boyalar Gram ve Giemsa boyalarıdır(tablo 2). Gram boyası bakteri ve maya göstermede yararlıdır, Gram boyasının mikroorganizma tanımlama duyarlılığı %55-79'dur(16). Giemsa boyası ise

inflamatuar hücre tiplerini, intrastoplazmik inklüzyonları, bakteri ve mantarı ayırt etmekte kullanılır.

Kullanılan Boyalar	İzole Edilen Organizmalar
Gram boyası	Bakteri (Gram + /- ), mantar, akantamoeba
Giemsa boyası	Bakteri, mantar, klamidya, akantamoeba
Asit fast boyası	Mikobakteri, nokardia
Akridin orange boyası	Bakteri, mantar, akantamoeba( floresans mik.)
Kalkoflor beyaz	Mantar, akantamoeba( floresans mikroskopla)

**Tablo 2:** Keratitlerde kullanılan boyalar (American Academy of Ophthalmology / 2000)

En sık kullanılan kültür ortamları tablo 3'de görülmektedir. Agar plaklara çok sayıda "C" şeklinde ekim yapılır, çünkü kültürde üreyen organizmanın suçlu patojen olup olmadığının tespiti zordur. C çizgisinin dışındaki üreme kontaminasyonu gösterir. Bakteriyel kültürün negatif olduğu veya akantamoeba keratitinden şüphelenilen hastalarda kontakt lens, lens kutusu ve lens solüsyonundan da ekim yapılmalıdır.

Kültür Besiyerleri	İzole Edilen Organizmalar
Kanlı agar	Aerobik, fakültatif, anaerobik bakteri (P aeruginosa, S aureus, S epidermidis, S pneumonia)
Çikolata agar	Aerobik, fakültatif, anaerobik bakteriler (H influenzae, N gonore, Bartonella türleri)
Thioglikolat besiyeri	Aerobik, anaerobik bakteriler
Anaerobik kanlı agar	P acnes, peptostreptokok
Lowenstein-Jensen agar	Mikobakteri türleri, Nokardia türleri
Middlebrook agar	Mikobakteri türleri

**Tablo 3:** Bakteriyel keratitde kültür besiyerleri ( American Academy of Ophthalmology)

Kültürde üreme oranı daha yüksek olduğundan kazıntı örnekleri, mümkünse hasta başında kültür besiyerine ekilmelidir. Mümkün değilse taşıma besiyerleri kullanılmalıdır. Üreme olmadığını söylemek için aerop ve anaerobik kültürler için 48 saat, mantarlar için 4 hafta beklemek gerekir.

Enfeksiyon antimikrobiyal tedaviye rağmen iyileşmiyorsa, organizmanın kimliği hakkında şüphe varsa veya korneal kazıma ile suçlu organizma gösterilememişse tekrar kültür için örnek almak ya da korneal biyopsi yapmak gerekir(94).

Korneal stromal biyopsiye, kültür ile etken gösterilemediğinde ya da protozoa, mikobakteri ve mikotik organizmaların tespiti için gerek duyulur. Uyumlu hastalarda topikal anestezi uygulandıktan sonra biomikroskop eşliğinde ya da ameliyathanede örnek alınır. Korneal biyopside 2-3 mm'lik yuvarlak trepan ya da bıçak kullanılır. Alınan doku ülserin tabanını ve aktif kenarını içermelidir. Lezyonun yerleşimine göre periferde ise eksizyonel, santralde ve geniş ise insizyonel biyopsi yapılmalıdır. Eğer infeksiyöz kristalin kerotapati gibi sadece stromanın içinde hapsolmuş bir infiltrasyon varsa, lamellar keratektomi uygulanır. Biyopsi ile alınan doku bölünerek, bir kısmı mikroskopik inceleme için patolojiye gönderilir, bir kısmı da mikrobiyal kültür için doğrudan besiyerlerine ekilir.

#### **2.5.1.4 Bakteriyel keratitlerde Tedavi**

Mikrobiyal keratit, hızlı ilerleyebileceğinden acil olarak kabul edilmelidir.

Genel yaklaşım:

- Hasta hastaneye yatırılarak takip edilmelidir (özellikle korneanın santralini tutmuş, hızlı ilerleme öyküsü olan, virulan bakteri kliniği gösteren, evde yeterli tedavi yapma olasılığı az olan hastalarda). Parasentral keratiti olan, yavaş gelişim gösteren, hastalığı ile ilgili tedaviyi aksatmayacağı düşünülen hastalarda ayaktan günlük poliklinik takibi yapılabilir.
- Kontakt lens kullanımı varsa sonlandırılmalıdır.
- Korneasında incelleme olan hastalarda perforasyon riski nedeniyle plastik göz koruyucu (eye shield) takılmalıdır.
- Korneal direk bakı ve kültür için örnek aldıktan sonra sonuçlarını beklemeden anamnez ve klinik muayeneye göre geniş spektrumlu ampirik tedavi başlanmalıdır.

**Antibiyotik tedavisi:**

Keratitte tedavi, bakterinin çoğalmasını engellemeye, inflamasyonun yıkıcı hasarını ve ağrıyı azaltmaya, korneanın iyileşmesini kolaylaştırmaya yönelik olmalıdır.

Başlangıçta uygulanan tedavinin etkinliği, keratitin prognozunu belirlediği için ampirik tedaviye geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlanmalıdır(95). Çelişkili olmasına rağmen, tedavide değişiklik açısından Gram boyama sonuçlarına güvenilmemelidir. Çünkü bu sonuçlar; birden fazla mikroorganizma varsa veya hiç mikroorganizma saptanmamışsa veya bakan kişi deneyimli değilse kültür sonucu ile uyumlu olmayabilir(96).

Topikal uygulama ile kornea ve ön kamarada hızlı şekilde, yüksek düzeyde ilaç konsantrasyonu sağlanabilmektedir; bu nedenle tercih edilen tedavi yöntemi topikal uygulamadır. Damlaların sık uygulanmasıyla ilacın kornea konsantrasyonunda belirgin artış sağlanabilir. Antibiyotikler topikal olarak damla, pomat ve jel şeklinde kullanılabilir. Antibiyotik tedavisinin süresini ve uygulama sıklığını standardize etmek zordur. Ciddi keratitlerde tedaviye ilk 24-48 saatte, gündüz-gece 30 dakika aralıklarla uygulama ile başlanır, daha sonra klinik yanıt, yan etkilere ve tedavinin indüklediği komplikasyonlara göre uygulama şekli ve dozu azaltılabilir. İlacı kesmede net bir logaritma yoktur, tamamen iyileştiğinde tedavi sonlandırılır. Uzun süre topikal ilaç kullanımı epitel toksisitesi yaparak korneal iyileşmeyi geçiktirebilir.

Antibiyotik tedavisi tekli ya da ikili ilaç kombinasyonu ile yapılabilir:

Tekli tedavide, IV. kuşak florokinolonlar (moksifloksasin ve gatifloksasin) hem geniş spektrumlu olmaları hem de kombine fortifiye(güçlendirilmiş) tedavilere göre toksisite oranının daha az olması nedeniyle ampirik tedavide ilk seçenek olarak kullanılabilir. Florokinolonlar, bakterinin DNA sentezinde gerekli olan DNA giraz ve topoisomeras IV enzimini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir.

Direnç gelişimi saptanmadan önce tekli tedavide ikinci kuşak florokinolonlar (siprofloksasin, oflofloksasin) kullanılmaktaydı. Çift-kör yapılan bir klinik çalışmada, yaygın görülen oküler patojenlere karşı ikinci kuşak florokinolonlar ile fortifiye antibiyotiklerin etkileri karşılaştırıldığında fark olmadığı görülmüştür(97-99). Bunun

yanında yapılan diğer çalışmalarda 2. kuşak florokinolonlara karşı direnç gelişimi saptanmıştır ve bu oran giderek artmaktadır (özellikle Gram pozitif keratitlerde). Sao Paulo'da yapılan 15 yıllık bir çalışmada S aureus etkeninde siprofloksasine %20,9, ofloksasine %18.9 oranında direnç geliştiği saptanmıştır(100). Florida'da yapılan bir çalışmada florokinolonlara karşı S aureus etkeninin direnç oranı 1990 yılında %11 iken, 1998'de %28 oranında bulunmuştur(101). Hindistan'da, Garg ve arkadaşları 1991-1998 yılları arasında P aeruginosa etkeninde siprofloksasine karşı direnç gelişme oranını %15,4 olarak saptamıştır(102). Gözlenen bu direnç artışına dayanarak florokinolon tekli tedavisi büyük bir dikkatle ve tedaviye yanıt izlenerek yapılmalıdır. Florokinolon monoterapisi yapılan hastalar; dirençli Gram pozitif mikroorganizmalarla enfekte olma riski en az olan (örn; kontakt lensle ilişkili ) ve hızlı ilerleme ile görmeyi etkileme riski düşük olanlarla(küçük boyutta; minimal infiltrasyon olanlarla) sınırlandırılmalıdır.

Florokinolonların yan etkisi azdır. Fortifiye antibiyotiklerle (%13,4) karşılaştırıldığında florokinolonlarda (%5,7) ilaç kullanımına bağlı oküler rahatsızlık oranı daha düşüktür(103).

Dördüncü kuşak florokinolon olan moksifloksasin ve gatifloksasinin, bakterisidal etkiye neden olan DNA giraz ve topoisomerez IV enzimlerine, C8-methoksi grup bağlanarak etkinliği artırılmıştır ve 2.-3. kuşak florokinolonlara direnç geliştiren organizmaların büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Gram pozitif(S epidermidis, S aureus, S pnömonia) ve Gram negatif bakterilere(P aeruginosa, H influenza, Moraxelle, Enterobakter) karşı etkileri daha iyidir. Ayrıca bazı atipik bakterilere (tüberküloz olmayan mikobakteriler, Mikoplazma, Lejyonella, Klamidya türleri, anaerop Propionibakterium acnes) karşı etkileri mükemmeldir. Yapılan bir çalışmada 4. kuşak florokinolonların, 2. kuşak florokinolonlara göre kornea ve aköz penetrasyonun daha iyi olduğu saptanmıştır(104).

İkili antibiyotik tedavisi, sıklıkla parenteral formda bulunan antibiyotiklerden fortifiye(güçlendirilmiş) damla hazırlanması ve birlikte uygulanması ile olur. Antibiyotikleri fortifiye şekilde hazırlamada iki amaç vardır; daha fazla antibiyotik seçeneğinin olması ve korneal stromada ilaç konsantrasyonunu arttırmaktır. Özellikle



geniş çaplı, stromal infiltrasyonu olan ve ön kamarada yoğun inflamasyonun eşlik ettiği ciddi keratitlerde tercih edilir.

Aminoglikozidler, bakterilerin protein sentezini inhibe ederek aerobik ve fakültatif Gram negatif basillere karşı bakterisidal etki gösterir. Enfeksiyöz keratit tedavisinde en sık kullanılanlar amikasin, gentamisin, netilmisin ve tobramisin'dir. Bu antibiyotikler Gram negatifleri mükemmel kapsadığı gibi stafilokok ve bazı streptokoklara da etkilidir, ancak pnömokokları etkilemezler. Hepsi epitelyal yara iyileşmesini geciktirir, punktat epitelyopati ve trofik ülser oluşturabilir.

Sefalosporinler, penisilinaz üretmeyen Gram pozitif bakteriler ve bazı Gram negatif bakterilere karşı etkilidir. Sefazolin, birinci kuşak sefalosporindir ve Gram pozitif bakterilere etkilidir. Genellikle etken patogen bilinmediğinde Gram negatiflere etkili başka bir ajanla kombine edilir. Seftazidim, üçüncü kuşak sefalosporindir ve özellikle antipsödomonal etkilidir. Aminoglikozidlere ve florokinolonlara dirençli psödomonas keratitlerinde kullanılır.

Glikopeptid yapıda olan vankomisin, bakteri hücre duvarındaki peptidoglikan polimer biosentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Sefalosporinlerin ve penisilinlerin etkisiz olduğu stafilokoklara ( MRSA) karşı etkilidir.

Ampirik tedavide ilk tedavi seçeneği, Gram pozitiflere karşı fortifiye sefazolin 50mg/ml(%5), Gram negatiflere karşı fortifiye gentamisin/tobramisin 15mg/ml(%1,5) kombinasyonudur. Vankomisin, sefazoline dirençli Gram pozitif bakterilere(metisiline dirençli S.aureus), amikasin de gentamisin ve tobramisine karşı dirençli çoğu Gram negatif bakteriye karşı etkili olduğu için ikinci seçenek olarak, fortifiye vankomisin 50 mg/ml(%5) ve fortifiye amikasin 20mg/ml(%2) kombinasyonu uygulanır(105).

Geniş spektrumlu ampirik tedavi, tek başına bir florokinolonla ya da (bir aminoglikozid ve bir sefolosporin veya vankomisin) ikili olarak fortifiye antibiyotik kombinasyonu ile yapılabilir. Çalışmalar, florokinolonla ya da ikili fortifiye antibiyotik (aminoglikozid ve sefolosporin) kombinasyonuyla yapılmış ampirik tedavinin vakaların %95'inde etkili olduğunu göstermektedir(106). İkiyüz yirmi dokuz bakteriyel keratit tanısı almış hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların 78'i fortifiye

tobramisin(%1.33) ve fortifiye sefazolin(%5) ile, 77'si topikal moxifloksasin(%1) ile, 74'ü topikal oflaksasin(%0.3) ile tedavi edilmiş ve sonuçta 3 grup arasında kültür sonucuna göre bakteri izolasyonu, keratit iyileşme oranı ve komplikasyon gelişmesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır(107). Son dönemlerde florokinolonlar da fortifiye antibiyotikler (sefalosporin ve vankomisin) ile kombine uygulanabilmektedir.

Anamnez ve klinik muayeneye göre belirlenen geniş spektrumlu ampirik tedaviye yanıt, 48 saat sonrasında değerlendirilir. 48 saat öncesinde tedavi etkinliğini değerlendirmek yetersiz kalır ve yardımcı olmaz. Klinik olarak ağrının azalması, stromal infiltrasyon çapında ve dansitesinde azalma, ön kamarada inflamasyonun azalması, reepitelizasyon olması tedaviye cevabı değerlendirmede bize yardımcı olur(108). Yanıtı göre keratit stabilize olmuşsa tedaviye devam edilir, yanıt alınamayan hastalarda ise keratit daha da ciddiye ilerleyebilir ve sık görülmeyen patojenler etken olabilir. Bu nedenle 48 saatte kültür sonucu belirlenmiş hastalarda, kültür yol gösterici olurken; kültürde henüz sonuç çıkmamış olanlarda ampirik tedavi yeniden gözden geçirilmelidir. Bir hafta sonrasında keratit tamamen iyileşmiş ise tedavi sonlandırılır. Kısmi yanıt alınmış hastalarda, toksisite nedeniyle tedavi dozu (günde 4-8 kez) azaltılır ve prezervan içermeyen ilaçlar kullanılır. Hiç yanıt alınmayan hastalarda ise, kültür sonucu pozitif olanlarda ilaca direnç gelişimi veya polimikrobiyal etken söz konusu olabileceğinden tedavi tekrar düzenlenmelidir. Kültür sonucu negatif olanlarda ikinci kez kültür ya da korneal biyopsi alınmalıdır. Kültür almanın dezavantajı zahmetli ve pahalı olmasıdır. Mikrobiyal keratit kuşkusu bulunan olgularının %35-60'ında kültürde, herhangi bir mikroorganizma saptanamamaktadır; bunun nedeni, örnek miktarının az olması, incelemenin geç yapılması, daha önce antibiyotik kullanımı olması ve hatta rose bengal ve lissamin yeşili gibi çeşitli kornea boyalarının kullanılması olabilir(109).

Tedavi yöntemlerinden biri de, subkonjonktival antibiyotik uygulamasıdır. Subkonjonktival enjeksiyonda ilaç, difüzyonla ve konjoktivadan sızıp gözyaşına karışarak korneaya ve ön kamaraya ulaşmaktadır. Keratit tedavisinde topikal fortifiye antibiyotikler kullanıldığında subkonjonktival enjeksiyonun ilave etkisi olmamaktadır. Ayrıca ağrı, inflamasyon ve glob perforasyon riskini arttırdığı için günümüzde pek kullanılmamaktadır.

Diğer bir tedavi yöntemi olan oral ya da parenteral antibiyotik uygulaması, kan aköz bariyeri nedeniyle korneaya az miktarda ilaç ulaşmasına yol açar ve topikal uygulamanın etkisini de arttırmaz. Bu yüzden sistemik antibiyotik kullanımı sadece keratit skleritle kombine olduğu zaman veya perforasyon ve endoftalmi riski olduğunda düşünölmelidir.

### **Kortikosteroidler;**

Bakteriyel keratitlerde, topikal antibiyotiklerle kortikosteroidlerin kombine kullanımı tartışmalıdır(110). Kortikosteroidler, inflamasyonu baskılamada ve korneal skarlaşmayı azaltmada yarar sağlarken, lokal immünsupresyon ile bakteri çoğalmasına, kollajen sentezinde inhibisyonla yara iyileşmesinde gecikme ve korneal incelmeye yol açabilir. Daha uzun kullanımda ise ikincil glokom ve katarakt gelişimi riski bulunmaktadır(110). Steroidi başlamada uygun zamanlama, dozunu dikkatli ayarlama çok önemlidir. Antibiyotik şemsiyesi altında, hastayı yakın takip ederek başlanması uygun olur. Eğer korneal infiltrasyon ve bunun iyileşmesi sonucu oluşacak olan skar görme aksına karşılık geliyorsa topikal steroid tedavisi, antibiyotik tedavisine ilave olarak 2-3 gün sonra tedavi rejimine eklenebilir(111). Mikrobiyal keratitte topikal kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada, keratitin iyileşme zamanı, final görme keskinliği ve komplikasyon gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır(112).

### **Sikloplejikler:**

Siliyer cisim spazmını önleyerek ağrıyı azaltmak ve sineşi oluşumunu önlemek için belirli aralıklarla kullanılabilir.

### **Yardımcı tedaviler**

#### **Doku yapıştırıcıları-Siyanoakrilat:**

Siyanoakrilat, ilerleyici korneal incelme, desmatosel ve korneal perforasyonu (2-3 mm'lik) tedavi etmede kullanılır. Ayrıca, yara yerindeki lökositik proteazları bloke ederek, keratolizisi önler, tektonik destek ve bakteriyostatik etki gösterir.

### **Terapotik Kontakt Lens:**

Patojen bakterinin eradikasyonu sonrasında, epitelin iyileşmesi için terapötik kontakt lens kullanılabilir(113). Terapötik kontakt lens kullananlarda rekürren

enfeksiyon gelişebileceği için kontakt lens üzerinden antibiyotik kullanılmaya devam edilmelidir. Ayrıca mikroskopik korneal perforasyonda da kullanılabilir.

### **Cerrahi:**

#### **Amnion Membran Transplantasyonu:**

Amnion membran transplantasyonu(AMT), medikal tedaviye dirençli, progresyon gösteren keratitlerde cerrahi tedavi seçeneklerinden biridir. Amniotik membran, plasenta zarının en iç katı olup, antiinflamatuvar, antifibroblastik, antimikrobiyal, antianjiojenik özellikleri ile iyi bir bazal membran görevi yaparak epitelizasyona yardım ettiği için oküler yüzey rekonstrüksiyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır(108,114).

#### **Penetran Keratoplasti:**

Akut mikrobiyal keratitte penetran keratoplasti uygulaması zor, komplikasyon gelişme oranı yüksek ve greftin yaşama süresi kısadır(115,116). Ancak kontrol altına alınamayan ilerleyici infiltrasyon ve korneal perforasyon riski varlığında acil terapötik keratoplasti endikasyonu doğabilir.

#### **2.5.2.1 Fungal Keratitlerde Patogenez;**

Mantarın korneal stromaya girebilmesi için epitelyal bariyerde defekt olması gerekir. Mantarlar stromada yaygın doku nekrozu ve inflamatuvar reaksiyona neden olabilir. Filamentöz organizmaların miçelyumları korneada lameller yayılım gösterirken, virülansı daha yüksek olan organizmalar lamelleri geçip Descement membranını penetre edebilir ve intrakameral enfeksiyona yol açabilir(117).

