

# Keratomikozis Tedavisinde Yeni Antifungal Ajanlar

Filiz AKYOL\*, Zühal ÇAKMAKLI", Mucize KOÇAŞ\*\*", Tayfun YÜNTEN\*, İsmail AKIN\*

## ÖZET

Genellikle bir travmaya sekonder görülen korneanın fungal enfeksiyonlarında erken devrede etkenin saptanması zordur. Keratomikozislerin klinik tanısı laboratuvar metodları her zaman yeterli olmadığı için önemlidir.

Erken tanı ve uygun tedavi ile prognoz yüz güldürücü olabilmektedir. Bu makalede Şubat 1992 ile Ekim 1994 tarihleri arasında kliniğimizde keratomikozis tanısı konulan ve tedavi edilen 12 olgu sunulmuştur. Olguların 10'unda direkt mikroskopi ile mantar enfeksiyonu desteklenmiştir. Tedavide yeni azol bileşikleri kullanılmış ve 11 olguda başarılı olunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Keratomikozis, antifungal ajanlar, fluconazole, itraconazole

T Klin Oftalmoloji 1995, 4:132-138

## SUMMARY

### NEW ANTIFUNGAL AGENTS IN KERATOMYCOSIS THERAPY

Corneal fungal infections are generally secondary to a trauma. At the early stage it's difficult to know the causes of the infection. Clinical diagnosis of the keratomycosis is very important because laboratory techniques are not always helpful. With early diagnosis and appropriate treatment prognosis would be good.

In this article 12 keratomycosis cases that had been diagnosed and treated in Ophthalmology Clinic of İzmir Atatürk State Hospital between February 1992 and October 1994 were presented. Mycotic infection was supported by direct microscopic examination in 10 cases. New azole compounds were administered in the treatment and it was successful in 11 cases.

Key Words: Keratomycosis, antifungal agents, fluconazole, itraconazole.

T Klin J Ophthalmol 1995, 4:132-138

## Giriş

Okülomikozis veya fungal göz enfeksiyonu ciddi ve ciddi olarak da artan bir problemdir (1). Funguslar konjonktivit, lakrimal pasaj gibi dışarıdan, dermatit, nazofarenjit, sinüzit gibi komşu dokulardan, perforan ya-

ralanmalarla çevreden ve kan yolu ile gelerek gözde enfeksiyona neden olabilirler (2).

Anderson'un keratomikozisli klinik tanısı, tanıya ulaşma açısından önemli özellikler içermektedir: Abrasyon veya laserasyonu takiben veya yabancı cisim varlığında gelişen ülserde sığ ülser zemininde yumuşama izlenimi alınırken çevrede belirgin infiltrasyon halkası izlenir. Hipopiyon genellikle vardır, fakat inflamatuvar reaksiyon göreceli olarak hafiftir. İyi tedavi edilmediğinde perforasyon riski vardır ve bu durumda keratoplasti endikasyonu söz konusudur. Yine de korneaya cerrahi girişim, inatçı endoftalmi nedeni ile kesin endikasyon konulmadan yapılmamalıdır (2).

Geliş Tarihi: 13.2.1995

\* Op.Dr.izmir Atatürk Devlet Hast. Göz Kli. Başasistanı,

\*\* Op.Dr.izmir Atatürk Devlet Hast. Göz Kli. Şefi,

\*\*\* Op.Dr.izmir Atatürk Devlet Hast. Göz Kli. Şef Yard. İZMİR

Yazışma Adresi: Filiz AKYOL

2032 Sokak Gurup Apartmanı

No: 11/5 35540

Bostanlı/İZMİR

Aşağıdaki bulgular klinik olarak keratomikozisten şüphelenilmesin! gerektirir:

- Yavaş, nüks gösteren seyir.
- Kuru, yüksek yüzeyle, ufalanan ülser
- Dmşli kenar
- Stromaya doğru lifsel ilerleme
- Satelit lezyonlar veya tekrarlayan hipopiyon (3,4)

Ülserden yapılan kazıma ve Giemsa veya Gram boya ile boyayarak yapılan direkt mikroskopik bakı olguların yarısında tanıyı sağlar (5). Tanı için fungusun lezyonun içinde olması ve kandida için hem maya, hem psödohif formlarının olması gereklidir. Kültür için ekim 37 derecede kanlı ve thioglycollate'lı ağara, oda sıcaklığında kanlı agar, Sabauroud agar ve brain-heart infüzyon ağara yapılmaktadır.