#### **2.5.2.2 Fungal Keratitlerde Klinik Özellikler**

Mikrobiyal korneal ülserler karşılaştırıldığında fungal keratit(%6) insidansı, bakteriyel keratite(%20) göre düşüktür. Dünya çapında en sık görülen fungal keratit etkeni *Aspergillus sp.*'dir(118). Enfeksiyona yol açan mantar türlerinin sıklığı ülkeye ve iklime göre değişmektedir. ABD'de *Candida* ve *Aspergillus* en sık izole edilen fungal keratit etkeni iken, *Fusarium* Güney Amerika'da daha baskın olarak görülmektedir(118,119). Hindistan'da yapılan geniş hasta serili bir çalışmada en sık izole edilen fungal keratit etkenleri sırasıyla *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Fusarium*'dur(39,82).

Mantarların Sınıflandırılması		
Filamentöz mantarlar	Fusarium Aspergillus Curvilaria	Penicilium Rhizopus Mucor
Dematiasöz mantarlar	Bipolaris Exophiala	Lecytophora Lasiodiplodia
Maya mantarları	Candida türleri Cryptococcus türleri Rhizopus arhizus	Mucor ramosissimus Rhizomucor pusillus Absidia corymbifera
Dimorfik mantarlar	Paracoccidioides brasiliensis Coccidioides immitis Blastomyces dermatitis Sporothix schencki Histoplasma capsulatum	
Sınıflandırılmayan mantarlar	Pythium insidiosum Rhinosporidium seeberi Pneumocystitis carinii.	

**Tablo 4:** Mantarların sınıflandırılması

Fungal keratitlerin klinik özellikleri; filamentöz fungal keratit ve *Candida* keratiti şeklinde iki gruba ayrılabilir. Filamentöz olanlar daha çok sağlıklı gözlerde bitkisel maddelerle travma sonucu gelişirken, maya türünde(*Candida* keratiti) olanlar mevcut oküler yüzey hastalıkları veya sistemik hastalıklar (örn. diyabetes mellitus (DM), immünosupresyon) zemininde gelişirler(66,81).

Fungal keratitin klinik görünümü infeksiyöz ajana ve hastalığın evresine göre değişebilir. Korneada kenarları tüysü görünümlü stromal infiltrasyon ile kabarmış gri-beyaz ülserasyon ve lezyon çevresinde küçük uydu(satellit) infiltrasyonlar vardır. Derin formlarında endotelde kirlili beyaz infiltratlar, hipopiyon görülebilir. Bakteriyel ülserlere göre öykü çok daha uzun sürelidir ve klinik yavaş seyrederek. Fungal keratitin her zaman “kuru, uzantılı, kabarık, sert” şekilde olmadığını, bazen dendritik ülser şeklinde olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur(84). Etyolojik ajana bağlı olarak klinik görünümde bazı farklılıklar olabilir. *Fusarium solani* keratiti, çok şiddetli seyrederek birkaç hafta içerisinde gözün tamamıyla harabiyeti ve perforasyonu ile sonuçlanabilirken, *Aspergillus* türleri genellikle daha az şiddetli ve daha yavaş

seyirlidir. *C albicans* ile gelişen stromal keratit, bakteriyel keratite benzerlik gösterir(81). *Curvularia* türleri gibi dematiasöz mantarlara bağlı keratitler dirençli fakat yüzeysel, yavaş ilerleyen bir infiltrasyon ve ülser yüzeyinde kahverengi-siyah renkli pigmentasyona neden olur. Basit bir debridman tüm lezyonun gerilemesini sağlayabilir. Buna karşılık uygun şekilde tedavi edilmez ve steroid kullanılırsa korneanın derin katlarına yayılabilir ve intraoküler yayılım gösterebilir(44).

### 2.5.2.3 Fungal Keratitlerde Tanı:

Mantarların izolasyon ve identifikasyonlarında kültür temelli ve kültüre dayalı olmayan (serolojik, moleküler) yöntemler kullanılmaktadır.

Korneal kazıntı, göze topikal anestezi uygulama sonrasında biomikroskop eşliğinde steril bistüri yada platin spatül yardımıyla ülserin hem tabanından, hem de kenarlarından ve mümkünse çok örnek alınmalıdır. Alınan örnekler boyama için önceden %95'lik metanol ile fikse edilmiş lam üzerine yayılır, kültür için besiyeri ortamına ekilir. Mantarlar sağlam Descemet membranını geçerek ön kamaraya girebildikleri için hipopiyondan yapılan yayma ve kültürde de mantar görülebilir(84).

Kültür sonuçlarının uzun sürede belirlenmesi nedeniyle, direkt mikroskopik bakı büyük önem taşımaktadır. Mikroskopik değerlendirme ile etkenin maya ya da küf olması açısından bilgi edinilir. Fungal elemanlar KOH ile %91, *Calcofluor* beyazı ile %91,4, Gram boyası ile %88,2 ve *Giemsa* boyası ile %85,1 oranında gösterilebilmiştir. Direkt incelemenin amacı hızlı bir ön tanı elde etmektir. Kesin tanıya ulaşmakta kültür halen en önemli yöntemdir(44, 66, 81).

Fungal keratitlerde sıklıkla kullanılan besiyerleri Sabouraud glucose-neopeptone agar, kanlı agar, çikolata agar, cystine tryptone agar, beyin kalp-infüzyon et suyu ve thioglycolate et suyudur. Katı besiyerlerine yapılan ekimler "C" şeklinde yapılır ve sadece bu "C" çizgisi üzerindeki üremeler anlamlı kabul edilir(44, 66, 81). Sıvı besiyerlerinde ise materyalin alındığı spatül, lup veya pamuklu çubuk sıvı içerisinde hızla döndürülmelidir(44). Mantar keratitinde kültürde pozitiflik oranı %90'dır. Önerilen bekleme süresi 4-6 haftadır.

Bununla sonuç elde edilemezse epitelyal biyopsi, *trepan* ile 0,2-0,3 mm derinlikte kornea biyopsisi veya yüzeysel keratektomi yoluyla kornea dokusu elde edilebilir. Derin stromal yerleşimli olgularda korneal biyopsi materyali, kazıntıya göre daha iyi sonuç verir(81). Korneal biyopsi örneğinden direk bakı, kültür ve histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Bazen kültürün negatif olduğu olgularda bile pozitif sonuç verebilir. Rosa ve ark. korneal biyopside kültür pozitiflik oranını %78 olarak bildirmiştir(120).

Moleküler tanı yöntemleri, giderek popüler olmakla birlikte her klinik laboratuarda rutin olarak uygulanmaması ve standardizasyonun olmaması nedeni ile yaygın değildir. Enfeksiyon etkeni olan mantarların saptanması ve tanımlanmasında nükleik asit amplifikasyon ve hibridizasyon problemlerinin kullanıldığı sinyal amplifikasyon yöntemlerinden yararlanır. Nükleik asit amplifikasyon teknolojilerinde Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) veya benzeri yöntemler kullanılır. Mantar yükünün çok az olduğu, kültür ve serolojik tanının henüz yetersiz olduğu evrede PZR temelli tanı yöntemleri çok daha etkili olabilir. PZR, doku örneklerinde patojenin DNA'sını saptayan hassas bir yöntemdir. Bunun için gerekli olan materyal miktarı çok azdır. Örneğin 1-10 µl kadar humör aköz, vitreus veya gözyaşı olması yeterli olabilmektedir. Bu yöntem daha çok fungal endoftalmilerin tanısında kullanılmaktadır(44).

Non-invazif bir görüntüleme yöntemi olan konfokal mikroskopi ile, *Aspergillus* ve *Fusarium* hifleri yüksek kontrastlı filamentöz oluşumlar şeklinde görülebilmektedir(121,122). Avunduk ve ark.(123) tarafından tavşanlardaki deneysel *Aspergillus fumigatus* keratitinde kullanılmış, 14 ve 22. günlerde kültürden daha duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır. Florakis ve ark. kültürde tanısı kesinlik kazanmış iki *Aspergillus keratiti* olgusunda, hifleri 6 µm çaplı, 60-400 µm uzunlukta filamanlar olarak görüntülemiştir(121). Konfokal mikroskopi ile mantar liflerinin gösterildiği az sayıda olgu bildirimleri mevcutsa da, yaygın klinik kullanımı yoktur(44).

### **2.5.2.3 Fungal keratitlerde Tedavi:**

Fungal keratitlerin tedavisi medikal ve cerrahi olarak iki şekilde olabilir.

#### **Medikal Tedavi:**

Tedavide, spesifik antifungal ajanların yanında nonspesifik önlemler ve antiseptikler de kullanılabilir. Eşlik eden anterior üveit varlığında sikloplejikler

ve sekonder enfeksiyonlara karşı geniş spektrumlu antibiyotikler tedaviye eklenebilir(81).

Fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar(81, 44, 85, 124).

a- **Poliyenler:** Natamisin, Amfoterisin-B

b- **Azoller:** Mikonazol, İtrakonazol, Flukonazol, Ketokonazol, Ekonazol, Vorikonazol

c- **Pirimidine:** 5-Fluorositosin (Flusitozin)

d- Yeni antifungal ajanlar (Ekinokandinler): Mikafungin, Kaspofungin, Anidulafungin.

e- Diğerleri: Povidon iyot, poliheksametilen biguanid, klorheksidin, gümüş sülfadiazin.

Fungal keratit tedavisinin başarısı, spesifik antifungal tedavinin erken başlanması ve kullanılan ajanın kornea epitelini penetre etme özelliği ile yakından ilişkilidir. Topikal antifungal ilaçların penetrasyonunda kornea epiteli bariyer oluşturmaktadır. O'Day ve ark. yaptıkları çalışmada korneal debridmanın topikal antifungallerin etkinliğini arttırdığını göstermiştir(125).

Topikal %5 natamisin veya %0,15 amfoterisin-B yüzeysel keratitlerde ilk tercihtir. Natamisinin oftalmik kullanım için hazırlanmış % 5'lik süspansiyon formu vardır (ülkemizde yoktur). Diğer topikal antifungal ilaçların ticari formu yoktur, parantral formdan damla hazırlamak gerekir.

Mikroskopide hif görülmüş, kültürde de filamentöz mantar üremişse topikal %5 natamisin en uygun ilaçtır, topikal % 0,15 amfoterisin-B ise ona alternatiftir. Fusarium, Aspergillus, Curvularia ve Penicillium kaynaklı keratitlerde iyi sonuç vermektedir (44, 81, 124). Filamentöz fungal keratitlerde topikal %5 natamisin ve %1 itrakonazolün karşılaştırıldığı başka bir çalışmada natamisinin halen ilk tercih olduğu, itrakonazolün ise natamisinin olmadığı durumlarda özellikle Aspergillus veya Curvularia keratitlerinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır(127).

Mikroskopide maya mantarı veya psödohif görülmüşse ve kültürde Candida veya Cryptococcus üremişse topikal %0,15 amfoterisin-B ilk seçenektir, olmadığı yerde %5 natamisin, %2 flukonazol, %1 mikonazol veya %1 flusitosin kullanılabilir. Flusitozin Candida'ya karşı çok etkilidir, fakat çok çabuk direnç gelişir. Bu yüzden Flusitosin her zaman ya bir azolle ya da amfoterisin-B ile birlikte kullanılmalıdır.



Amfoterisin-B, Aspergillus keratitinin tedavisinde de önerilmektedir, Fusarium üzerine ise etkili değildir(85). Yapılan in vitro ve hayvan çalışmaları azol grubu antifungallerin Candida ve Aspergillus'a karşı etkili olduğu ama Fusarium'a karşı etkili olmadığı gösterilmiştir(128,129).

Topikal tedavinin ne zaman sonlandırılacağı ile ilgili net bilgi yoktur. Genellikle fungal keratitlerin tedavi süresi bakteriyel keratitlerden uzundur. Jones ve ark. natamisinle tedavi ettikleri Fusarium keratitinde tedaviyi sonlandırma tarihini ortalama 30 gün olarak bildirmiştir(130). Tedavi süresi klinik yanıtı göre belirlenir; ağrının azalması, infiltrasyonun küçülmesi, satellit lezyonların kaybolması, ülser sınırlarının yuvarlaklaşarak uzantıların kaybolması, iyileşen lezyon bölgesinde hiperplastik veya fibröz tabaka oluşumu iyileşme lehine belirtilerdir. Uzun süreli tedavilerde toksisite sorunu ortaya çıkabilir ve bazen inflamatuvar yanıt, dirençli enfeksiyona mı ya da toksisiteye mi bağlı karışabilir. Toksikiteden şüphelenilen hastalarda, en az 4-6 hafta tedavi almış ise, ayırıcı tanı için tedaviye devam etmeden dikkatli yakın izlem yapılmalıdır.

Genellikle fungal keratit tedavisinde sistemik antifungal ajan kullanım endikasyonu yoktur. Sistemik tedavi; enfeksiyon derinse, topikal tedaviye yanıtsızsa, ön kamara yayılımından kuşulanılıyorsa, sklerit veya endoftalmi gelişmişse uygulanmalıdır. Derin lezyonlarda oral ketokonazol, itrakonazol veya flukonazol, subkonjonktival veya intravenöz mikonazol tedaviye eklenebilir(44,81). Ciddi filamentöz keratitlerde 200-600 mg/gün oral ketokonazol ve ciddi maya keratitlerinde 200-400 mg/gün oral flukonazol eklenmesi tercih edilmektedir. Oral itrakonazol (200 mg/gün) ise tüm Aspergillus ve Candida türlerine etkili ama *Fusarium*'a karşı etkinliği değişkendir(131).

Yeni kuşak bir azol olan vorikanozol flukonazolden türetilmiş sentetik bir triazoldür. Candida, Aspergillus ve Fusarium türlerine, C. Neoformans ve dimorfik mantarlara karşı etkili, Zygomycetes'e karşı etkisizdir. Hem oral hemde parenteral formu bulunmaktadır. Dirençli fungal keratit olgularında parenteral formdan %1'lik topikal form hazırlanabilir. Vorikonazolün hem topikal hem sistemik kullanımının fungal keratitlerde iyi klinik yanıt sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(132,133).

Son zamanlarda mikafungin, kaspofungin gibi yeni antifungal ajanlar dikkati çekmektedir. Kaspofungin ABD ve Avrupa'da, mikafungin Japonya'da kullanım için lisans almıştır. Bunlar mantar hücre duvarını hasarlayan ajanlardır. *Candida* türlerine fungusit, *Aspergillus* türlerine fungistatik etkili, *Cryptococcus neoformans* ve *Fusarium türlerine* ise nispeten etkisiz oldukları gösterilmiştir. İntravenöz kullanım için preparatları vardır, topikal formları henüz mevcut değildir.

Özellikle spesifik antifungal tedavi ajanlarını elde etmenin güç olduğu, gelişmekte olan ülkelerde çeşitli antiseptiklerin fungal keratit tedavisindeki etkinlikleri araştırılmıştır. Bu amaçla povidon iyot, poliheksametilen biguanid, klorheksidin ve gümüş sülfadiazin'in oldukça başarılı bir şekilde kullanılabileceği doğrultusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur(134,135).

### **Ön Kamaraya Amfoterisin B Uygulanması**

Derin fungal keratitlerde intrakamaral 5 µg/0,1 ml amfoterisin B uygulanabilir (136,137). Kaushik ve ark. topikal natamisin, amfoterisin-B ve oral itrakonazole yanıtı 3 *Aspergillus flavus* keratitli olguda 7,5-10µg/0,1 ml dozunda intrakamaral amfoterisin-B enjeksiyonu uygulamışlar, hipopiyon ve ülserin tamamen gerilediğini gözlemişlerdir(137).

### **İntrakorneal antifungal uygulaması**

Korneanın derin katlarına yayılım gösteren fungal enfeksiyonlarda, topikal antifungal tedavi yetersiz kalabilir. Topikal tedaviye yanıtı 3 hastalara intrastromal varikanozol(50 mikrogram/0,1 ml) enjeksiyonu uygulanabilmektedir. Prakash ve ark. topikal antifungal tedaviye yanıtı 3 fungal keratit hastasına, intrastromal varikanozol enjeksiyonu uygulamışlar; enjeksiyon sonrasında korneal infiltrasyonun küçülmeye başladığını ve 3 hafta sonunda korneal ülserasyonun tamamen kapandığını belirtmişlerdir(138).

### **Subkonjonktival Uygulama**

Subkonjonktival antifungal ilaç uygulaması, toksisite ve ağrı nedeniyle fungal keratit tedavisinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Mikonazol( subkonjonktival doz 10 mg) en az toksik ve en iyi tolere edilebilen antifungal ajandır. Subkonjonktival enjeksiyon, ciddi keratit, sklerit ve endoftalmi gelişen hastalarda uygulanabilir(90).

## **Topikal Kortikosteroid Uygulama**

Fungal keratit tedavisinde topikal kortikosteroid kullanırken çok daha dikkatli olunmalıdır. Yapılan bir çalışmada %15(19/125) hastaya fungal keratit tanısı konmuş, 2 hafta antifungal tedavi uygulandıktan sonra ortalama 24 gün topikal steroid tedavisi verilmiş, korneal inflamasyon ve skar gelişiminde azalma olduğu, bunun yanında ise 2 hastada steroid başladıktan 1-3 gün sonrasında kötüleşme olduğu saptanmıştır(120). Topikal steroid tedavisine başlamadan önce hasta en az 2 hafta antifungal tedavi almalıdır. Klinik olarak enfeksiyonun kontrol altına alındığından emin olunmalı ve topikal antifungal ajanla birlikte kullanılmalıdır.

## **Cerrahi tedavi**

Maksimum topikal ve/veya sistemik tedaviye rağmen ilerleme gösteren ve perforasyon tehdidi olan olgularda cerrahiye başvurulur. Cerrahi başarıyı arttırmak için öncesinde maksimum süreyle medikal tedavi uygulayarak yaşayan organizma kalmamasını sağlamak idealdir. Cerrahinin amacı, enfeksiyöz ve antijenik elemanları, nekrotik doku ve diğer artıkları uzaklaştırarak iyileşme sürecini hızlandırmaktır.

Küçük yüzeysel ülserlerde debridman yapılabilir. Lezyon periferdeyse, pediküllü konjonktival fleple birlikte antifungaller kullanılabilir.

## **Doku Yapıştırıcıları ve Terapötik Kontakt Lens Uygulaması**

Korneal incelme ve 2 mm'den küçük perforasyonlarda doku yapıştırıcıları (siyanoakrilat) ve terapötik KL kullanılabilir. Yapıştırıcıyı uygulamadan önce nekrotik stroma, epitel ve diğer artıkların ortamdaki uzaklaştırılması gereklidir(44,81).

## **Amnion Membran Transplantasyonu**

Fungal keratitlerde cerrahi tedavi seçeneklerinden biridir. Medikal tedaviye dirençli, progresyon gösteren fungal keratitlerde amnion membran transplantasyonu (AMT), iyileşmeyi destekler ve inflamasyonu azaltır(85).

## **Penetran Keratoplasti**

Ciddi ülserlerde ve 2 mm'den büyük perforasyonlarda terapötik PPK uygulanmalıdır. Bakteriyel keratitlere kıyasla fungal keratitlerde PPK gereksinimi 5-6 kat daha fazladır(139). Fungal keratitli olguların %25-35'inde keratoplasti

gerekmektedir(66, 139, 140). Terapötik PK'de zamanlama çok önemlidir. Çoğu çalışmada keratoplasti endikasyonu 4 hafta medikal tedavi uygulanmış ve başarısız olunmuş olgulara konmuştur(120). Teknik olarak bakteriyel keratitlerle benzerdir ama trepan boyutunun 1-1,5 mm daha büyük olması, korneada rezidual fungal organizma kalma olasılığını azaltmaktadır(118). Etkilenen intraoküler dokulardan örnek alınmalı ve hem mikrobiyoloji hem de patolojiye gönderilmelidir. Keratoplasti sırasında arka segmente yayılımı önlemek için mümkün olan tüm olgularda lens yerinde bırakılmalıdır(44). İntraoküler yayılım veya endoftalmiden şüphelenilen olgularda keratoplasti sırasında intraoküler antifungal (Amfoterisin-B 5-10 µg/0,1 ml) ilaç uygulanmalıdır. PPK sonrasında tekrar enfeksiyon oluşmasını önlemek için topikal ve sistemik antifungal ilaç kullanılmaya devam edilmelidir. Patoloji ve mikrobiyoloji sonuçlarında organizma görülmezse 2 hafta sonra ilaçlar kesilmeli ve nüks açısından hasta yakından izlenmelidir. Laboratuvar sonuçlarında organizma saptanırsa tedavi 6-8 hafta gibi daha uzun süre uygulanmalıdır.

Keratoplasti sonrası greftte bulanıklaşma, bakteriyel keratitlere göre 3 kat daha hızlı görülmektedir. Greft *rejeksiyonunu* önlemek için postoperatif kortikosteroid kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Kortikosteroidin enfeksiyonu alevlendirme veya süperenfeksiyona neden olma olasılığı unutulmamalıdır. Perry ve ark. PPK sonrası topikal siklosporin-A (% 0,5) kullanımının kortikosteroidde iyi bir alternatif oluşturduğunu bildirmişlerdir(141).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'ne Eylül 2005 ile Ağustos 2011 tarihleri arasında kornea ülseri nedeniyle başvurmuş hastaların dosyaları, retrospektif olarak taranarak ve Eylül 2011 ile Haziran 2013 tarihleri arasında yeni başvuran hastalar prospektif olarak incelenerek değerlendirildi.

Mikrobiyal keratit tanısı konmuş olan 96 hastanın 96 gözü çalışmaya alındı. Kliniğimizde viral keratit şüphesi ile PCR alınan ve virus saptanan, akantamoeba keratiti şüphesi ile direk bakı ve kültür için örnek alınan ve parazit saptanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bu çalışmada, üçüncü basamak sağlık merkezi olan kliniğimizde, mikrobiyal keratit tanısı alan hastaların epidemiyolojik özelliklerini, klinik bulgularını, direk bakı, kültür ve diğer laboratuvar sonuçlarını inceleyip, bölgemizdeki etken mikroorganizmaları ve antibiyogram duyarlılıklarını değerlendirmeyi ve ampirik tedavi protokolünü gözden geçirmeyi amaçladık.

Önceden başvurmuş olan hastaların dosya bilgilerinden, başvuru zamanındaki yaşları, cinsiyetleri, tedavi öncesi ve tedavi sonrası görme keskinlikleri, muayene bulguları, tedavi protokolleri ve ek cerrahi tedavi gereksinimleri kaydedildi. Hasta öyküsünden predispozan faktörler (travma, sistemik hastalık, geçirilmiş cerrahi öykü, kontakt lens kullanım öyküsü) belirlendi.

Çalışma döneminde başvuran hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı, görme keskinlik düzeylerine göre kantitatif ölçümler (parmak sayma, el hareketi, ışık hissi) ya da Snellen eşeli ile düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri(DEİGK) belirlendi. Detaylı oftalmolojik muayeneleri yapılarak dosyalarına kaydedildi. Muayenelerinde göz kapakları; trikiasis, entropion, ektropion gibi patolojiler açısından; konjonktiva enflamasyon, hiperemi, semblefaron varlığı açısından; kornea epitel defekti, infiltrasyon, incelme, vaskülarizasyon açısından; ön kamara hücre varlığı, derinlik, hipopiyon ve hemoraji açısından değerlendirildi. Göziçi basınçları yapılabiliyor ise aplanasyon tonometrisi, aksi takdirde tonopen ile ölçüldü. Arka segmenti aydınlanan hastalarda fundus muayene bulguları, arka segmenti aydınlanmayanlarda ise

ultrasonografi bulguları not edildi. Hastalara bilgi vererek ve onamlarını alarak hastaların ön segment fotoğrafları çekildi.

Hastaların hepsinden örnek alınmaya çalışıldı. Ancak korneadan örnek alımını kabul etmeyen, örnek alımı esnasında yeterli kooperasyon göstermeyen ve örnek alımı için yeterli şartların sağlanamadığı durumlarda örnek alınamadı. Kontak lens kullanan hastalardan ayrıca elde edilebiliyor ise lens kaplarından da örnek alındı. Dokuz(%9,4) hastadan örnek alınamadı. Bu hastalardan üçünün lens kapları kültür ve direk bakı için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Geriye kalan 87(%90,6) hastadan tedavi başlamadan önce Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyolojisi Anabilim Dalı'na gönderilmek üzere direk bakı ve kültür için örnek alındı. Örnek alınmadan önce hastalara yapılacak işlemlerle ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve hastaların onamları alındı. Mikrobiyoloji laboratuvarından 2 adet lam, 3 adet katı besi yeri(kanlı agar, çikolata agar, antibiyotikli sabouraud dekstroz agar(SDA) ve 2 adet sıvı besi yeri(tiyoglikolat ve beyin-kalp infüzyon) getirildi. Boyama işleminde hücre ve organizma morfolojilerinin daha iyi görülmesi için örnek almadan önce lam alkol ile fikse edildi. Hastaların örnek alınacak gözlerine topikal anestezi damla(%0,5 proparakain-Alcaine®) damlatıldı. Biomikroskop eşliğinde 15 numara steril bistüri (PlusNet) yardımıyla örnekler alındı. Örnek alırken korneal lezyonun kenarından ve zemininden almaya özen gösterildi. Alınan örnekler hasta başında lama yayıldı ve besiyerlere ekildi. İlk alınan örnek, direk bakı için 2 adet lam üzerine yayıldı. Sonrasında alınan örnekler ön planda düşünülen patojene göre sırasıyla katı (kanlı agar, çikolata agar, antibiyotikli sabouraud dekstroz agar(SDA) ve sıvı (tiyoglikolat ve beyin-kalp infüzyon) besiyerlerine ekildi. Katı besi yerlerine 'C' şeklinde, sıvı besiyerlerine örnek alınan bistüri besiyeri içine atılarak ekim yapıldı. Alınan kazıntı örnekleri bakteri ve mantar enfeksiyonu açısından incelenmek üzere mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Direk bakı için alınan örnekler Gram boya ile boyanarak incelendi. Patojenin boyanma rengine göre mor renkliler Gram pozitif, pembe renkliler Gram negatif bakteri olarak değerlendirildi. Ayrıca örnekler hif ya da maya varlığı açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Aerop-anaerop bakteri ve mantar için alınan besiyeri örnekleri konvansiyonel yöntemle incelendi. Aerop bakteri için ekim yapılmış olan besiyerler(kanlı ve çikolata agar) 37 derecede 48 saat etüvde bekletildi. İnkubasyon sonrasında üreyen koloniden Gram boyama başta olmak üzere çeşitli biyokimyasal testler yapılarak bakterinin türü saptandı.

Anaerop bakteri için ekim yapılan besiyeri (tiyoglikonat) anaerop kavanoza (anaerop jar) yerleştirilerek 37 derecede 48 saat inkübe edildi. Sonrasında üreyen koloniden 1 adet anaerop, 1 adet aerop agara pasajlama yapıldı ve 37 derecede 48 saat daha beklendi. İnkübasyon süresi sonunda her iki agarda üreyen mikroorganizmanın koloni morfolojisi değerlendirildi ve Gram boyama yapıldı. Her iki ortamda da aynı morfolojik yapıya sahip koloni ürettiğinde fakültatif anaerop bakteri olarak kabul edildi. Yalnızca anaerop agarda üreyen kolonilerin morfolojik görünümü incelendi ve anaerop bakteri tanımlaması yapıldı.

Mantar için alınan besiyerler (1 adet sıvı besiyeri ve SDA) 30 derecede 4 hafta etüvde bekletildi ve üreme olup olmadığı değerlendirildi. Üreme olan besiyerlerinde laktofenol pamuk mavisi ile mikroskopik bakı yapıldı. Patojenin cins ve yapılabiliyorda tür tanımlaması için patates dektroz agara ekim yapılarak 30 derecede 1 hafta daha bekletildi ve ona göre tanımlama yapıldı.

Kültürde üreme saptanmayan ve progresyon görülen iki hastadan korneal biyopsi alındı. Alınmadan önce hastalara yapılacak işlemle ilgili bilgi verildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Korneal biyopsi, ameliyathane koşullarında lokal veya genel anestezi altında steril bistüri, 15 numara bıçak ya da 2 mm çaplı trepan yardımıyla alındı. Biyopsi alırken önce nekrotik doku temizlendi, lezyonun kenarından ve zemininden örnek alınmaya çalışıldı. Alınan örnekler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na ve mikrobiyolojik inceleme için tekrar Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

Keratit odağı kornea santralini tutmuş, hızlı ilerleme öyküsü olan, virulan bakteri kliniği gösteren, evde yeterli tedavi yapma olasılığı az olan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edildi. Parasentral keratiti olan, yavaş gelişim gösteren, hastalığı ile ilgili tedaviyi aksatmayacağı düşünülen hastalara ise ayaktan günlük poliklinik takibi

yapıldı. Anamnez ve oftalmolojik muayene ışığında şüphelenilen organizmaya yönelik ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. Hastaların çoğunluğunda kombinasyon tedavisi (sefazolin veya vankomisin ile amikasin, seftazidim veya moksifloksasin) uygulandı. Öykü ve klinik olarak görmeyi kısa sürede tehdit etmeyeceği düşünülen parasantral, küçük ve çok kısa sürede gelişmediği düşünülen vakalarda monoterapi (moksifloksasin) verildi. Ayrıca tüm hastalarda topikal siklopentolat günde 3 kez bir damla dozunda uygulandı. Ön kamara reaksiyonu belirgin ve/veya dar olanlar, infiltrasyonun tam kat olanlar, desmatosel olanlar, virteus-wick sendromu olanlar, afak veya pseudofakik olanlar, skleranın tutulduğu hastalar ve korneada sütün olan vakalarda oral siprofloksasin eklendi.

Antibiyotik tedavisi ilk 24-48 saat, saat başı uygulandı ve sonrasında hastaların tedaviye yanıtı değerlendirildi. Keratitlerde tedaviye yanıt kriterleri; hipopiyonda gerileme, lezyon boyutlarında küçülme, epitel defektinde azalma, görme keskinliğinde değişiklik ve hastanın yakınmalarında düzelme olarak tanımlandı. Tedaviye yanıt alındığı düşünülen vakalarda tedaviye günlük muayene yapılarak devam edildi. İlk 48 saat içinde yanıt alınamayan hastalardan direk bakı ve kültür sonucu çıkanlarda sonuca göre değişiklik yapıldı. Yanıt alınamayan ve sonuçları çıkmayanlarda ise kliniğe göre tedavi protokolü tekrar değerlendirildi. Boyama ve kültür sonuçları belirlendiğinde ise uygulanan ampirik tedavi tekrar gözden geçirildi. Labarotuvarda mantar üremesi saptanan hastalara %0.15 amfoterisin-B, %2 flukonazol ya da %1 varikanazol ve eğer elde edilebilirse %5 natamisin tedavisi başlandı. Tanı konulduktan sonra takiplerde eklenen medikal tedaviler ve yapılan cerrahi tedaviler dosyalara not edildi. Tedavi sırasında ve sonrasında hastaların ön segment fotoğrafları çekildi. Tedaviye cevap alınmadığı düşünülen, direk bakı ve kültür sonuçları negatif olan hastalardan kornea biyopsisi alındı.

Tedavi süresinde medikal tedaviye dirençli, korneada erime, desmatosel veya perforasyon gelişen hastalar ameliyathane şartlarında genel veya lokal anestezi altında opere edildi. Öncelikle bistüri ya da 15 numara bıçak yardımıyla gevşek, nekrotik epitel debride edildi. Lezyonun durumuna göre küçük perforasyonlarda amniotik membran transplantasyonu(AMT) ve/veya doku yapıştırıcısı(siyanoakrilat) uygulandı. AMT'da amnion zarı tek kat veya çok katlı olarak defektli alanın üzerine yerleştirilerek 10/0 monofilaman ile korneaya sütüre edildi ve üzerine terapötik bandaj



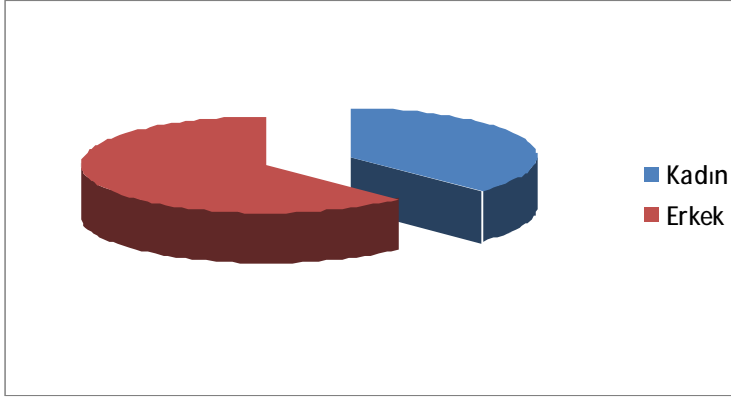
kontakt lens uygulandı. Büyük perforasyonlarda ve yoğun medikal tedaviye rağmen progresyonun önlenemediği hastalarda terapötik keratoplasti yapıldı.

## **İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Literatürde risk faktörü olarak kabul edilen özelliklerin iyileşme üzerindeki etkisini incelemeye Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Tedavi süresi, yaş gibi ölçümsel verinin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği tutarlılığı Kappa ile analiz edildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı

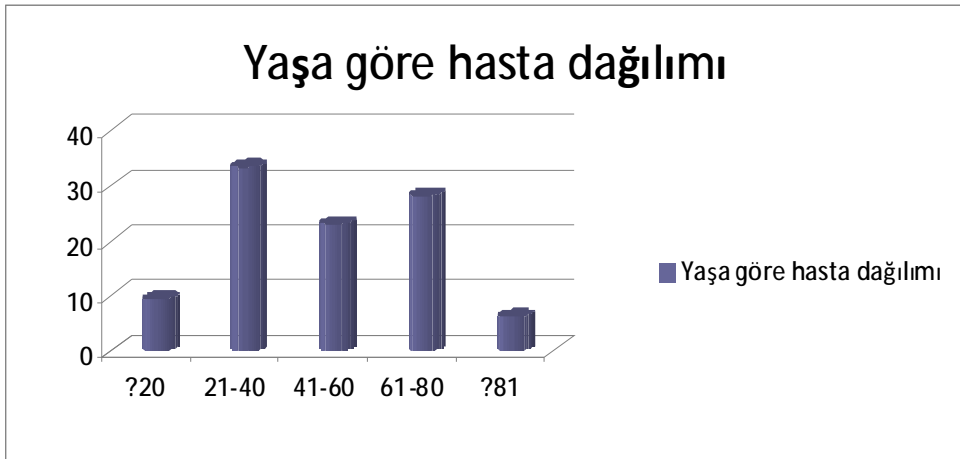
#### 4. BULGULAR

Oftalmolojik muayenede klinik olarak mikrobiyal keratit tanısı konmuş, toplam 96 hastanın 96 gözü çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 47,7 (5-95) olarak bulundu. Hastaların 36'sı (% 37,5) kadın, 60'ı (% 62,5) erkekti (Grafik 1).



**Şekil 1:** Hastaların cinsiyetleri

Hastaların 9(%9,4)'u 20 yaş ve altında, 32(%33,3)'si 21-40 yaş arasında, 22(%23)'si 41-60 yaş arasında, 27(%28,1)'si 61-80 yaş arasında, 6(%6,2)'si 81 yaş ve üzerindekiydi (şekil 2).



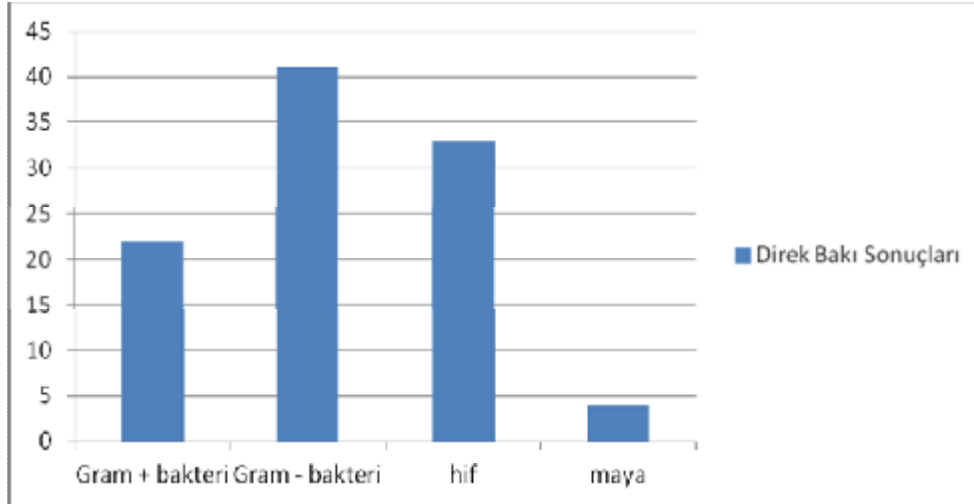
**Şekil 2:** Yaşa göre hasta dağılımı

Örnek alınan hastaların 30(%34,5)'unda direk bakıda etken görülemeyen kültürde üreme saptandı. Yirmi iki(%25,3) hastada hem direk bakıda hem de kültürde patojen saptandı. Beş(%5,7) hastada direk bakıda patojen görüldü ama kültürde üreme olmadı. Otuz(%34,5) hastada hem direk bakı hemde kültürde mikroorganizma saptanamadı.

	Kültür (+)	Kültür (-)	Toplam
Direk bakı (+)	22	5	<b>27</b>
Direk bakı (-)	30	30	60
Toplam	<b>52</b>	35	87

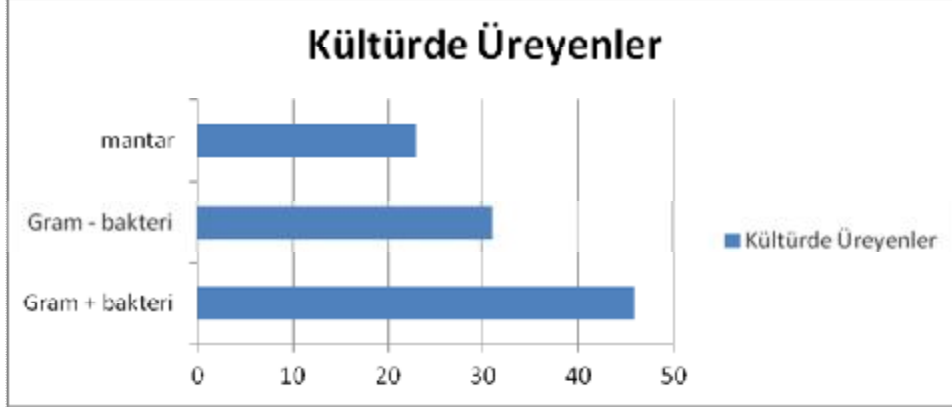
**Tablo 5:** Kültür ve direk bakı sonuçları

Gram boyama ile yapılan direk bakıda, örnek alınan hastaların 27'sinde patojen saptandı. Bunların 6(%22,2)'sında Gram pozitif bakteri, 11(% 40,7)'inde Gram negatif bakteri, 9(%33,3)'unda hif, 1(%3,8)'inde maya görüldü. Bağımlı gruplarda Ki-kare testi- Mc Nemar testine göre Gram boyama ile yapılan direk bakının duyarlılığı %42,3, seçiciliği %85,7 bulundu.