Candida albicans gibi düşük virulanslı organizmalar genellikle zayıf dirençli olanlarda gelişir (6) ki bu olguların yarısında öyküde travma bulunur. Sjogren, eritema multiforme, kortikosteroid ve immünsüpresan alanlar, diyabet ve alkolizm direnç kırıcıdır.

Tedavide antifungal ajanlar uzun süre kullanılmalıdır. Steroidlerin yeri ise enfeksiyonları latent hale getirebilmeleri nedeni ile şüphelidir (6). Yeni, potent ve nontoksik antifungal ajanlar kullanarak son zamanlarda steroidlere olumlu yaklaşmak mümkün olmaktadır (7).

Günümüzde kullanılan antifungal ajanlar başlıca şu gruplarda incelenebilir:

1. Polyen antifungal antibiyotikler: Amfoterisin A,B, Nystatin, Pimaricin, Candicidin, Trichomycin, Dermostatin, Lucimycin bu gruptandır. Toksisitesi en az olan pimaricin derin korneal enfeksiyonlarda etkisizdir. Nistatin %3'lük cild pomadı gözde iyi tolere edilebilir ama bazı yüzeyle enfeksiyonlarda bile yetersiz kalabilir. Amfoterisin B zayıf penetrasyonu ve toksisitesi nedeni ile topikal kullanılmaz (8).

#### 2. Azol türevleri:

- İmidazoller: Clotrimazole, miconazole, econazole bu gruptandır. Clotrimazole topikal ve sistemik uygulamada intraoküler fungus enfeksiyonlarında başarılı olmuştur. Econazole filamentöz funguslara daha etkilidir. Thiabendazole göze iyi penetre olabilir (9).

- Triazol türevleri: Fluconazole, itraconazole, ketaconazole, saperconazole bu grupta yer alır. İmidazollere göre daha geniş etki alanlı, daha az toksik olup, daha iyi farmakokinetik gösterirler (10). 1978'den beri çalışmaları süren fluconazole'ün oral ve parenteral uygulanabilir olması bir üstünlük olarak gözükmektedir (11). Sistemik ve yüzeyle mikozlarda etkili, suda eriyebilen, optimal farmakokinetik özellik gösteren ve emniyetle kullanılabilen bir antifungaldir (11,12). Oral alındığında %90-97'si hızla absorbe olur, plazma yarı ömrü 25-29 saattir (10,13). BOS, tükürük, balgam, periton sıvısı, vezikül sıvısı, vagina dokusunda saptanmıştır (10). %75-90 böbreklerden değişmeden atılır. Yüksek dozlar-

da bile karaciğer, böbrek, kan parametrelerinde önemli değişiklikler olmadan tolere edilebilmektedir (10,13).

Fluconazole endoftalmili tavşanlara sistemik olarak verildiğinde aköz sıvıda biriktiği, kornea dokusuna geçtiği ve kandidaya etkideği görülmüştür (10). Tavşanlarda yapılan deneysel çalışmalarda göze penetrasyon sırası denenen üç ilaçta 1-fluconazole, 2-ketakonazole, 3-itraconazole olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada inflamasyonun ilaçların göze penetrasyonunu arttırdığı saptanmıştır (14).

Saperconazole lipofilik bir triazole türevidir ve subkonjonktival uygulamalarda özellikle asperjillus fumigatus ve C.Albicansın neden olduğu okülomikozis olgularında etkin bulunmuştur (15).

Itraconazole'ün asperjillusa bağlı ağır keratitlerde başarılı olduğu gösterilmiştir, ama Fusarium ve diğer filamentöz fungusların eradikasyonunda daha az başarılı bulunmuştur (16-18). Fluconazole göre çok daha büyük molekülü ve hidrofobiktir.

Ketaconazole daha uzun zamandır bulunabilen bir antifungal olmasına karşın göz enfeksiyonlarında yayımlanan deneyimler sınırlı kalmaktadır (19-22). Tavşan deneylerinde yerleşmiş (eski) fungal endoftalmilerde fluconazole ve itraconazole göre daha etkin bulunmuştur (14).