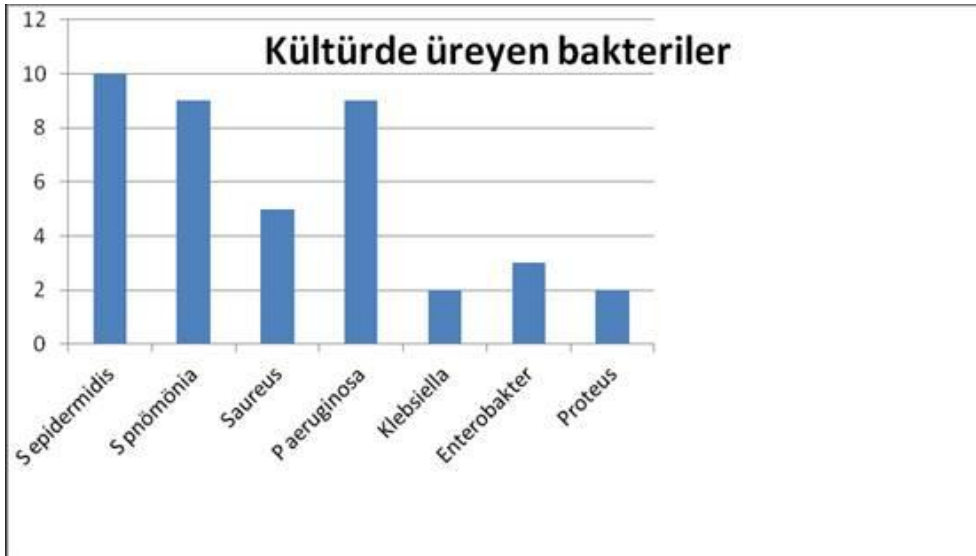
**Şekil 3:** Direk bakıda görülen patojenlerin yüzdeleri

Kültür için örnek alınan hastaların %59,8(52)'inde patojen üredi. Üreyen patojenlerin % 46,2'sini Gram pozitif bakteriler, %30,8'ini Gram negatif bakteriler, %23'ünü mantarlar oluşturuyordu.



**Şekil 4:** Kültürde üreyen patojenlerin yüzdeleri

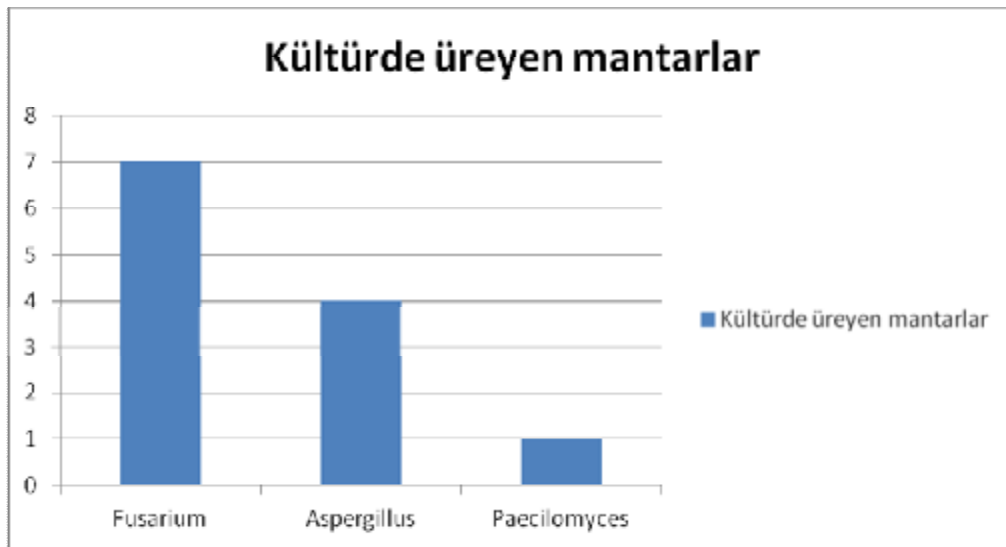
Toplam 52 hastada kültürde üreme oldu; bunların 40(%77)'i bakteri, 12(%23)'si mantardı. Bakterilerin 10(%19,3)'ü S epidermidis, 9(%17,3)'ü S pnömönia, 9(%17,3)'ü P aeruginosa, 5(%9,6)'i S aureus, 3(%5,9)'ü Enterebakter, 2(%3,8)'si Proteus, 2(%3,8)'si Klebsiella; mantarların ise 7(13,4)'si Fusarium, 4(%7,6)'ü Aspergillus, 1(%2)'i Paecilomyces idi.



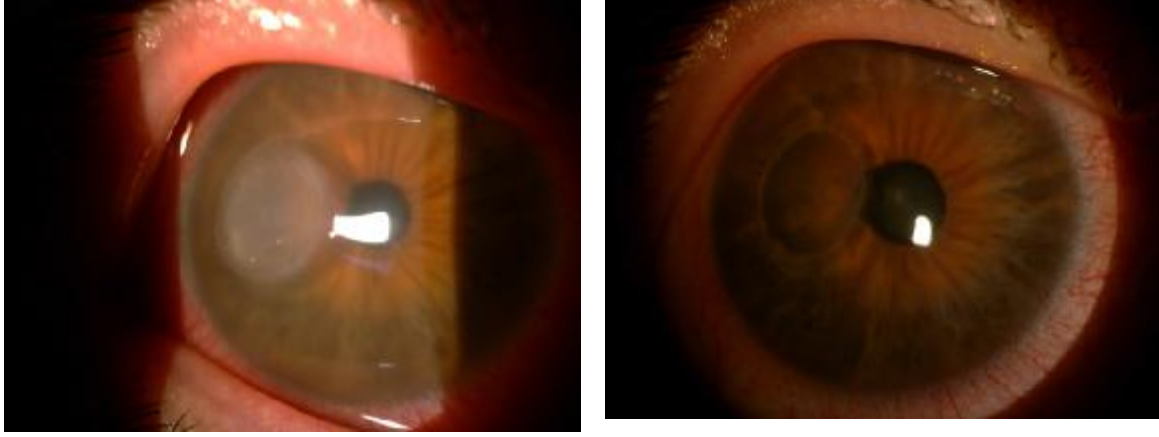
**Şekil 5:** Kültürde üreyen bakterilerin dağılımı

<b>Kültürde Üreyen Mikroorganizmalar</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde(%)</b>
<b>Gram pozitif bakteriler</b>	<b>24</b>	<b>46.2</b>
Staphylococcus epidermidis	10	19.3
Streptococcus pneumonia	9	17.3
Staphylococcus aureus	5	9.6
<b>Gram negatif bakteriler</b>	<b>16</b>	<b>30.8</b>
Pseudomonas aeruginosa,	9	17.3
Enterobacter	3	5.9
Proteus	2	3.8
Klebsiella pneumonia	2	3.8
<b>Mantarlar</b>	<b>12</b>	<b>23</b>
Fusarium	7	13.4
Aspergillus	4	7.6
Paecilomyces	1	2
<b>Toplam</b>	<b>52</b>	<b>100</b>

**Tablo 6:** Kültürde üreyen mikroorganizmalar

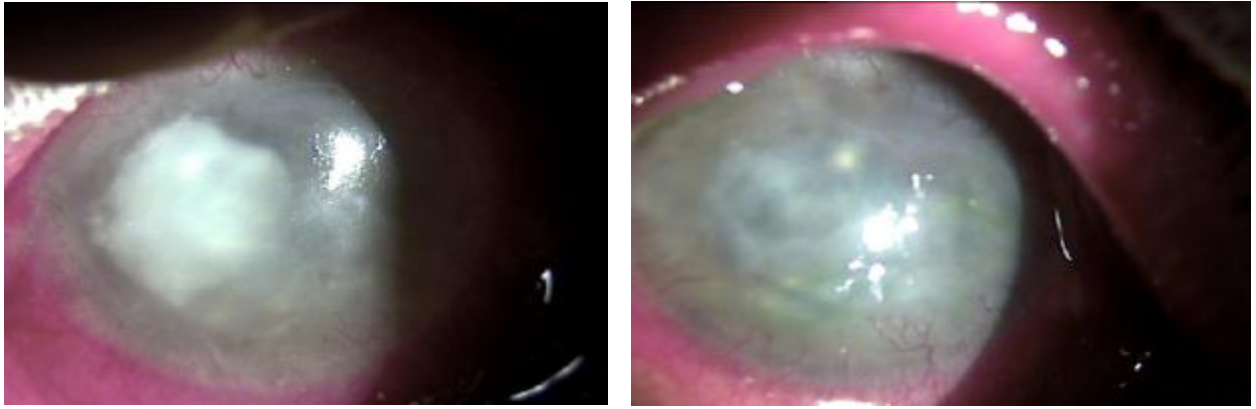


**Şekil 6:** Kültürde üreyen mantarların dağılımı



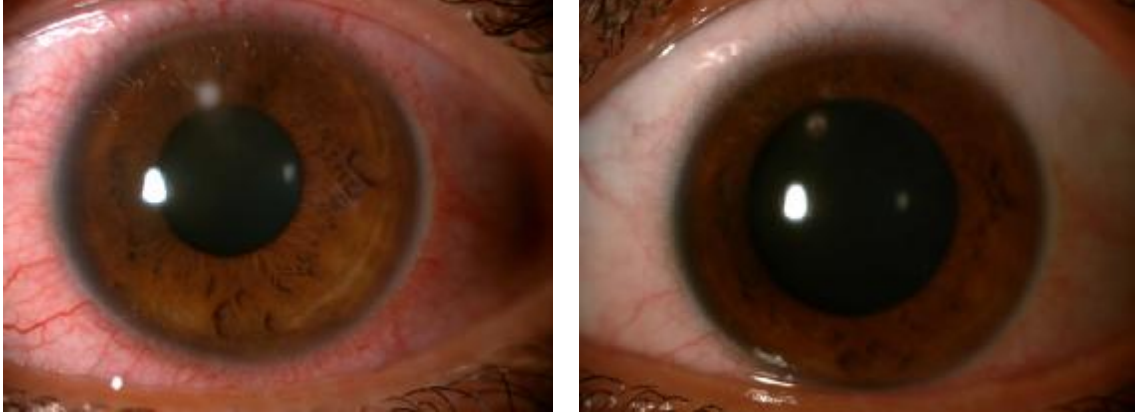
**Şekil 7:** P aeruginosa keratitinin tedavi öncesi ve sonrası

(27 yaşında bayan hasta, 4 yıldır KL kullanıyordu ve 3 gündür batma, bulanık görme şikayeti vardı. Fortifiye vankomisin ve fortifiye seftazidim tedavisi ile GK: 0,1'den 0,6'ya yükseldi.)

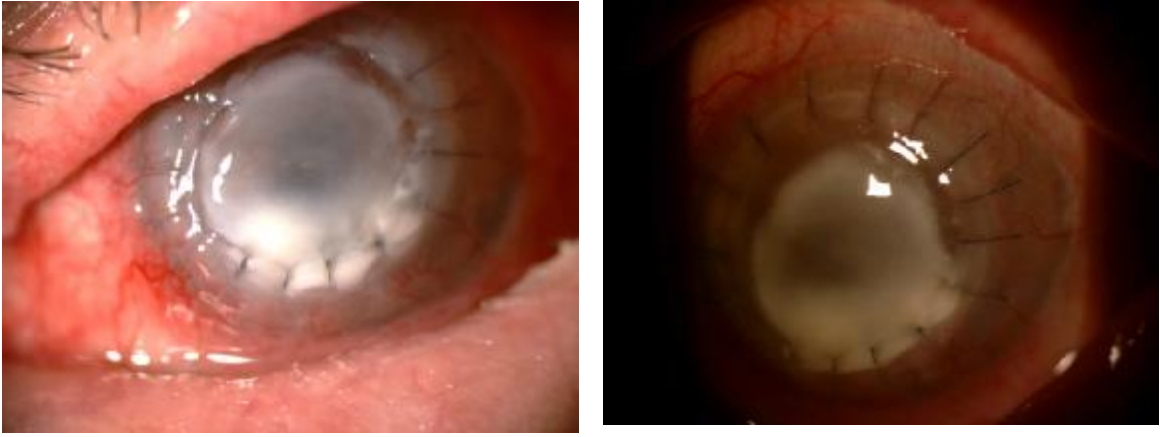


**Şekil 8:** P aeruginosa keratitinin tedavi öncesi ve sonrası

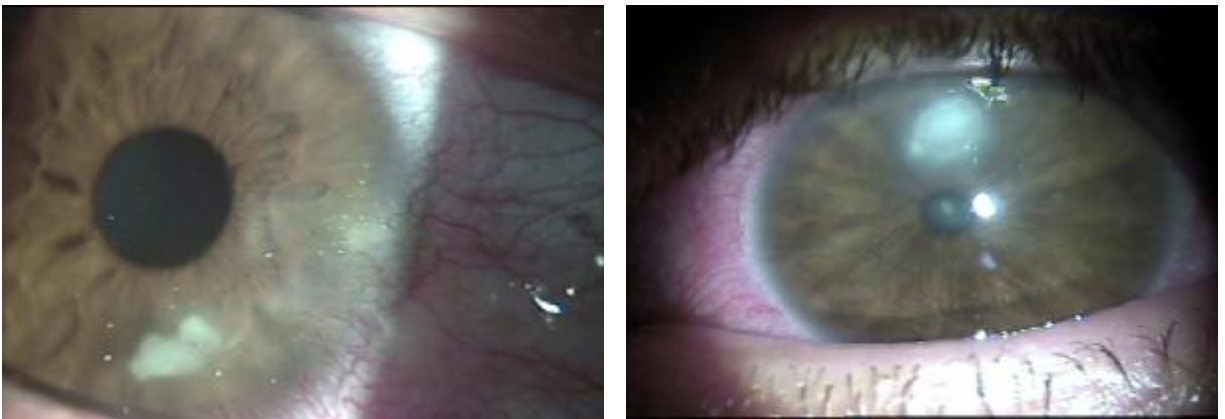
(67 yaşında erkek hasta, katarakt operasyonu öyküsü vardı ve 3 haftadır kızarıklık, bulanık görme şikayeti vardı. Dış merkezde ab tedavisi uygulanmış, iyileşme olmaması üzerine kliniğimize refere edilmişti. Fortifiye vankomisin ve fortifiye seftazidim tedavisi ile anatomik iyileşme sağlandı ama görme keskinliği el hareketleri düzeyinde kaldı.)



**Şekil 9:** Keratitin tedavi öncesi ve sonrası görünümü( kültürde üreme yok)



**Şekil 10:** PPK sonrası gelişen keratitin, tedavi öncesi ve 2 hafta sonrası



**Şekil 11:** S aureus keratiti olan iki farklı hasta



**Şekil 12:** S pnömönia keratiti



**Şekil 13:** Aspergillus keratiti

Direk bakıda Gram pozitif bakteri görülen 6 hastanın 2'sinde S epidermidis, 2'sinde S pnömönia, 1'inde S aureus üredi, 1 hastada ise kültürde üreme olmadı. Gram negatif bakteri görülen 11 hastanın ise 5'inde P aeuroginosa, 2'sinde Klebsiella, 1'inde Proteus üredi, 3 hastada üreme olmadı. Bu bulgulara göre direk bakıda Gram pozitif bakteri görülen hastaların %83,3'ünde kültürde Gram pozitif, Gram negatif bakteri görülen hastaların %72,7'sinde kültürde Gram negatif bakteri üredi. Hif görülen 9 hastanın 6'sında Fusarium, 2'sinde Aspergillus üredi, 1 hastada üreme olmadı. Direk bakıda hif görülen ama üreme olmayan bir hastadan patoloji ve tekrar mikrobiyolojiye gönderilmek üzere korneal örnek alındı. Patolojiye gönderilen örnek Periodic-Asid-Schiff(PAS) boyası ile boyanak hif görüldü. Maya görülen 1 hastada kültürde Paecilomyces üredi. Direk bakıda mantar görülen hastaların %90'nında kültürde üreme saptandı.

Kültürde Gram pozitif bakteri üreyen 24 hastanın direk bakısı değerlendirildiğinde 5 hastada Gram pozitif bakteri saptanırken, 19'unda patojen görülemedi. Gram negatif bakteri üreyen 16 hastanın direk bakısında ise 8'inde Gram negatif bakteri görüldü, 8'inde etken görülemedi. Bu sonuçlara göre Gram pozitif bakterilerde direk bakı pozitifliği %21 iken, Gram negatif bakterilerde direk bakı pozitifliği %50 olarak saptandı. Mantar keratiti olan 13 hastanın 12'sinde kültürde üreme oldu, 1'inde ise biyopsi preparatında hif görüldü. Bu hastaların 10'unda direk bakıda hif ve maya görüldü. Mantar keratitinde direk bakı pozitifliği %77 bulundu.

Kültür sonuçlarına bakıldığında erkek/kadın(E/K) oranı bakteriyel keratitli hastalarda 1,9, mantar keratitli hastalarda 2 olarak saptandı. Yani keratite neden olan

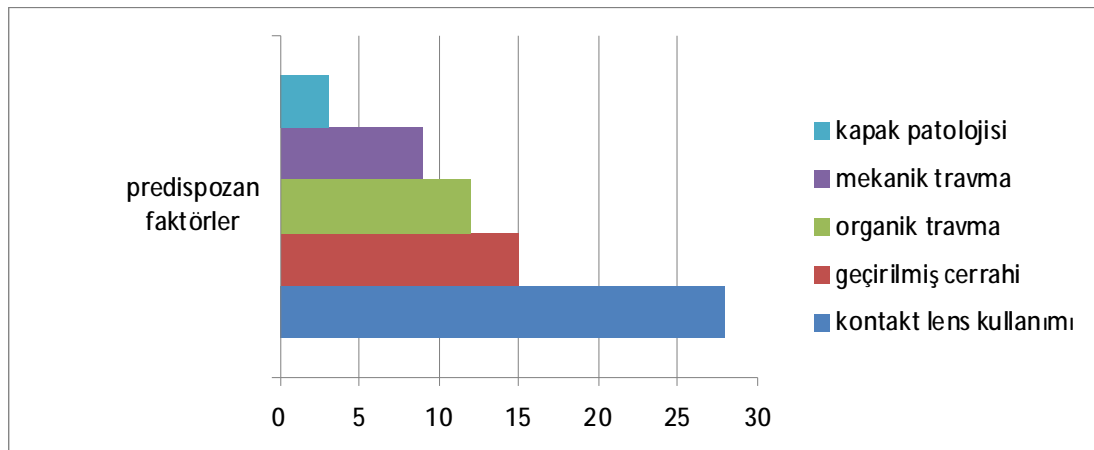


iki organizma türü de erkeklerde sık görülmekteydi. Hem bakteri hemde mantar keratiti erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu(p:0.02)

Altmış beş(%67,7) hastada korneal ülsere predispozisyon olabilecek bir neden vardı. Bunlar; yirmi sekiz(%43,1) hastada kontakt lens kullanımı, 15(%23,1) hastada geçirilmiş cerrahi, 10(%15,4) hastada organik travma, 9(%13,8) hastada mekanik travma, 2(%3,1) hastada lagofthalmus, 1(%1,5) hastada ektropiondu.

Predispozan faktörler	Sayı	Yüzde (%)
Kontakt lens kullanımı	28	43.1
Geçirilmiş cerrahi (katarakt, pterjium, PPV, intravitreal enjeksiyon, keratoplasti)	15	23.1
Organik travma	10	15.4
Mekanik travma	9	13.8
Kapak patolojisi	3	4.6
Toplam	65	100

**Tablo 7:** Hastalarda mevcut olan predispozan faktörler



**Şekil 14:** Hastalarda mevcut olan predispozan faktörler

Risk faktörleri ile kültürde üreyen etkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında; risk faktörü olmayanlarda Gram pozitif bakterilerin (S epidermidis, S pnömönia, S aureus) daha sık görüldüğü saptandı. Kontakt lens kullananlarda Gram negatif bakteriler(P aeruginosa) sık görülmekle birlikte Gram pozitif bakteriler de(S aureus, S pnömönia) vardı. Organik travmada mantar(Fusarium, Aspergillus) hakimiyeti vardı. Mekanik travma ve geçirilmiş cerrahi öyküsü olan hastalarda Gram pozitif bakteriler(S pnömönia) sıklığı ama etkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu( $p>0.05$ ).