3. Primidinler: Flucytosine bu gruptandır. Nontoksik olmasına karşın rezistans gelişimi en önemli sorundur. Simültane amfoterisin B ile verildiğinde bu sorun kısmen çözülebilir (23).

Bu çalışmada, Şubat 1992 ve Ekim 1994 tarihleri arasında kliniğimizde fungal keratit tanısı ile yatan olgulara nontoksik ve geniş spektrumlu olmaları nedeniyle kullanım kolaylığı olan ve değişik yayınlarda okülomikozislerde etkin oldukları gösterilmiş olan yeni azol bileşikler uygulananarak yapılan tedavileri ve klinik seyirleri kaydedildiler.

### Materyel ve Metod

Bu çalışmada Şubat 1992 ve Ekim 1994 tarihleri arasında kliniğimizde kornea ülseri tanısı ile yatırılan ve daha sonra klinik ve laboratuvar metodları ile fungal keratit olarak değerlendirilen 12 olgunun tedavileri ve klinik seyirleri sunulmuştur.

Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Olgular 18 ile 57 yaş arasında yer almaktadır. 5 kadın ve 7 erkek hastadan oluşmaktadır. Olguların 7'sinde kömür tozu, çöp parçası, toz kaçması ve dal çarpması gibi travma öyküsü mevcuttu. Travma öyküsü olmayan 5 olgunun 1'inde 3 yıllık öyküsü olan kronik dakriosistit saptanmıştır. Yine bu gruptan bir olguda 1 yıldır, bir olguda da 6 aydır tekrar eden göz enfeksiyonu öyküsü alınmıştır. Kalan 2 olgunun ise 10 ve 20 gündür nedeni bilinmeyen ve antibiyotik tedavisine cevap vermeyen kornea enfeksiyonları mevcuttur. 1 ve 11 nolu olgular dışında tüm hastalar kliniğimize başvurmadan önce 1 hafta ve 20 gün arasında topikal antibiyotiklerle başka bir merkezde tedavi görmüşlerdir. 1. olgu ise travma

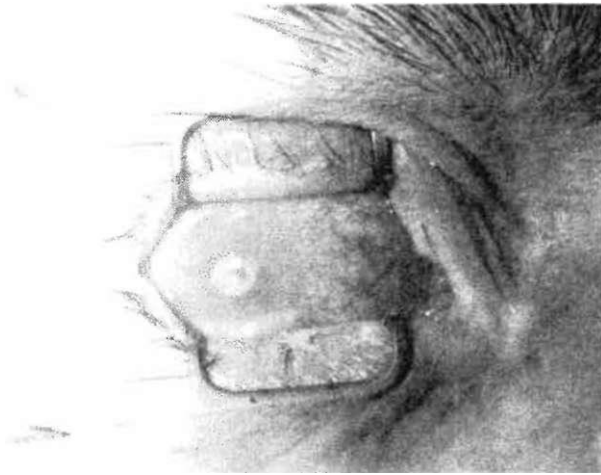
**Tablo 1.** Olguların klinik özellikleri

Olguların tanı konulduğunda İzlenen özellikleri ve öyküleri verilmiştir.

Olgd No	Yaşvg Cins	Protokol No	Başlangıç VO	Travma Öyküsü	GGY	Hipopiyon	Kronik enf. öyküsü	Topikal ilaç öyküsü	Antibiyotik verilme süresi	Satellit Lezyon	Direkt bakıda tungus
1	51, K	3292	P+P+R+	Kömür tozu	Açık	4mm	Yok	Steroid	3 gün	5 adet	Görülmedi
2	33, K	2748	El Hrk	Dal	Açık	Yok	Yok	Antibiyotik	2 gün	Yok	+
3	40, K	6324	0.3	Çöp	Açık	Yok	Yok	AB+steroid*	15 gün	Yok	+
4	33, E	15617	30 cmps	Toz	Açık	2mm	Yok	Antibiyotik	1 hafta	Yok	+
5	37, E	3309	0.3	Yok	Açık	1mm	20 gün	Antibiyotik	1 gün	Yok	+
6	40, E	27631	0.3	Diken	Açık	1mm	Yok	Antibiyotik	4 gün	Yok	2. preparatta +
7	38, K	27330	El Hrk.	Yok	Kapalı	1mm	1 ay	Antibiyotik	1 gün	Yok	+
8	57, E	1209	2mps	Yok	Açık	Yok	1 yıl"	Antibiyotik	Verilmedi	1 adet	+
9	37, E	6425	El Hrk.	Dal	Kapalı	1.5 mm	Yok	Antibiyotik	1 gün	3 adet	2. preparatta+
10	18, E	17828	0.2	Yok	Açık	2mm	6 ay"	Antibiyotik	1 hafta	Yok	+
11	57, K	18224	5mps	Toprak	Açık	1.5 mm	Yok	Yok	15 gün	Yok	Görülmedi
12	55, E	271543	P+P+R+	Yok	Açık	5mm	10 gün	Antibiyotik	Verilmedi	1 adet	+

\* Antibiyotik kullanımı ve sonrasında steroid ilavesi ile enfeksiyon alevlenmesi.

" Belirtilen sürelerde tekrarlayan enfeksiyon öyküsü mevcuttur.



Şekil 1. 1 nolu olgunun tedavi başlangıcındaki görünümü. Um-busa yerleşmiş satelit tezyonlar, hipopiyon ve santral ülser izleniyor.



Şekil 2. 1 nolu olgunun tedavi sonrası görünümü. Sonuç vizyon santral lökomla birlikte 0,2.

sonrasında evde bulmuş olduğu bir steroidli damlayı kullanmıştır (Şekil 1 ve 2). 3. olguda ise kliniğimizde bakteriyel enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra başlanılan topikal steroidli damla sonrasında keratomikozis bulguları gelişmiştir.

Olgular kliniğe ilk kabullerinde primer olarak non-spesifik korneal enfeksiyon olarak kabul edilip kültür antibiyogram alınarak antibiyotiklerle tedaviye başlanılmıştır. Satelit lezyon varlığı gibi tanımlayıcı bir bulgu veya antibiyotik tedavisine cevapsızlık gibi indirekt şüphelenilecek bulgular varlığında, lezyondan kazıma yapılarak hazırlanan preparatta direkt mantar bakısı yapılmış ve kültür için materyal alınmıştır. 1.,6.,9.,11. olgularda direkt mikroskopik bakıda birinci defada pozitif bulgu tanımlanmamıştır. 6. ve 9. olgularda ikinci defa mikroskopik bakı yapıldığında mantar enfeksiyonu lehine değerlendirilmiştir. 1 inci ve 11 inci olgularda di-

rekt mikroskopik bakıların hiçbirisinde mantar enfeksiyonu lehine bulgu saptanmamasına karşın klinik olarak tanıya gidilmiş ve tedaviye yanıt alınması tanıyı doğrulamıştır. Hiçbir olguda kültürde fungus üretilenmemiştir. 1,8 ve 9. olgularda satelit lezyonun varlığı tanıya erken ulaşmada yardımcı olmuştur.

Olgulara keratomikozis tanısı konulduğunda oral flukonazol tbt 100 mg 1x1 ve topikal olarak %50 oranında dilüe edilmiş flukonazol intravenöz formu saat başı 2 damla olmak üzere tedavi düzenlenmiştir. 2 gün ile 1 hafta arasında tedaviye yanıt alınmaya başlanılmıştır. 3. olgumuz kliniğimize yatırıldığında antibiyotik tedavisine tamamen yanıt vermiş ve epitel defektinin kapanması ile birlikte reaksiyoner üveltin tedavisi amacı ile topikal düşük doz başlanılan steroid ile birlikte 2. gün şiddetle kötüleşen bir tablo karşımıza çıkmış ve flukonazole hiç yanıt vermemiş, arkasından rezistan

mikroorganizma düşünülerek itrakonazole geçilmiş, yine cevap alınamamış ve endoftalmiye hızla geçiş göstermiştir.

Vitrektomi+keratoplasti için gönderdiğimiz merkezde de tüm çabalara karşın göz kurtarılamamıştır. Aynı hastanın diğer gözünün de birkaç yıl önce yine nedenini tam anlatamadığı bir şekilde hızlı ilerleyen bir enfeksiyon tablosu ile kaybedildiği öğrenildi ve araştırma olanağı bulamadığımız bir immün sistem yetmezliği düşünüldü.