Kültürde üreyen patojenler	Risk olmayan	KL kullanımı	Mekanik travma	Organik travma	Kapak patolojisi	Geçirilmiş cerrahi
S epidermidis	5	2	1	1	-	1
S pnömönia	4	-	2	-	-	3
S aureus	2	2	-	-	1	-
P aeruginosa	-	7	1	-	-	1
Enterobakter	1	-	1	-	-	-
E coli	1	-	-	-	-	-
Klebsiella	-	1	-	-	-	1
Proteus	-	-	1	-	-	1
Fusarium	3	1	-	3	-	-
Aspergillus	1	1	-	1	-	1
Paecilomyces	-	-	-	1	-	-

**Tablo 8:** Risk faktörleri ile kültürde üreyen patojenler arasındaki ilişki

Risk faktörlerine göre hastaların yaş ortalamaları hesaplandığında; kontakt lens kullananlarda  $33(\pm 17)$ , mekanik travmada  $43(\pm 15,7)$ , organik travmada  $56(\pm 12,3)$ , kapak patolojisinde  $60(\pm 40,2)$ , geçirilmiş cerrahide  $67(\pm 9,4)$  bulundu. Yaş ile kontakt lens kullanımı ve geçirilmiş cerrahi risk faktörleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, Mann-Whitney U testine göre kontakt lens kullananların genç, cerrahi geçirenlerin ise ileri yaşta keratit olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $P<0.001$ ).

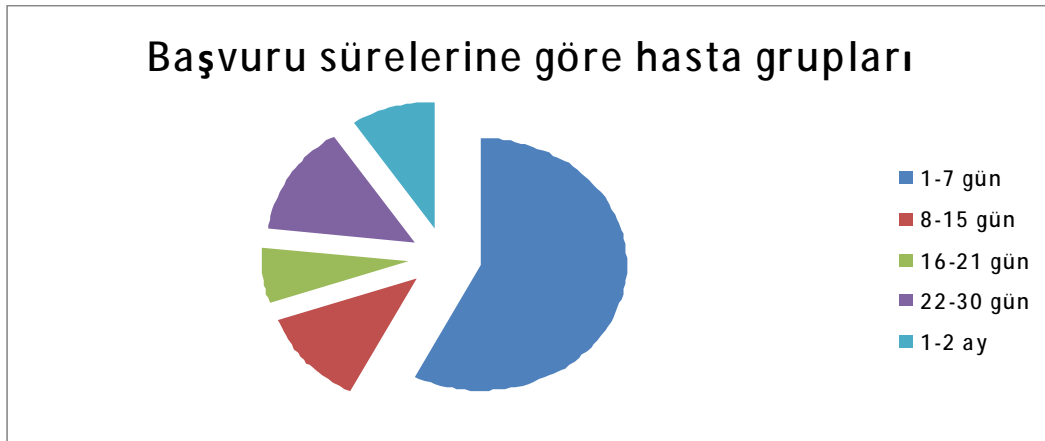
Risk faktörlerinin görme keskinlikleri üzerine etkisine bakıldığında; tedavi öncesindeki görme keskinlikleri risk faktörü olmayanlarda %41,9, mekanik travmada %33,3, organik travmada %50, kapak patolojisinde %100, geçirilmiş cerrahide %60

oranında el hareketi ile 1 metreden parmak sayma düzeyindeydi. Kontakt lens kullananlarda ise görme keskinliği %25 oranla 0,1-0,5 arasında, %39,3 oranla 0,6-tam arasındaydı. Tedavi sonrasındaki görme keskinlikleri ise risk faktörü olmayanlarda %45,2, organik travmada %70, kapak patolojisinde %33,3, geçirilmiş cerrahide %40 oranında el hareketi-1 metreden parmak sayma düzeyinde bulundu. Mekanik travmada %33,3 oranla 0,1-0,5 arasında, %44,4 oranla 0,6-tam arasındaydı. Kontakt lens kullananlarda ise %64,3 oranla 0,6-tam arasındaydı.

Hastaların şikayetlerinin başlaması ile kliniğimize başvuru zamanı arasındaki süre, 57 hastada 1 hafta, 11 hastada 2 hafta, 7 hastada 3 hafta, 12 hastada 4 hafta, 9 hastada ise 2 aya kadar uzanıyordu. Kliniğimize başvuran hastaların %51'i daha önce başka merkezlerde tedavi görmüş hastalardı. Geç dönemde başvuranların çoğu dış merkezde keratit nedeniyle tedavi olmuş ama iyileşme olmaması nedeniyle kliniğimize refere edilmiş hastalardan oluşuyordu.

Hastaların kliniğe ilk başvurma süresi	Sayı	Yüzde (%)
1 - 7 gün	57	59.4
8 - 14 gün	11	11.5
15 - 21 gün	7	7.2
22 -30 gün	12	12.5
1- 2 ay	9	9.4
Toplam	96	100

**Tablo 9:** Semptomların başlaması ile kliniğe başvurma zamanı arasındaki süre



**Şekil 15:** Başvuru sürelerine göre hasta grupları

Hastaların ilk başvuru süreleri ile risk faktörleri arasında ilişki olduğu görüldü. Şikayetlerin başlaması sonrasında ilk 3 gün içinde kliniğimize başvuran hastaların %59,1'ünü kontakt lens kullanan hastalar oluşturuyordu. Birinci hafta içinde başvuran hastaların %43.8'ini kontakt lens kullananlar, %24.8'ini risk faktörü olmayanlar, %10.5'ini mekanik travma öyküsü olanlar, %8.8'ini organik travma ve geçirilmiş cerrahisi öyküsü olanlar oluşturuyordu. Hastaların çoğu ilk 1 hafta içinde başvururken geçirilmiş cerrahi öyküsü olan hastalarda bu sürenin 1 aya kadar uzadığı görüldü.

Hastaların tedavi öncesindeki DEİGK, 15 hastada persepsiyon(+),projeksiyon(+)(P(+),P(+)), 41'inde el hareketi (EL) – 1 metreden parmak sayma(mps), 2'sinde 2 mps - 5 mps, 21'inde 0,1 – 0,5, 17'sinde 0,6 – tam düzeyindeydi. Tedavi sonrasında ise DEİGK düzeyleri 9 hastada (P+)P(+), 35'inde EH – 1 mps, 6'sında 2 mps - 5 mps, 14'ünde 0,1-0,5, 32'sinde 0,6-tam arasında saptandı. Kappa analizine göre tedavi sonrasında hastaların görme keskinliklerinde artış olduğu görüldü.

Tedavi öncesi DEİGK	Sayı	Yüzde (%)	Tedavi sonrası DEİGK	Sayı	Yüzde (%)
P + P+	15	15.6	P+ P+	9	9.4
EH – 1 mps	41	42.7	EH – 1 mps	35	36.5
2mps – 5 mps	2	2	2 mps – 5 mps	6	6.2
0.1 – 0,5	21	21.9	0,1 – 0,5	14	14.6
0,6-tam	17	17.8	0,6 – tam	32	33.3
Toplam	96	100	Toplam	99	100

**Tablo 10:** Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki düzeltilmiş en iyi görme keskinliği

Hastaların görme keskinlikleri logmar ile değerlendirildiğinde: tedavi öncesi ortalama DEİGK 2 logmar, tedavi sonrası ortalama DEİGK 1,5 logmar olarak

bulundu. Bağımlı gruplarda t testine göre tedavi ile hastaların görme keskinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı(  $p<0.001$ ).

Hastaların görme keskinlikleri patojene göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde; ortalama DEİGK'ği Gram pozitif bakteri keratitli hastalarda tedavi öncesinde 1,9 logmar, tedavi sonrası 1,4 logmar; Gram negatif bakteri keratitli hastalarda tedavi öncesinde 2,3 logmar, tedavi sonrasında 1,3 logmar; mantar keratitli hastalarda ise tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında 2.6 logmar olarak bulundu.

Hastaların hepsine anamnez ve oftalmolojik muayene ışığında şüphelenilen organizmaya yönelik ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. Hastaların çoğunluğunda (%71) kombinasyon tedavisi (sefazolin veya vankomisin ile amikasin, seftazidim veya moksifloksasin) uygulandı. Öykü ve klinik olarak görmeyi kısa sürede tehdit etmeyeceği düşünülen parasantral keratitte, küçük ve çok kısa sürede gelişmediği düşünülen vakalarda monoterapi (moksifloksasin) verildi. Ayrıca tüm hastalarda topikal siklopentolat günde 3 kez bir damla dozunda uygulandı. Ön kamara reaksiyonu belirgin ve/veya ön kamarası dar olanlar, infiltrasyonun tam kat olanlar, desmatosel olanlar, virteus wick sendromu olanlar, afak veya pseudofakik olanlar, skleranın etkilendiği hastalar, korneada sütün olan vakalarda oral siprofloksasin (2x500-750)verildi.

Hastane uygulaması gereğince ampirik tedavide sadece antibakteriyel ajanlar kullanıldı. Muayeneye göre mantar keratitinden şüphelenilse bile tedavi başlanması için direk bakı sonucunun çıkması beklendi. Klinik tanıya göre başlanan ampirik tedaviye 74 hastada(%77) cevap alındı ve bu hastalarda nefelyon, lökom veya vaskularize lökomla iyileşme gözlemlendi. Tedaviye cevap alınamayan 22(%23) olgudan 18'sinde kültürde üreme saptandı; bunların 12(%66,6)'si mantar, 4(%22,2)'ü Staphylococcus, 1(%5,6)'i Streptococcus, 1(%5,6)'i Pseudomonas'dı. Yirmi iki hastada tedavi değişikliği yapıldı ve bu hastaların 6'sında tedaviye yanıt alındı. On altı(%16,7) hastada ise ek cerrahi tedavi ile anatomik ve/veya fonksiyonel bütünlük sağlandı.

Yedi hastaya sadece penetran keratoplasti(PPK), 7 hastaya sadece amniyotik membran transplantasyonu(AMT), 1 hastaya doku yapıştırıcısı(siyonaakrilat), 1

hastaya doku yapıştırıcısı + AMT uygulandı. Hiçbir hastaya evisserasyon uygulanmadı. Bir hastaya da keratit tedavisi tamamlandıktan 1 ay sonra ektropion cerrahisi yapıldı. Hastalara uygulanan ek tedavi yöntemleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Ampirik tedaviye yanıt alınamayan hastalarda uygulanan ek tedavi yöntemleri	Hasta Sayısı
Penetran keratoplasti	7
Amniyotik Membran transplantasyonu	7
Doku yapıştırıcısı (siyanoakrilat)	1
Doku yapıştırıcısı + AMT	1

**Tablo11:** Ek cerrahi tedavi yöntemleri

Ek cerrahi gereken hastaların kültür sonuçlarına bakıldığında; PPK uygulananların 4’ü Fusarium, 1’i Paecilomyces, 1’i P auroginosa, 1’i S epidermidis hastasıydı. Bir S aureus ile 2 S epidermidis hastasına ve biyopsi sonucu fungal keratitle uyumlu gelen 1 hastaya AMT uygulandı. Doku yapıştırıcısı (siyanoakrilat) 1 S pnömönia hastasına uygulandı. Kültürde aspergillus üreyen bir hastaya da siyanoakrilat ve AMT uygulandı. AMT uygulanan 3 hastada ise kültürde üreme olmadı.

Mantar keratiti olan hastaların %53,8’ine, Gram pozitif bakteri keratiti olan hastaların %21’ine, Gram negatif bakteri keratiti olan hastaların %6’sına ek cerrahi uygulandı.



**Şekil 16:** PPK uygulanan Fusarium keratiti

Kültürde üreme olan hastaların antibiyogramları incelendi;

Penisiline bakterilerin %48,6'sı duyarlı, %51,3'ü dirençliydi. Enterobakter, Klebsiella, S aureus %100 dirençli, P aeruginosa %57,2 dirençli, Proteus %100 duyarlı, S epidermidis %60 duyarlı, S pnömönia %77,7 duyarlı bulundu.

Eritromisin sadece Gram pozitif bakterilerde çalışıldı. S aureus %80 dirençli, S epidermidis %90 dirençli, S pnömönia %100 duyarlıydı.

Gentamisin bakterilerin %80'inde duyarlı, %20'sinde dirençli bulundu. Enterobakter, Klebsiella, Proteus %100 duyarlı, P aeruginosa %89 duyarlı, S epidermidis %90 duyarlı, S aureus %80 dirençli idi.

Amikasin ve seftazidim sadece Gram negatif bakterilerde çalışıldı. Enterobakter, Klebsiella, Proteus ve P aeruginosa %100 duyarlı bulundu.

Siprofiloksasin bakterilerin %78,9'unda duyarlı, %21'inde dirençli idi. Enterobakter, Klebsiella, Proteus, S pnömönia %100 duyarlı, P aeruginosa %87,5 duyarlı, S epidermidis %70 duyarlı, S aureus %80 dirençliydi.

Vankomisin sadece S aureus ve S epidermidis üreyenlerde çalışıldı ve %100 duyarlı bulundu.

TMP-SMX bakterilerin %73,5'inde duyarlı, %26,5'inde dirençli bulundu. Enterobakter ve Klebsiella %100 duyarlı, S epidermidis %50 duyarlı, S pnömönia %70 duyarlı, S aureus %80 duyarlı, Proteus %50 duyarlıydı.

Antibiyotik Duyarlılıkları Yüzdeleri								
Bakteriler	Penisilin	Eritromisin	Gentamisin	Amikasin	Sipro.	Seftazidim	Vankomisin	TMP_SMX
S epidermidis	60	10	90	-	70	-	100	50
S pnömönia	77.7	100	-	-	100	-	-	70
S aureus	-	20	20	-	20	-	100	80
P aeuroginosa	42.8	-	89	100	87.5	100	-	-
Klebsiella	-	-	100	100	100	100	-	100
Enterobakter	-	-	100	100	100	100	-	100
Proteus	100	-	100	100	100	100	-	50

**Tablo 12:** Kültürde üreyen mikroorganizmalar ve duyarlı olduğu antibiyotikler



## 5. TARTIŞMA

Mikrobiyal keratit, gelişmekte olan ÷lkelerde tek taraflı k÷rlüğün başta gelen sebeplerindendir(1). Az sayıda mikroorganizma sağlam epitelden penetre olabirse de, keratitte altta yatan neden genellikle ok÷ler travmadır.

Mikrobiyal keratit insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte Hong Kong ve İskoçya'da yapılan çalışmalarda 10.000'de 0.36-0.63 arasında bulunmuştur(40,142). Kuzey Kaliforniya'da yapılan bir çalışmada ise ÷lseratif keratit insidansı 100.000'de 27,6 olarak saptanmıştır(143).

Mikrobiyal keratite neden olan patojenlerin insidansı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Keratitte, erken tanı ve tedavi prognoz açısından büyük önem taşıdığı için, lokal epidemiyolojik farklılıkların bilinmesi önemlidir. Brezilya, ABD, Yeni Zelanda, Güney Hindistan ve Avustralya'da Stafilokokların; Hong Kong ve Bahreyn'de Psödomonasın sık gör÷ldüğü bildirilmiştir(7, 8, 14, 40, 144, 145, 146).

Ege bölgesi, Türkiye'nin sosyoekonomik ve endüstriyel açıdan en gelişmiş bölgelerindendir. Őehir merkezinde endüstriyel aktivite ön planda iken kırsal kesimde yaşayan halkın çoğunluğu tarımsal aktivitelerde bulunmaktadırlar. Bu bölgede çiftçilik, iklimin ılıman olması nedeniyle yılın tüm aylarında yapılmaktadır. Epidemiyolojik olarak tarım işçilerinin yoğun bulunduğu alanlarda, özellikle ılıman ve nemli bölgelerde travmaya bağlı enfeksiyöz keratitlerin sık gör÷ldüğü bildirilmiştir.

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan keratitin tedavisi, etken olan mikroorganizmanın saptanması ve buna yönelik etkili antibiyotiklerin kullanılması ile olmaktadır. Ampirik tedavinin planlanmasında ise bölgenin epidemiyolojik ve mikrobiyolojik özelliklerinin, olası risk faktörlerinin bilinmesi yardımcı olmaktadır.

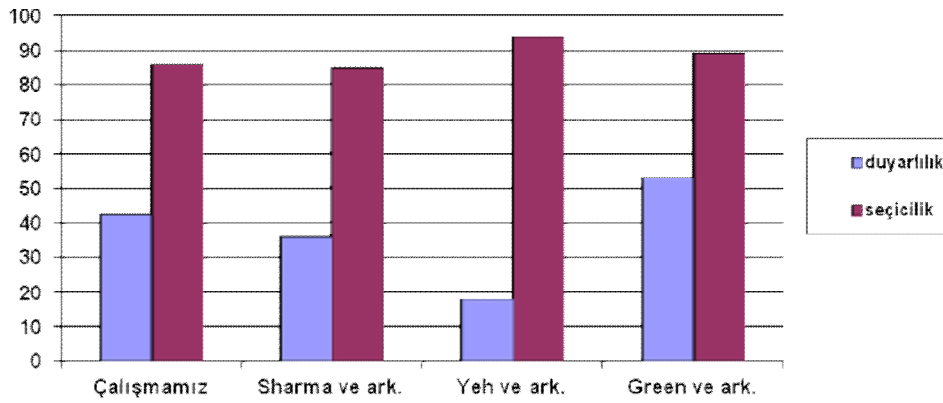
Bu çalışmada amacımız; bölgemizdeki epidemiyolojik özelliklerin ve keratite zemin hazırlayan faktörlerin saptanması, sık rastlanan mikroorganizmaların tespit edilmesinde kültür ve Gram boyama yapmanın yararının belirlenmesi, ampirik tedavi etkinliğinin incelenmesidir.

Keratit, hem kadınlarda hem de erkeklerde görülebilmektedir. Hong Kong, İsviçre ve Fransa'da yapılan çalışmalarda keratitli hastalar arasında cinsiyet farkı saptanmamıştır(9, 27, 40). Paraguay, Nepal, Ahmedabad, Brezilya, Madurai ve Güney Hindistan'da yapılan çalışmalarda ise keratitin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir(5,14, 82, 91, 147, 148). Çalışmamızdaki keratit hastalarının 36(%37,5)'sı kadın, 60(%62,5)'i erkekti. Erkeklerde daha fazla olmasının nedeni; toplumumuzda erkeklerin dış ortamda daha fazla travmaya maruz kalması olabilir.

Keratit hastaları çalışmalarda yaşa göre gruplandırılarak değerlendirilmiştir. Lam ve ark nın yaptıkları çalışmada hastaların %9'u 20 yaş altında, %34'ü 21-39 yaş arasında, %28'i 40-64 yaş arasında, %29'u 65 yaş üzerinde bulunmuştur(40). Başak ve ark nın yaptıkları çalışmada hastaların %8,7'si 20 yaş altında, %49,2'si 21-40 yaş arasında, %29,6'sı 41-60 yaş arasında, %12,8'i 60 yaş üzerinde saptanmıştır(149). Çalışmamızda ise hastaların %9,4'ü 20 yaş altında, %33,3'ü 21-40 yaş arasında, %23'ü 41-60 yaş arasında, %28'i 61-80 yaş arasında, %6,2'si 81 yaş üzerinde idi. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda keratit gelişen hastaların çoğunun 21-40 yaş arasında olduğu görüldü. Bunun nedeni risk faktörü taşıyan hastaların çoğunun aktif çalışma hayatı nedeniyle oküler travmaya maruz kalacak ve kontakt lens kullanabilecek yaşlarda hastalardan oluşması olabilir.

Avustralya'da yapılan çalışmada hastalar, çocuk ( $\leq 16$  yaş), yaşlı ( $\geq 65$  yaş) ve erişkin(17-64 yaş) olmak üzere üç gruba ayrılarak incelenmiş; çocuk yaş grubunda fungal keratitin anlamlı düzeyde az görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca yaşlı hastalarda travmatik olmayan hazırlayıcı nedenlerin (göz yüzeyindeki bozukluklar, daha önce göze yapılmış cerrahi girişimler), önem sıralamasında travmaya yakın olduğu bulunmuştur(36). Bizim çalışmamızdaki hastalar yaşa göre gruplandırıldıklarında %3,1(3)'i 16 yaş altında, %68,8(66)'i 17-64 yaş arasında, %28,1(27)'i 65 yaş üzerinde idi. Çocuk yaş grubundaki 3 hastada kültürde bakteri üremesi saptandı. Predispozan faktör açısından değerlendirildiğinde çocuk hastaların 2'sinde altta yatan neden bilinmiyor iken, 1'inde lagoftalmus mevcuttu. Yaşlı hastalarda ise travma dışı nedenlerin(geçirilmiş cerrahi(8), kontakt lens kullanımı(3), lagoftalmus(1), ektropion(1)), travmadan(5) daha fazla sayıda olduğu görüldü.

Çalışmamızda, mikrobiyal keratitli hastalarda Gram boyamanın duyarlılığı %42,3, seçiciliği %85,7 olarak bulundu. Sharma ve ark. erken dönem keratitlerde Gram boyamanın duyarlılığını %36, seçiciliğini %84,9 olarak saptamıştır(150). Yeh ve ark. Bakteriye keratitlerde Gram boyamanın duyarlılığını %18, seçiciliğini %94 olarak bildirmiştir(151). Green ve ark. ise mikrobiyal keratitlerde Gram boyamanın duyarlılığını %53, seçiciliğini %89 olarak belirtmiştir(152). Çalışmamızda Gram boyama ile yapılan direkt bakının duyarlılık/seçicilik oranları diğer çalışmalarla yakın değerlerde bulunmuştur.



**Şekil 17:** Çalışmalardaki duyarlılık/seçicilik oranları

Çalışmamızda hastaların 52'inde (%59,8) kültürde üreme saptandı. Üreyen patojenlerin 40(%46)'ı bakteri, 12(% 13,8)'si mantardı. Diğer çalışmalarda kültürde patojen üreme oranı %35 ile %68 arasında bildirilmiştir (5, 6, 14, 16, 27, 40, 148, 149, 151,153). Bizim çalışmamızda da, diğer çalışmalarla benzer oranlarda kültürde üreme saptandı. Hastalarımızın % 51'nin daha önce antibiyotik kullanmış olması kültürde üreme oranının daha yüksek olmasını engellemiş olabilir.

Tewari ve ark. nın yaptıkları çalışmada hastaların % 47'sinde direkt bakı(+) kültür(+), % 4'ünde direkt bakı(+) kültür(-), % 28'inde direkt bakı(-) kültür(+), %37'sinde direkt bakı(-) kültür(-) olarak bulunmuştur(148). Sharma ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise hastaların % 18'inde direkt bakı(+) kültür(+), % 8'inde direkt bakı(+) kültür(-), % 32'sinde direkt bakı(-) kültür(+), % 32'sinde direkt bakı(-) kültür(-) olarak tespit edilmiştir(150). Çalışmamızda bu oranlara benzer oranlarda, hastaların

%25'inde direk bakı(+) kültür(+), % 5'inde direk bakı(+) kültür(-), % 35'inde direk bakı (-) kültür(+), % 35'inde direk bakı(-) kültür(-) bulundu.

	Çalışmamız(%)	Tewari ve ark.(%)	Sharma ve ark.(%)
Direk bakı(+) kültür(+)	25	47	18
Direk bakı(+) kültür(-)	5	4	8
Direk bakı(-) kültür(+)	35	28	32
Direk bakı(-) kültür(-)	35	37	32

**Tablo 13:** Mikrobiyoloji sonuçlarının yüzdeleri

Gopinathan ve ark. kültürde üreme saptanan tüm mikrobiyal keratitli hastalarda direk bakı pozitifliğini %80,9, sadece bakteriyel keratitlilerde direk bakı pozitifliğini % 45,7 olarak bulmuştur(16). Bizim çalışmamızda ise kültürde üreme saptanan tüm mikrobiyal keratitlilerde bu oran % 44,2, bakteriyel keratitlilerde % 32,5, mantar keratitlilerde % 77 olarak bulundu.

Tewari ve ark. nın yaptıkları çalışmada direk bakıda bakteri görülen hastaların %81,2'sinde kültürde bakteri, direk bakıda mantar görülen hastaların %100'ünde kültürde mantar üremiştir(148). Bizim çalışmamızda direk bakıda bakteri görülen hastaların %76,5'inde kültürde bakteri, direk bakıda mantar görülen hastaların %90'nında kültürde mantar üremesi saptandı.

Mikrobiyal keratitlerle ilgili yapılan çalışmalarda, keratite neden olan patojenler dünyanın farklı yerlerinde farklı özellikler göstermektedir. Elde edilen izolatların tipleri birtakım değişiklikler gösterse de Gram (+) koklar keratitlerde en sık üretilen mikroorganizma türünü oluşturmaktadır (6, 9, 14, 16, 27,148, 151,153). En sık saptanan Gram pozitif bakteri, çalışmaların bazılarında S epidermidis, bazılarında S pnömönia, bazılarında da S aureus olarak bildirilmiştir (5, 9, 14, 16, 27, 148, 150, 151). Çalışmamızda da Gram (+) bakteriler izolatların büyük kısmını(%46) oluşturmaktaydı ve en sık izole edilen Gram pozitif bakteri, S epidermidis(% 19,2) idi. İkinci sıklıkta ise gram negatif bakteriler (%30,7) üredi; bunun da en sık izole edilen türü, diğer birçok çalışma ile uyumlu olarak P aeruginosa(%17,3) idi(6, 7, 9, 14,27,151 ).

Kültür sonuçlarına göre dört(%7,7) hastada birden fazla etken saptandı: birinde P aeruginosa ve S epidermidis, ikincisinde S aureus ve S epidermidis, üçüncüsünde S epidermidis ve S mitis, dördüncüsünde Aspergillus ve S epidermidis üredi. Bizim çalışmamızda bu oran düşük olsa da keratite birden fazla etkenin neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Mikrobiyal korneal ülserlerde, fungal keratit görülme oranı, bakteriyel keratit görülme oranına göre oldukça düşük düzeydedir; yapılan değişik çalışmalarda % 6 - 20 arasında olduğu gösterilmiştir(6, 144, 154, 155).Çalışmamızda, yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak fungal keratit görülme oranı %13,5 olarak saptandı.

Dünya genelinde en sık görülen fungal keratit etkeni Aspergillus türüdür(118). Güney Hindistan, Brezilya, Gana ve Paraguay'da Fusarium; Kuzey ve Doğu Hindistan, Nepal, Bangladesh ve Ahmedabad'da Aspergillus; Pensilvanya'da ise Candida en sık izole edilen fungal keratit etkeni olarak bildirilmiştir. (5, 7, 14, 39, 66, 82, 91, 92, 118, 147-149). Çalışmamızda en sık izole edilen fungal keratit etkeni ise Fusarium'du.

Lam ve ark nın yaptıkları çalışmada, hastaların tedavi sonrası görme keskinliği; %8'inde 6/6, %24'ünde 6/9, %23'ünde 6/12-6/36, %14'ünde 1-6/60, %26'sında parmak sayma ile ışık hissi arasında, %5'inde ışık hissi yok olarak tespit edilmiştir(40). Tanure ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise hastaların tedavi sonrası görme keskinliği; %33'ünde 20/20-20/40, % 20,9'unda 20/50-20/100, %12,5'inde 20/200-20/400, %33,3'ünde parmak sayma-ışık hissi olarak bulunmuştur(66). Çalışmamızda ise hastaların tedavi sonrasındaki DEİGK düzeyleri; % 9,4'ünde ışık hissi pozitif, %36,5'inde EH – 1 mps, %6,3'ünde 2 mps - 5 mps, %14,6'sında 0,1-0,5, %33,3'ünde 0,6-tam olarak saptandı. Çalışmamızda tedavi sonrası görme keskinlik sonuçları diğer çalışmalarla benzer düzeylerde bulunmuştur.

Birçok çalışmada, kornea ülserinin oluşmasına neden olan predispozan faktörlerin önemi vurgulanmaktadır. Predispozan faktörler arasında trikiyazis, dakriyosistit, kontakt lens kullanımı, oküler travma, oküler cerrahi, büllöz keratopati, keratokonjonktivit, immünosüpressif tedavi olduğu bildirilmiştir(114,156). Upadhyay

ve ark. Yaptıkları çalışmada %85,4 hastada predispozan faktör saptamışlar; bunlar arasında %52,8 ile korneal travmanın en sık neden olduğunu belirtmişlerdir(91). Srinivasan ve ark. ile Tewari ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda %65,4 ve %90 ile en sık görülen risk faktörü oküler travma olarak bildirilmiştir(5,148). Bunun yanında Green ve ark. ile Bourcier ve ark. yaptıkları çalışmalarda hastaların %70'inde ve %90,6'sında risk faktörü saptamışlar; bunlar arasında en sık nedenin %21,7 ve %50,3 ile kontakt lens kullanımı olduğunu belirtmişlerdir(6,27). Çalışmamızda ise hastaların %67,7'sinde predispozan faktör varlığı tespit edildi. Bunun en sık nedenini %43,1 ile kontakt lens kullanımı oluşturuyordu. Diğer nedenler sırasıyla travma(%29,2), geçirilmiş cerrahi(%23,1) ve kapak patolojisi (%4,6) idi.

Gelişmiş ülkelerde kontakt lens kullanımının yaygınlaşması ile mikrobiyal keratit insidansının arttığı gözlenmiştir. Avustralya, ABD, Hollanda, Hong Kong ve İskoçya'da yapılan çalışmalarda kontakt lense bağlı keratit insidansı 10.000'de 2,2 - 4,2 arasında bildirilmiştir(40, 48, 142, 157, 158). Sert - gaz geçirgen, yumuşak, tek kullanımlık ve kozmetik lensler dahil tüm kontakt lens tiplerinde mikrobiyal keratit gelişebilmektedir(48-50). Keratitte altta yatan nedenin lens materyalinden çok kontakt lens kullanımı sırasında hijyen kurallarına uyulmaması, lenslerin gece boyunca gözde kalması, sigara kullanılması ve rahatsızlık duyulmasına rağmen lens kullanımının sürdürülmesi gibi kullanıcıya ait faktörlere bağlı olduğu öne sürülmüştür(40,114).

Keratit insidansının, uzun süre kullanılabilen lenslerde, tek kullanımlık lenslere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir(46,114). Poggio ve ark. ile Cheng ve ark. nin yaptıkları çalışmalarda günlük yumuşak kontakt lens kullananlarda mikrobiyal keratit insidansı sırasıyla; 10.000'de 4,1 ve 3,5 iken, uzun süreli yumuşak lens kullananlarda bu oran 10.000'de 20,9 ve 20 olarak bulunmuştur(48,157). Stapleton ve ark. nin yaptıkları çalışmada mikrobiyal keratit insidansı(10.000'de), günlük yumuşak lens kullananlarda 1,9, günlük silikon hidrojel lens kullananlarda 11,9; uzun süreli yumuşak lens kullananlarda 19,5, uzun süreli silikon hidrojel lens kullananlarda 25,4 olarak bulunmuştur(158). Schein ve ark. 30 gün boyunca gece-gündüz silikon hidrojel lens kullanan hastalarda mikrobiyal keratit insidansını 10.000'de 18 olarak saptamıştır(46). Bu sonuçlar kontakt lenste hipoksi ve gün sonu konforu açısından

silikon hidrojel teknolojisine geçmenin keratit riskini azaltmamış olduğunu ve hala kullanıcıya bağlı nedenlerin etkin olduğunu göstermektedir(114).

Korneal ülserasyona yatkınlık yaratan en sık neden gelişmekte olan ülkelerde travma, gelişmiş ülkelerde kontakt lens kullanımı olarak belirtilmektedir(159). Değişik çalışmalarda; Fransa'da %50,3, Bahreyn'de %40, Avustralya'da %33,7, Hong Kong'da %26 ile en sık saptanan risk faktörü kontakt lens olarak bildirilmiştir(27, 35, 40, 144). Bu durum genellikle lensle uyuma, banyo yapma, denize-havuz girme, lensini zamanında değiştirmeme ve lens kabındaki solüsyonu yenilememe gibi kullanım hatalarına bağlı ortaya çıkmaktadır. Lam ve ark.nın yaptıkları çalışmada hastaların %26,4'ünde kontakt lens kullanımı risk faktörü olarak belirlenmiştir. Kontakt lens kullanan hastalardaki kültür pozitifliği %36 olarak bulunmuş; bunların da %20,3'ünde P aeruginosa ürettiği saptanmıştır(40). Green ve ark. nin yaptıkları çalışmada hastaların %20,9'unda kontakt lens kullanımı tespit edilmiştir. Bu hastalarda en sık P aeruginosa(%55) olmak üzere %77 oranında kültürde üreme saptanmıştır(152). Çalışmamızda 28(%43,1) hastada kontakt lens kullanımı predispozan faktör olarak bulundu. Hastaların öyküleri alındığında; lensle uyuma, uzun süre gece-gündüz lensini çıkarmama, lensle havuz girme, lensi musluk suyu ile yıkama, kızarıklık ve batma olmasına rağmen lens takmaya devam etme gibi kullanım hataları olduğu görüldü. Bunların 14(%50)'ünde kültürde mikroorganizma üremesi saptandı. Üreyen mikroorganizmalar P aeruginosa(7), S aureus(2), S epidermidis(2), Klebsiella(1), Aspergillus(1) ve Fusarium(1) idi. Çalışmamızda, diğer çalışmalarla uyumlu olarak kontakt lens kullanan hastalarda en sık izole edilen bakteri P aeruginosa(%25) olarak bulundu. Bu, kontakt lens kullanımının P aeruginosa'nın korneaya penetre olmasını kolaylaştırmasına bağlı olabilir (160).

Avustralya'da, kontakt lens kullanım öyküsü olan hastaların (ortalama yaş 30), diğer risk faktörlerini taşıyanlara göre (ortalama yaş 40-47) anlamlı düzeyde daha genç olduğu gözlenmiştir(35). Bahreyn'de yapılan çalışmada, hastaların yaş ortalaması 51 iken kontakt lens kullananların yaş ortalaması 21 olarak bulunmuştur(144). Çalışmamızda hastaların tümünün yaş ortalaması 47,7, kontakt lens kullanımı sonrasında keratit gelişen hastaların yaş ortalaması 33 olarak bulundu.

Kontakt lens kullanan hastaların erken yaşta keratit olmasının nedeni; kontakt lens kullanımının yaygınlaşması ve kullanım yaşının küçülmesine bağlı olabilir.

Kontakt lens kullanımının yaygınlaşmasına rağmen kontakt lens kullanım kuralları ve olası riskleri konusunda hasta bilgilendirilmesi giderek daha geri plana itilmektedir. Bu nedenle görme keskinliğinde kalıcı azalma ve göz kaybına varan komplikasyonlarla karşılaşma ihtimalimiz giderek artmaktadır. Özellikle hijyen kurallarının önemi konusunda ve olası acil durum belirtileri açısından hastalar mutlaka bilgilendirilmelidir.

Hindistan'da yapılan çalışmada hastaların şikayetlerinin başlaması ile kliniğe başvuru zamanı arasındaki süre; hastaların %46'sında 1-7 gün, %24,8'inde 8-14 gün, %16,4'ünde 15-29 gün, %6,8'inde 1-2 ay, %5,4'ünde 2 aydan sonra olarak bildirilmiştir(161). Nepal'de hastaların % 56,3'ü 1. haftada, %18,1'i 1. aydan sonra; Batı Hindistan'da ise hastaların %11,1'i 1. haftada, %13'ü 1. ayda hastaneye başvurmuştur(91,149). Çalışmamızda hastaların %59'u 1-7 gün, % 11,5'i 8-14 gün, %7,2'si 15-21 gün, %12,5'i 22-30 gün, %9,4'ü 1-2 ay içinde kliniğimize başvurdu. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızdaki keratit hastalarının çoğu şikayetlerinin başlaması sonrasındaki ilk hafta içinde hastaneye başvurmuştur.

Hastaların kliniğimize başvuru süreleri ile görme keskinlikleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; birinci hafta içinde başvuran hastaların ortalama DEİGK tedavi öncesinde 1,9 logmar, tedavi sonrasında 1,0 logmar olarak bulundu. İkinci hafta ve sonrasında başvuranların ortalama DEİGK ise tedavi öncesinde 2,5 logmar, tedavi sonrasında 2,2 logmar idi. Kliniğimize erken dönemde başvurmayan hastaların çoğu(%51) daha öncesinde çeşitli medikal tedaviler uygulanmasına rağmen iyileşme olmaması nedeniyle kliniğimize refere edilmiş hastalardan oluşuyordu. Bu nedenle geç dönemde tedavi edilen hastalarda iyileşme sağlansa da görme keskinliğindeki kalıcı azalma önlenememiştir.

Kliniğimize ilk hafta (özellikle ilk 3 gün) içinde başvuran hastaların %43,8'i kontakt lens kullanan hastalardan oluşmakta idi. Bu oran bölgemizde kontakt lens kullanan hastaların keratit açısından bilinçli ve tedbirli olduğunun göstergesi olabilir.



Çalışmamızda mikrobiyal keratit nedeniyle tedavi edilen hastaların, tedavi sonrası görme keskinliği % 14,6'sında 0,1-0,5, %33,3'ünde 0,6-tam arasında; risk faktörü kontakt lens olan hastaların tedavi sonrası görme keskinliği %14,3'ünde 0,1-0,5, %64,3'ünde 0,6-tam arasında bulundu. Keay ve ark. nın yaptıkları çalışmada mikrobiyal keratit nedeniyle tedavi altına alınan hastaların tedavi edilen gözü, diğer gözle kıyaslanarak değerlendirilmiş; hastaların % 23,4'ünde 2 sıradan fazla, %1,6'sında 10 sıradan fazla kayıp saptanmıştır. Çalışmadaki hastalar risk faktörlerine göre ayrıldıklarında: kontakt lens kullanan hastaların % 27,7'sinde 2 sıradan fazla kayıp olduğu ama hiçbir hastada 10 sıradan fazla kayıp olmadığı görülmüştür(35). Lam ve ark nın yaptıkları çalışmada mikrobiyal keratitli hastaların tedavi sonrası görme keskinliği %32'sinde 6/6-6/9, %23'ünde 6/12-6/36 iken kontakt lens kullanan hastaların tedavi sonrası görme keskinliği %38'inde 6/6-6/9, %32'sinde 6/12-6/36 olarak bulunmuştur(40). Diğer çalışmalarda, çalışmamızda da olduğu gibi kontakt lens kullanan hastaların görme keskinliği diğer risk faktörlerine göre daha iyi düzeyde bulunmuştur.

Kontakt lens kullanan hastaların görme keskinlikleri, hastaların başvuru sürelerine göre değerlendirildiğinde, kliniğimize ilk hafta içinde başvuran hastaların ortalama DEİGK tedavi öncesi 1,1 logmar, tedavi sonrasında 0,5 logmar olarak bulundu. Daha sonrasında başvuranların ortalama DEİGK ise tedavi öncesi ve tedavi sonrasında 2,1 logmar idi. Bu sonuçlar görme keskinliği açısından erken tanı ve tedavinin ne denli önemli olduğu göstermektedir. Ayrıca çalışmadaki hastaların bir kısmı(%14,3) büllöz keratopati nedeniyle kontakt lens kullanan ileri yaşlı hastalardan oluşmakta idi. Bu hastalarda tedavi ile anatomik iyileşme olmasına rağmen görme keskinliğinde önemli bir artış sağlanamadı.

Diğer bir risk faktörü olan oküler travma(özellikle organik maddelerle), sıklıkla fungal keratit gelişmesine neden olmaktadır. Travmanın, hastanın hatırlayamayacağı kadar hafif olabileceği çalışmalarda bildirilmiştir(162). Tanure ve ark. Yaptıkları çalışmada fungal keratitli hastaların %16,7'sinde risk faktörü olmadığını belirtmiştir(66). Gopinathan ve ark. fungal keratitli 1354 hastanın 351(%25,9)'inde risk faktörü saptanmadığını bildirmiştir(82). Çalışmamızda fungal keratit tanısı konan 13 hastanın 5'inde organik travma, 2'sinde kontakt lens kullanımı, 1'inde geçirilmiş cerrahi öyküsü mevcut iken 5(%39)'inde altta yatan neden bilinmiyordu.

Güney Hindistan'da yapılan iki farklı çalışmada fungal keratitli hastalarda en sık saptanan risk faktörü %54.4 ve %81.9 ile travma olarak bulunmuştur(16,82). Ahmedabad'da mikrobiyal keratit tanısı almış 150 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %90'nında travma öyküsünün olduğu; bunların %34'ünü organik travmanın oluşturduğu bildirilmiştir(148). Çalışmamızda ise fungal keratitli 13 olgunun % 39'unda travma(organik) öyküsü tespit edildi.

Yapılan bir çalışmada filamentöz mantarların, travmatik enfeksiyöz keratitlerin 1/3 - 2/3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir(163). Tanure ve ark. nın yaptıkları çalışmada 24 fungal keratitli hastanın %8,3'ünde travma öyküsü olduğu ve bu hastaların hepsinde filamentöz mantar ürediği bildirilmiştir(66). Çalışmamızda da 10 olguda organik, 9 olguda mekanik olmak üzere toplam 19 hastada travma öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 4(%21)'ünde kültürde filamentöz mantar (*Fusarium*(3), *Aspergillus* (1)) üremesi saptandı.

Fungal keratitlerde görme sonuçları genellikle diğer enfeksiyöz keratitlere göre daha kötüdür. Çalışmamızdaki hastaların görme keskinlikleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde; mantar keratitlilerde tedavi öncesinde 2,6 logmar, tedavi sonrasında 2,6 logmar; Gram negatif bakteri keratitlilerde tedavi öncesinde 2,3 logmar, tedavi sonrasında 1,3 logmar; Gram pozitif bakteri keratitlilerde tedavi öncesinde 1,9 logmar, tedavi sonrasında 1,4 logmar olarak bulundu. Bu sonuçlar, tedavi ile Gram pozitif ve Gram negatif bakteri keratitli hastaların görme keskinliklerinde artış olduğunu ama mantar keratitli hastalarda vizyonda değişiklik olmayıp sadece anatomik başarı sağlandığını göstermektedir. Furlanetto ve ark. nın yaptıkları çalışmada hastaların görme keskinlikleri tedavi öncesinde %26,1'inde 20/60'dan fazla, %15,3'ünde 20/60-20/400 arasında, %58,4'ünde 20/400'dan az; tedavi sonrasında %30,7'sinde 20/60'dan fazla, %10,7'sinde 20/60-20/400 arasında, %53.8'inde 20/400'dan az olarak bulunmuştur ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışmadaki hastaların görme keskinliğinde artış olmaması hastaların fungal keratit olmasına bağlanmıştır(164). Bizim çalışmamızda da fungal keratitli hastaların tedavi sonrası görme keskinliğinde artış saptanmamıştır.

Kliniğimizde mikrobiyal keratit tedavisinde ampirik antibakteriyel tedavi uygulandı. Antibiyotik tedavisi korneal lezyonun lokalizasyonuna, kornea derinliğine, şüphelenilen olası etken patojene ve görmede kalıcı hasar oluşturma riskine göre belirlendi. Hastaların çoğuna (%71) kombinasyon tedavisi (sefazolin veya vankomisin ile amikasin, seftazidim veya moksifloksasin) uygulandı. Olgularımızın ampirik tedaviye yanıtı %77 idi. Yalçın ve ark. uyguladıkları ampirik tedaviye %39, Karakaş ve ark. ise %80 yanıt bildirmişlerdir(165,166). Leibovitch ve ark. %24, Green ve ark. %23 olguda ampirik tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle kültür sonucuna göre tedavi rejimini değiştirdiklerini belirtmişlerdir(6,167). Hastalarımızda ampirik tedaviyle elde edilen yüksek başarı oranını, hastaların yatırılarak yakın takip edilmesine ve daha önceki kültür-antibiyoqram sonuçlarına göre bölgemizdeki etken patojenlerin ve duyarlı oldukları antibiyotiklerin tahmin edilebilmesine bağlıyoruz. Bunun yanında hastanemizde direk bakı sonucu çıkmadan ampirik tedavi olarak fungal ajanlara karşı tedavi başlanmamasının ampirik tedavi başarısını bir miktar azalttığını da düşünmekteyiz.

Çalışmamızda S epidermidis vankomisine %100, gentamisine %80, siprofloksasine %66; S aureus vankomisine %100, gentamisine %20, siprofloksasine %20; S pnömönia siprofloksasine %100; P aeuroginosa amikasin %100, seftazidime %100, gentamisine %89, siprofilokksasine %87; Klebsiella, Enterobakter ve Proteus amikasin, seftazidim gentamisin ve siprofilokksasine %100 duyarlı bulundu. Tewari ve ark.nın yaptıkları çalışmada S epidermidis vankomisine %100, gentamisine %80, siprofloksasine %66; S aureus vankomisine %100, gentamisine %47, siprofloksasine %53; P aeuroginosa amikasin %100, seftazidime %100, gentamisine %55, siprofilokksasine %55; Klebsiella amikasin %100, gentamisine %50, siprofilokksasine %50; Enterobakter amikasin %100, gentamisine %100, siprofilokksasine %66; E coli amikasin %100, gentamisin %100, siprofloksasine %66; Proteus amikasin %100, gentamisine %0, siprofilokksasine %0 duyarlı bulunmuştur(148). Green ve ark. nın yaptıkları çalışmada S epidermidis vankomisine %0, gentamisine %23, siprofloksasine %6; S aureus vankomisine %0, gentamisine %0, siprofloksasine %5; S pnömönia ve P aeuroginosa vankomisine %0, gentamisine %0, siprofloksasine %0 dirençli olarak saptanmıştır(152). Bölgemizdeki antibiyoqram duyarlılıkları diğer çalışmalardaki yerlerle benzer oranlarda bulunmuştur.

	Çalışmamızdaki ab duyarlılıkları					Tewari va ark. ab duyarlılıkları				
	Van.	Genta.	Sipro.	Amika.	Sefta.	Van.	Genta.	Sipro.	Amika.	Sefta.
S epidermidis	100	80	66	-	-	100	80	66	-	-
S aureus	100	20	20	-	-	100	47	53	-	-
S pnömönia	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-
P aeruginosa	-	89	87	100	100	-	55	55	100	100
Enterobakter		100	100	100	100	-	100	66	100	-
E coli	-	-	-	-	-	-	100	66	100	-
Proteus		100	100	100	100	-	0	0	100	-
Klebsiella		100	100	100	100	-	50	50	100	-

**Tablo 14:** Antibiyogram duyarlılıkları

Çalışmamızda S aureus(5) üreyen hastaların birinde metisiline direnç saptandı. MRSA üreyen hasta, 5 ay önce beyin tümörü nedeniyle fasial paralizi geçirmiş bir hastaydı. Başvuru sırasında kliniği ciddi ve vizyonu el hareketi olduğu için ampirik tedaviye fortifiye sefazol 24x1 ve fortifiye amikasin 24x1 ile başlandı. Kültür sonucunda MRSA saptanması üzerine tedavi fortifiye vankomisin 24x1 ve fortifiye amikasin 4x1 ile değiştirildi. Perforasyon riski olduğu için medikal tedavi ile birlikte AMT uygulandı.

Kültürde P aeruginosa üreyen 9 hastanın antibiyogramında seftazidime %100 duyarlı olarak saptandı. Bu hastaların 6'sında ayrıca antibiyogramda indüklenebilir beta laktamaz saptandığı ve 3. Kuşak sefalosporinlere in vivo direnç gelişebileceği not edilmişti. Bu nedenle antibiyogramda duyarlı olarak belirtilse de klinik olarak hastayı yakın takip etmek ve tedaviye yanıtı yakından izlemek gerekmektedir.

Ampirik tedaviye yanıt alınamayan, dirençli keratitlerde kültür ve antibiyogramın önemi yadsınamaz. Bu nedenle klinik birimlerle labotaruvarın uyum içinde çalışması önemlidir. Çalışmamızdaki antibiyogram duyarlılığına bakıldığında klinikte sık kullanılan sefazolün olmadığını ama hiç kullanılmayan eritromisin, TMP-SXT gibi ilaçların bulunduğu görülmektedir. Bu, klinik branşa özgü duyarlılık

şablonları oluşturularak yani gerekmeyenlerin yapılmaması tam tersine sık kullanılanların test edilmesi ile önlenebilir.

Fungal keratitte sistemik ve topikal tedaviye rağmen hastalık ilerliyorsa veya perforasyon tehlikesi varsa cerrahi tedavi gerektiği pek çok çalışmada bildirilmiştir(168). 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 keratoplasti operasyonuna gidildiği belirtilmektedir(139,169). Çalışmamızda mantar keratiti olan hastaların % 53,8'ine ek cerrahi uygulanmıştır.

Gopinathan ve ark. nın yaptıkları çalışmada, bakteriyel keratitlerin %15,8'ine, fungal keratitlerin %23,6'sına, bakteri-fungal karışık keratitlerin %28,8'ine penetran keratoplasti uygulanmıştır(16). Bizim çalışmamızda da bakteriyel keratitlerin %5'ine, fungal keratitlerin %38'ine penetran keratoplasti uygulandı. Mantar keratitlerinde bu oranın yüksek olmasının nedeni ampirik tedavide antifungal tedavi başlanmamasına ve fungal keratit tedavisinin daha uzun ve zor bir tedavi olmasına bağlı olabilir.

Medikal tedavinin yetersiz kaldığı olgularda, erken dönemde amnion membran transplantasyonunun fayda sağladığı bilinmektedir. Özellikle iyileşmenin yavaş olduğu ve perforasyon riskinin yüksek olduğu olgularda amnion membran enflamasyonu azaltmak, fibrozis ve yeni damar oluşumunu arttırmak için kullanılabilir(108, 114, 169). Yapılan bir çalışmada fungal keratiti olan 23 olguya ait 23 gözün tedavisinde AMT kullanılmış ve aktif hastalığı olanların % 75'inde, inaktif hastalığı olanların tümünde tam epitelizasyonla iyileşme sağlanmıştır(167). Biz de bu çalışmada korneal incelleme nedeni ile erken dönemde 8 hastaya AMT uyguladık. Bunlardan 7'sinde AMT uygulanması ile iyileşme sağlandı. Bir hastada ise küçük perforasyon gelişmesi sonrasında öncelikle siyanoakrilat uygulandı. Doku yapıştırıcısının perfore alandan ayrılması üzerine AMT uygulandı ve iyileşme sağlandı. AMT uygulanan hastaların 2'si fungal keratit, 2'si S epidermidis keratiti ve 1'i S aureus keratiti idi. Üç hastada ise kültürde üreme saptanmadı.

Gözün en ciddi enfeksiyon hastalıklarından birisi olan kornea ülserinin erken tanı ve tedavisi, prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. İlk uygulanacak

ampirik tedavinin planlanmasında laboratuvar çalışmaları yanında, b6lgenin epidemiyolojik ve mikrobiyolojik 6zelliklerinin, olası risk fakt6rlerinin bilinmesi yardımcı olmaktadır. Bunun yanında g6n6m6zde antibiyotik direnci karşımıza 6nemli bir sorun olarak çıkmakta ve her geçen g6n b6y6mektedir. Dirençli organizmalarla karşılaşıldığında dozu artırmak yerine alternatif antibiyotikler seçilmeli, kombine antibiyotikler kullanılmalıdır. Bu noktada k6lt6r-antibiyogram yapılması hastayı gereksiz ve etkisiz antibiyotik kullanımından m6mk6n olduğunca koruyacaktır.

Sonuç olarak bazı patojenlerde ve atipik enfeksiyonlarda ampirik tedaviye yanıt alınamamış olması g6z 6n6nde bulundurularak başlangıçta t6m hastalarda k6lt6r-antibiyogram ve direkt mikroskopik bakı ile mikroorganizma taraması yapılmalı ve klinikler arası multidisipliner çalışma ile laboratuvar başarısı artırılmalıdır. Hızlı ve g6venilir laboratuvar şansı olmayan hekimler için hastanın kliniğine uygun, b6lgesel risk fakt6rleri ve o b6lgede en sık saptanan patojenler g6z 6n6ne alınarak iyi seçilmiş ajanlarla uygulanacak ampirik tedavi, hastanın yakın takibi ve hekimin klinik deneyimleri ile başarıyla uygulanabilir. K6lt6r-antibiyogram ve direkt mikroskopik bakı ise tedaviye yanıt alınamayan olgularda ciddi destek sağlamaktadır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Whitcher JP. Corneal ulceration. *Int Ophthalmol Clin*,1990;30: 30-32.
2. Sharma S. Keratitis. *Biosci R ep*,2001;21(4):419–444.
3. Klotz SA, Penn CC, Negvesky GJ, Butrus SI. Fungal and parasitic infections of the eye. *Clin Microbiol Rev*, 2000;13(4):662–685.
4. Morgan PB, Efron N, Hill EA, Raynor MK, Whiting MA, Tullo AB. Incidence of keratitis of varying severity among contact lens wearers. *Br J Ophthalmol*, 2005; 89(4):430–436.
5. Srinivasan M, Gonzales CA, George C, Cevallos V, Mascarenhas JM, Asokan B, Wilkins J, Smolin G, Whitcher JP. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *Br J Ophthalmol* 1997;81(11):965–97.
6. Green M, Apel A, Stapleton F. A longitudinal study of trends in keratitis in Australia. *Cornea* 2008;27(1):33–39.
7. Laspina F, Samudio M, Cibils D, Ta CN, Farin˜a N, Sanabria R, Klauss V, Min˜o de Kaspar H. Epidemiological characteristics of microbiological results on patients with infectious corneal ulcers: a 13-year survey in Paraguay. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242(3): 204–209.
8. Kunimoto DY, Sharma S, Garg P, Gopinathan U, Miller D, Rao GN. Corneal ulceration in the elderly in Hyderabad, south India. *Br J Ophthalmol* 2000;84(1):54–59.
9. Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: A prospective clinical and microbiological study. *Br JOphthalmol* 2001;85: 842-847.
10. Vajpayee RB, Dada T, Saxena R, Vajpayee M, Taylor HR Venkatesh P, et al. Study of the first contact management profile of cases of infectious dermatitis: a hospital-based study. *Cornea* 2000;19: 52-6.
11. Varaprasathan G, Miller K, Lietman T, Whitcher JP, Cevallos V, Okumoto M. Trends in the etiology of infectious corneal ulcers at the F. I. Proctor Foundation. *Cornea* 2004; 23: 360–364.
12. Ritterband DC, Seedor JA, Shah MK, et al. Fungal keratitis at the New York Eye and Ear Infirmary. *Cornea* 2006; 25: 264-267.
13. Liesegang TJ, Forster RK. Spectrum of microbial keratitis in South Florida. *Am J Ophthalmol*\_1980; 90(1):38-47.

14. Cariello AJ, Passos RM, Yu MC, Hofling-Lima AL. Microbial keratitis at a referral center in Brazil. *Int Ophthalmol*. 2011;31(3):197-204.
15. Yılmaz S, Öztürk I, Türe M, Maden A. Mikrobiyal Keratit Tedavisinde 16 Yıl Türkiye Klinikleri *J Ophthalmol*, 2008; 17: 1-6.
16. Gopinathan U, Sharma S, Garg P, et al. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. *Indian J Ophthalmol* 2009;57: 273-9.
17. Forster RK. Conrad Berens Lecture. The management of infectious keratitis as we approach the 21st century. *CLAO J* 1998;24: 175-80.
18. McLeod SD, Kolaoudouz-Isfahani A, Rostamian K, et al. The role of smears, cultures, and antibiotic sensitivity testing in the management of suspected infectious keratitis. *Ophthalmology* 1996;103: 23-8.
19. Levey SB, Katz HR, Abrams DA, et al. The role of cultures in the management of ulcerative keratitis. *Cornea* 1997;16: 383-6.
20. Arffa RC. *Disease of the Cornea Fourth Edition. Mosby Co.* 1997;6-7.
21. Klyce SD. Distribution of sympathetic nerves in rabbit cornea. *Invest Ophthalmol Vsi Sci* 1986; 27: 35-37.
22. Kanski JJ: *Klinik Oftalmoloji.* 2001;4: 96.
23. Randall VT, Edelhauser HF, Leibowitz HM, Freddo TF. Corneal structure and function. In Leibowitz HM, Waring GO. *Corneal Disorders: Clinical diagnosis and management*, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1998;2-3.
24. Klyce SD, Beuerman RW. Structure and function of the cornea. In Kaufman HE, Baron BA, McDonald M, eds. *The Cornea*, 2nd ed. Boston: Butterworth- Heinemann. 1999;3-50.
25. Katryn AH. Fundamentals and principles of Ophthalmology, Src 2; *American Academy Of Ophthalmology*, s.46.
26. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea* 1997;1: 3-27.
27. Bourcier T, Thomas F, Borderie V et al: Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases, *Br J Ophthalmol* 2003;87: 834-838.
28. Selinger DS, Selinger RC, Reed WP: Resistance of infection of the external eye: the role of tears; *Surv Ophthalmol* 1980;24: 33-38.
29. Smolin G. The role of tears in the prevention of infection, *Int Ophthalmol Clin* 1987;27: 25-26.



30. Thoft RA, Friend J. Permeability of regenerated corneal epithelium. *Experimental Eye Research*. 1975;21: 409-416.
31. Wilson SE, Chen L, Mohan RR. Expression of HGF, KGF, EGF and receptor Messenger RNAs following corneal epithelial wounding *Exp. Eye Res*. 1999; 68: 977-97.
32. Wilson SE, Lloyd SA, He Y-G. EGF, basic FGF, and FGF beta-1 messenger RNA production by rabbit corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33: 1987-995
33. Rawe IM, Tuft SJ, Meek KM. Proteoglycan and collagen morphology in superficially scarred rabbit cornea. *Histochem J* 1992; 24: 311-8.
34. Kay EP, Smith RE, Nimmi ME. Type I collagen synthesis by corneal endothelial cells modulated by polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* 1985;260:5139-46.
35. Keay L, Edwards K, Naduvilath T, *et al*. Microbial keratitis: predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology* 2006; 113:109-116.
36. Parmar P, Salman A, Kalavathy CM, *et al*. Microbial keratitis at extremes of age. *Cornea* 2006; 25: 153-158.
37. Titiyal JS, Negi S, Anand A, *et al*. Risk factors for perforation in microbial corneal ulcers in north India. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 686-689.
38. Lin SH, Lin CP, Wang HZ, *et al*. Fungal corneal ulcers of onion harvesters in southern Taiwan. *Occup Environ Med* 1999; 56: 423-425.
39. Leck AK, Thomas PA, Hagan M. Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India and epidemiology of fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1211-1215.
40. Lam DS, Houang E, Fan DS. Incidence and risk factors for microbial keratitis in Hong Kong: comparison with Europe and North America. *Eye* 2002; 16: 608-618.
41. Labbe A, Dupas B, Bensoussan L, Baudouin C. Bilateral infectious ulcers associated with atopic keratoconjunctivitis. *Cornea* 2006; 25: 248-250.
42. Sun X, Zhao H, Deng S, *et al*. Infectious keratitis related to orthokeratology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006; 26: 133-136.
43. Sun X, Zhang Y, Li R, *et al*. Acanthamoeba keratitis: Clinical characteristics and management. *Ophthalmology* 2006; 113:412-416.
44. Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 730-797.

45. Dunlop AA, Wright ED, Howlader SA, *et al.* Suppurative corneal ulceration in Bangladesh: a study of 142 cases, examining the microbiological diagnosis, clinical and epidemiological features of bacterial and fungal keratitis. *Aust NZ J Ophthalmol* 1994; 22: 105- 110.
46. Schein OD, McNally JJ, Katz J, *et al.* The incidence of microbial keratitis among wearers of a 30-day silicone hydrogel extended-wear contact lens. *Ophthalmology* 2005; 112:2172-2179.
47. Demirci G, Ay GM, Karabas LV, *et al.* Acanthamoeba keratitis in a 5 year old boy without a history of contact lens usage. *Cornea* 2006; 25: 356-358.
48. Cheng KH, Leung SL, Hoekman HW *et al.*: Incidence of contact lens-associated microbial keratitis and its related morbidity, *Lancet* 1999;345:181-185.
49. Cohen EJ, Fulton JC, Hoffman CJ, *et al.*: Trends in contact lens-associated corneal ulser. *Cornea* 1996;15: 566-570.
50. Lim L, Loughnan MS, Sullivan LJ: microbial keratitis associated with extended wear of silicone hydrogel contact lenses, *Br J Ophthalmol* 2002;86: 355-357.
51. Ren DH, Yamamoto K, Ladage PM *et al.*: Adaptive effects of 30 night wear of hyper- O<sub>2</sub> transmissible contact lenses on bacterial binding and corneal epithelium: a 1-year clinical trial, *Ophthalmology* 2002;109: 27-40.
52. Lawin-Brussel CA, Refojo MF, Leong FL, Kenyon KR: Pseudomonas attachment to low-water and high-water, ionic and nonionic new and rabbit-worn soft contact lenses, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;32: 657-662.
53. Butrus SI, Klotz SA: Contact lens surface deposits increase the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa*, *Curr Eye Res* 1990;9: 717-724.
54. Butrus SI, Klotz SA, Misra RP: The adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to soft contact lenses, *Ophthalmology* 1987;94: 1310-1314.
55. Stern GA, Zam AS. The pathogenesis of contact lens-associated *Pseudomonas aeruginosa* corneal ulseration. The effect of contact lens coatings on adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to soft contact lenses, *Cornea* 1986;5: 41-45.
56. Beattie TK, Tomlinson A, McFadyen AK. Attachment of *Acanthamoeba* to first- and second-generation silicone hydrogel contact lenses. *Ophthalmology* 2006; 113:117-125.
57. Alfonso E, Mandelbaum S, Fox MJ, Forster RK: Ulcerative keratitis associated with contact lens wear, *Am J Ophthalmol* 1986;101:429-433.

58. Kremer I, Goldenfeld M, Shmueli D: Fungal keratitis associated with contact lens wear after penetrating keratoplasty, *Ann Ophthalmol* 1991;23: 342-345.
59. Strelow SA, Kent HD, Eagle RC Jr, Cohen EJ: A case of contact lens related *Fusarium solani* keratitis, *CLAO J* 1992;18: 125-127.
60. Berger RO, Streeten BW. Fungal growth in aphakic soft contact lenses, *Am J Ophthalmol* 1981;91: 630-631.
61. Churner R, Cunningham RD: Fungal-contaminated soft contact lenses, *Ann Ophthalmol* 1983;15: 724-727.
62. Wilhelmus KR et al: Fungal keratitis in contact lens wearers, *Am J Ophthalmol* 1988;106:708-714.
63. DeCarlo ID, Van Horn DL, Hyndiuk RA, Davis SD: Increased susceptibility to infection in experimental xerophthalmia, *Arch Ophthalmol* 1981;99: 1614-1617.
64. Klotz SA, Au YK, Misra RP: A partial-thickness epithelial defect increase the adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30: 1069-1074.
65. Luchs JI, d'Aversa G, Udell IJ: Ulcerative keratitis associated with spontaneous corneal erosions, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36: 540.
66. Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea* 2000;19: 307-12.
67. Solomon R, Donnenfeld ED, Azar DT, *et al.* Infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: results of an ASCRS survey. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 2001-2006.
68. Umamathy T, Singh R, Dua HS, Donald F. Nontuberculous mycobacteria related infectious crystalline keratopathy. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1374-1375.
69. Hamam RN, Nouredin B, Salti HI, *et al.* Recalcitrant post-LASIK *Mycobacterium chelonae* keratitis eradicated after the use of fourth-generation fluoroquinolone. *Ophthalmology* 2006; 113:950-954.
70. Mandelbaum S, Waring III GO, Forster RK et al: Late development of ulcerative keratitis in radial keratotomy scars, *Arch Ophthalmol* 1986;104:1156-1160.
71. Marmer RH: Radial keratotomy complications *Ann Ophthalmol* 1987;19: 409-411.
72. Lomholt JA, Ehlers N. Graft survival and risk factors of penetrating keratoplasty for microbial keratitis, *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 418-422.
73. Tseng SH, Ling KC: Late microbial keratitis after corneal transplantation, *Cornea* 1995;14: 591-594.

74. Kelly LD, Phan TM, Steinert RF: Evaluation of prophylactic antibiotic use in patients with corneal graft infection, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32: 1170.
75. Akova YA, Onat M, Koc F et al: Microbial keratitis following penetrating keratoplasty, *Ophthalmol Surg Lasers* 1999;30: 449-455.
76. Saini JS, Rao GN, Aquqvella JV: Post-keratoplasty corneal ulcers and bandage lenses, *Acta Ophthalmol* 1988;66: 99-103,.
77. Smith SG, Lindstrom RL, Nelson JD et al: Corneal ulcer-infiltrate associated with soft contact lens use following penetrating keratoplasty, *Cornea* 1984;3:131-134..
78. Bates AK, Kirkness CM, Ficker LA et al: Microbial keratitis after penetrating keratoplasty, *Eye* 1990;4: 74-78.
79. Fong LP, Ormerod LD, Kenyon KR, Foster CS. Microbial keratitis complicating penetrating keratoplasty, *Ophthalmology* 1988;95: 1269-1275.
80. Leahey AB, Avery RL, Gottsch JD et al: Suture abscesses after penetrating keratoplasty, *Cornea* 1993;12: 489-492.
81. Thomas PA. Fungal infections of the cornea. *Eye* 2003; 17: 852-62.
82. Gopinathan U, Garg P, Fernandes M, Sharma S, Athmanathan S, Rao GN. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: A 10-year review at a referral eye care center in South India. *Cornea* 2002; 21: 555-9.
83. Wang MX, Shen DJ, Liu JC, Pflugfelder SC, Alfonso EC, Forster RK. Recurrent fungal keratitis and endophthalmitis. *Cornea* 2000;19: 558-60.
84. Yaycioglu RA, Turunç T, Savas L, Yagmur M, Akova YA. Aspergillus keratitis in a diabetic case. *Turkish Journal of Ophthalmology* 2005;35: 523-6.
85. Srinivasan M. Fungal keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15: 321-7.
86. Spurr-Michaud SJ, Barza M, Gipson IK: An organ culture system for study of adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to normal and wounded corneas, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29: 379-386.
87. Panjwani N, Zaili TS, Gigstad JE et al: Binding of *Pseudomonas aeruginosa* to neural glycosphingolipids of rabbit conical epithelium. *Infect Immun* 1990;58: 114-118.
88. Singh A, Hazlett L, Berk RS: Characterization of pseudomonal adherence to unwounded cornea, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32: 2096-2104.
89. Trinkaus-Randall V, Leibowitz HM, Ryan WI, Kupferman A: Quantification of stroma destruction in the inflamed cornea, *Invest Ophthalmol Vsi Sci* 1991;32: 603-609.

90. Scott IU, Flynn HW Jr, Feuer W et al: Endophthalmitis associated with microbial keratitis, *Ophthalmology* 1996;103: 1864-1870.
91. Upadhyay MP, Karmacharya PCD, Koirala S et al: Epidemiologic characteristics, predisposing factors, and etiologic diagnosis of corneal ulceration in Nepal, *Am J Ophthalmol* 1991;111: 92-99.
92. Williams G, Billson F, Husain R et al: Microbiological diagnosis of suppurative keratitis in Bangladesh, *Br J Ophthalmol* 1987;71: 315-321.
93. Rodman RC, Spisak S, Sugar A et al: The utility of culturing corneal ulcers in a tertiary referral center versus a general ophthalmology clinic, *Ophthalmology* 1997;104:1897-1901.
94. Alexandrakis G, Haimovici R, Miller D, Alfonso EC. Corneal biopsy in the management of progressive microbial keratitis. *Am J Ophthalmol* 2000;129:571-6.
95. McLeod SD, LaBree LD, Tayyanipour R, et al: The importance of initial management in the treatment of severe infectious corneal ulcers. *Ophthalmology* 1995;102:1943-8.
96. Arffa RC. Infectious ulcerative keratitis: bacterial. In: Grayson's diseases of the cornea, 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book;1991:163-98.
97. Q'Brien T, and the bacterial keratitis study research group: Efficacy of ofloxacin vs cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis, *Arch Ophthalmol* 1995;113:1257-1265.
98. Baker RS, Flowers CW Jr, Casey R et al: Efficacy of ofloxacin versus cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis, *Arch Ophthalmol* 1996;114:632-633.
99. Gangopadhyay N, Daniell M, Weih L, Taylor HR: Fluoroquinolone and fortified antibiotics for treating bacterial corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 2000;84: 378-384.
100. Chalita MR, Höfling-Lima AL, Paranhos A Jr, et al. Shifting trends in in vitro antibiotic susceptibilities for common ocular isolates during a period of 15 years. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 43-51.
101. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107:1497-502.
102. Garg P, Sharma S, Rao GN. Ciprofloxacin – resistant *Pseudomonas* keratitis. *Ophthalmology* 1999;106:1319-23.

103. Hyndiuk RA, Eiferman RA, Calwell DR et al: Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0,3% fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcers, *Ophthalmology* 1996;103:1854-1863.
104. Robertson SM, Curtis MA, Schlech BA, et al. Ocular pharmacokinetics of moxifloxacin after topical treatment of animals and humans. *Surv Ophthalmol.* 2005;50: 32–45.
105. C-C Chiang, J-M Lin, W-L Chen, Y-T Chiu and Y-Y Tsai. Comparison of topical fixed combination fortified vancomycin–amikacin (VA solution) to conventional separate therapy in the treatment of bacterial corneal ulcer. *Eye* 2009; 23: 294–298.
106. Panda A, Ahuja R, Sastry SS. Comparison of topical 0,3% ofloxacin with fortified tobramycin plus cefazolin in the treatment of bacterial keratitis. *Eye.*1999; 13: 744-77.
107. Constantinou M, Daniell M, Snibson GR, Vu HT, Taylor HR. Clinical Efficacy of Moxifloxacin in the Treatment of Bacterial Keratitis. *Ophthalmology* 2007;114:1622–1629.
108. Özbek Z, Durak İ. Kornea ülserleri ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Surg* 2006;2(42):11-17.
109. Seitzman GD, Cevallos V, Margolis TP. Rose bengal and lissamine green inhibit detection of herpes simplex virus by PCR. *Am J Ophthalmol* 2006;141:756-758.
110. Wilhelmus KR. Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2002;109:835-842.
111. American Academy of Ophthalmology. Bacterial keratitis, preferred practice pattern, San Francisco. American Academy of Ophthalmology 2000;10.
112. Carmichael TR, Gelfand Y, Welsh NH. Topical steroids in the management of central and paracentral corneal ulcers, *Br J Ophthalmol* 1990;74: 528-531.
113. Lois N, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Contact lens use after contact lens associated infectious ulcers. *CLAO J* 1997;23: 192-195.
114. Özbek Z. Kornea enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Surg* 2011;4(1):1-9.
115. Killingsworth DW, Stern GA, Driebe WT. Results of therapeutic penetrating keratoplasty, *Ophthalmology* 1993;100:534-541.
116. Cristol SM, Afonso EC, Guildford JH. Results of large penetrating keratoplasty in microbial keratitis, *Cornea* 1996;15: 571-576.
117. Ishida N, Brown AC, Rao GN. Recurrent Fusarium keratomycosis: a light and electron microscopic study. *Ann Ophthalmol* 1984; 16: 354-66.

118. Foster CS. Fungal keratitis, *Infect Dis Clin North Am* 1992; 6: 851-857.
119. Doughman DJ, Leavenworth NM, Campbell RC, Lindstrom RL. Fungal keratitis at the University of Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1982;80: 235-247.
120. Rosa RH, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida, *Ophthalmology* 1994;101:1005-113.
121. Florakis GJ, Moazami G, Schubert H, Koester CJ, Auran JD. Scanning slit confocal microscopy of fungal keratitis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1461-3.
122. Chew SJ, Beuerman RW, Assouline M, Kaufman HE, Baron BA, Hill JM. Early diagnosis of infectious keratitis with in vivo real time confocal microscopy. *CLAO J* 1992; 18: 197-201.
123. Avunduk AM, Beuerman RW, Varnell ED, Kaufman HE. Confocal microscopy of *Aspergillus fumigatus* keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 409-10.
124. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Fujishima H, Tsubota K. Successful topical application of a new antifungal agent, micafungin, in the treatment of refractory fungal corneal ulcers: Report of three cases and literature review. *Cornea* 2005; 24:748-53.
125. O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Clanton JA. Corneal penetration of topical amphotericin B and natamycin. *Curr Eye Res* 1986;5: 877-882.
126. Prajna NV, Nirmalan PK, Mahalakshmi R, Lalitha P, Srinivasan M. Concurrent use of 5% natamycin and 2% econazole for the management of fungal keratitis. *Cornea* 2004; 23: 793-6.
127. Kalavathy CM, Parmar P, Kaliyamurthy J. Comparison of topical itraconazole 1% with topical natamycin 5% for the treatment of filamentous fungal keratitis. *Cornea* 2005; 24: 449-52.
128. O'Day DM et al. Ocular pharmacokinetics of saperconazole in rabbits. A potential agent against keratomycoses. *Arch Ophthalmol* 1992;110: 550-554.
129. Robinson N, Penland R, Osato M. Comparative efficacy of new azole antifungal agents against human ocular isolates, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31: 451.
130. Jones DB, Foster RK, Rebell G. *Fusarium solani* keatitis treated with natamycin. *Arch Ophthalmol* 1972;88: 147-154.
131. Microbial and parasitic infections of the cornea and sclera. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. External Disease and Cornea. Section 8. San Fransisco 2003;173-5.
132. Jurkunas UV, Langston DP, Colby K. Use of voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 2007; 47: 47–59.

133. Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, Sponsel WE, Graybill JR. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 871-878.
134. Kadam SP. Application of betadine (povidone-iodine) to infected corneal ulcers. *Indian J Ophthalmol* 1987; 35: 135- 6.
135. Mohan M, Gupta SK, Kalra VK, Vajpayee RB, Sachdev MS. Topical silver sulphadiazine: A new drug for ocular keratomycosis. *Br J Ophthalmol* 1988;72: 192-5.
136. Kuriakose T, Kothari M, Paul P, Jacob P, Thomas R. Intracameral amphotericin B injection in the management of deep keratomycosis. *Cornea* 2002;21: 653-6.
137. Kaushik S, Ram J, Brar GS, Jain AK, Chakraborti A, Gupta A. Intracameral amphotericin B: Initial experience in severe keratomycosis. *Cornea* 2001; 20: 715-9.
138. Prokash G, Sharma N, Goel M, Titiyal JS, Vaipage RB. Evaluation of intrastromal injection of voriconazole as a therapeutic adjunctive for the management of deep recalcitrant fungal keratitis. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(1):56-59.
139. Wong TY, Ng TP, Fong KS, Tan DTH. Risk factors and clinical outcome between fungal and bacterial keratitis. A comparative study. *CLAO J* 1997; 23: 275-81.
140. Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1070-4.
141. Perry HD, Doshi SJ, Donnenfeld ED, Bai GS. Topical cyclosporine A in the treatment of therapeutic keratoplasty for mycotic keratitis. *Cornea* 2002; 21: 161-3.
142. Seal DV, Kirkness CM, Bennett HG, Petreson M. Keratitis Study Group. Population-based cohort study of microbial keratitis in Scotland: Incidence and features. *Cont Lens Anterior Eye* 1999;22(2):49-57.
143. Jeng BH, Gritz DC, Kumar AB, Holsclaw DS, Porco TC, Smith SD, Witcher JP, Margolis TP, Wong IG. Epidemiology of ulcerative keratitis in Northern California. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(8): 1022-8.
144. Nada Al-Yousuf. Microbial keratitis in Kingdom of Bahrain: Clinical and Microbiology Study. *Middle East African Journal of Ophthalmology* 2009; 16.
145. Hall RC, McKellar MJ. Bacterial keratitis in Christchurch, New Zealand, 1997-2001. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32(5):478-481.
146. Mc Clellan KA, Bernard PJ, Billson FA. Microbial investigations in keratitis at the Sydney Eye Hospital. *Aust N Z J Ophthalmol* 1989;17(4): 413-416.



147. Bharathi MI, Ramakrishnan R, Vasu S, Meenakshi R, Shivkumar S, Palaniappan R. Epidemiological of bacterial keratitis in a referral centre in South India. *Indian J Med Microbiol* 2003; 21: 239-45.
148. Tewari A, Nidhi S, Vegad M, Mehta D. Epidemiological and microbiological profile of infective keratitis in Ahmedabad. *Indian J of Ophthalmology* 2012; 60: 4.
149. Basak SK, Basak S, Mohanta A, Bhowmick A. Epidemiological and microbiological diagnosis of suppurative keratitis in Gangetic West Bengal, eastern India. *Indian J Ophthalmol* 2005; 53: 17-22.
150. Sharma S, Kunimoto DY, Gopinathan U, Athmanathan S, Garg P, Rao GN. Evaluation of corneal scraping smear examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis: a survey of eight years of laboratory experience. *Cornea* 2002;21: 643-7.
151. Yeh D, Stinnett S, Afshari N. Analysis of bacterial cultures in infectious keratitis, 1997 to 2004. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1066-1068.
152. Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea* 2008; 27: 22-27.
153. Doğru M, Baykara M, Aygul F, Ozmen A, Erturk H, Ozcetin H. Bakteriyel keratitli olgularda klinik deneyimlerimiz. *T Klin J Oftalmoloji*. 2003;12: 208-14
154. Pepose JS, Wilhelmus KR. Divergent approaches to the management of corneal ülser, *Am J Ophthalmol* 1992;114:630-632.
155. Tuft SJ. Suppurative keratitis, *Br J Ophthalmol* 2003;87: 127.
156. Önder F, Batıoğlu F, Gündüz K, Günalp I. Bakteriyel, viral, fungal keratitler ve Akantomoeba keratiti. *MN Oftalmoloji*. 1994; 342-54.
157. Poggio EC, Glynn RJ, Schein OD. The incidence of ülcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses, *N Eng J Med* 1989;321:779-783.
158. Stapleton F, Keay L, Edwards K, Nadwilath T, Dart J, Brian G, Holden B. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology* 2008;115:1655-1662.
159. Mah-Sadorra JH, Yavuz SG, Najjar DM, Laibson PR, Rapuano CJ, Cohen EJ. Trends in contact lens related corneal ulcers. *Cornea* 2005; 24; 51-8.
160. Yamamoto N, Yamamoto N, Jester JV. Prolonged hypoxia induces lipid raft formation and increases *Pseudomonas* internalization in vivo after contact lens wear and lid closure. *Eye Contact Lens* 2006; 32: 114–120.

161. Bharathi M, Ramakrishnan R, Meenakshi R, Mittal S, Shivakumar C, Srinivasan M. Microbiological diagnosis of infective keratitis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. *BrJ Ophthalmol* 2006; 90: 1271-1276.
162. Klotz SA, Penn CC, Negvesky GJ, Butrus SI. Fungal and parasitic infections of the eye. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 662-685.
163. Garg P, Gopinathan U, Choudhary K, Rao GN. Keratomycosis: clinical and microbiological experience with dematiaceous fungi. *Ophthalmology* 2000; 107: 574-580.
164. Furlanetto RL, Andreo EG, Finotti IG, Arcieri ES, Ferreira MA, Rocha FJ. Epidemiology and etiologic diagnosis of infectious keratitis in Uberlandia, Brazil. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20(3): 498-503.
165. Yalcin E, Karel F, Karaaslan A, Tekeli A. Kornea enfeksiyonlarının tanısında direkt yayma, kultur-antibiyoqramın onemi. *MN Oftalmoloji* 1998; 5: 42-6.
166. Karakas N, Aksunger A, Mercan Đ, Gul K, Sak A. Bakteriyel korneal ülserlerde predispozan risk faktorleri ve fortifiye antibiyotik tedavisi. *Türkiye Klinikleri Ophthalmol* 1996; 5: 325-7.
167. Leibovitch I, Lai TF, Senarath L, Hsuan J, Selva D. Infectious keratitis in South Australia: Emerging resistance to cephazolin. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 23-6.
168. Panda A, Sharma N, Das G, Kumar N, Satpathy G. Mycotic keratitis in children: Epidemiologic and microbiologic evaluation. *Cornea* 1997; 16: 295-9.
169. Chen HC, Tan HY, Hisao CH. Amniotic membrane transplantation for persistent corneal ulcers and perforations in acute fungal keratitis. *Cornea* 2006;25: 564-572.