5.,6. ve 8. olgularda enfeksiyon bulguları yatıştıktan bir süre sonra reenfeksiyon nedeni ile rezistans düşünülerek daha geniş spektrumlu bir antifungal olan itrakonazole geçildi. Bu olgularda topikal olarak da mukozada iritan etkisinin az olacağını düşündüğümüz, yine geniş spektrumlu, vaginal preparatı bulunabilen tiakonazolü topikal olarak uyguladık. 3. olgu hariç tüm olgularda vizyon artışı ile belirgin ve kesin tedavilere yanıt aldık. 12. olguda vizyonun belirgin artmamasının nedeni son derece kesif katarakt varlığıdır.

Olgular aktif enfeksiyon bulguları kaybolursa bile bir süre daha kontrol altında tutuldular ve topikal flukonazol, reenfeksiyonu önlemek amacı ile verildi. 15 gün ile 2.5 ay arasında değişen sürelerde tedaviye devam ederek enfeksiyonu tamamen kontrol altına almayı başardık. Sistemik uygulanan preparatların karaciğer, böbrek fonksiyonları ve kan tablosu üzerine olumsuz etkileri saptanmadı. Topikal uygulanan damla ve pomad formundaki antifungallerin epitele toksisitesi ve iritan özellikleri gözlenmedi.

Olguların tedavi sırasında kaydedilen özellikleri Tablo 2'de verilmiştir,

5.,6.,8. olgularda iyileşme sonrasında reenfeksiyon, 3. olguda ise antibiyotik tedavisi ile iyileşme sonrasında reenfeksiyon ve antifungal tedaviye kesin rezistans izlenmiştir. 2. (Şekil 3 ve 4) ve 4. olgularda iyileşme dönemine girildiğinde stromal infiltrasyon hafif-

lerken lizis ile birlikte perforasyon gelişmiştir. Buna rağmen bu olguların sonuç vizyonları 0.2 ve 0.3 olmuştur.

## Tartışma

Kornea ülserlerinde ajanın bakteriyel; mi fungal mi olduğu başlangıçta saptanamayabilir. Sarı beyaz stromal infiltrasyon, endotele yapışmış izlenimi veren hipopiyon, satellit korneal lezyonlar, antibiyotik tedavisi ile kötüye giden veya cevap vermeyen lezyonlarda fungal keratitler düşünülmelidir (7). Fungal keratitlerde alışılmış laboratuvar metodları ile tanı konamamıştır (2).

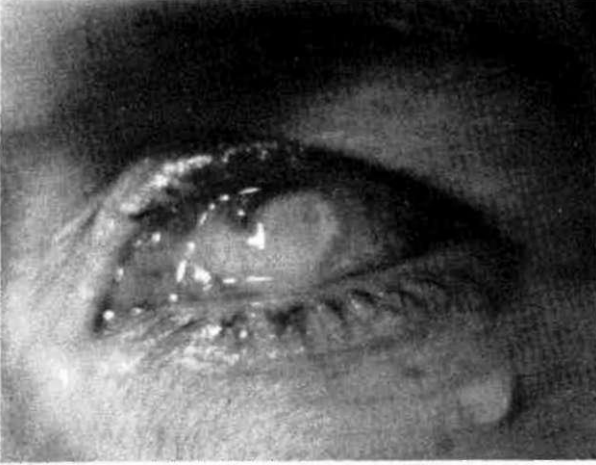
Bu makalede sunulan tüm olgularda keratomikozis tanısı öncelikle klinik bulgularla şüphe üzerine konulmuş ve 12 olgunun 8'inde ilk, 2'sinde ikinci direkt mikroskopik bakılarda maya, miçelyum ve sporların görülmesi fungal enfeksiyon lehine kabul edilmiş ancak hiçbir olgumuzda kültürden olumlu sonuç alınamamıştır. Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarı içinde ayrı birim halinde geliştirilmiş mikoloji biriminin olmayışını negatif sonuçlar için gerekçe kabul ederek, bu çalışma açısından da şanssızlık olarak niteliyoruz. 12 olgunun ikisinde ise tekrar edilen direkt preparat taramalarından da sonuç alınamamış, ancak klinik tanı ile tedaviye geçilmiş ve sonuç başarılı olmuştur.

Etken ajanın identifikasyonunda yaşadığımız bu güçlükler tabii ki tedavinin başarısını da etkilemektedir. Direkt mikroskopik bakıda maya formu görüldüğünde Candida (24) filamentöz organizmalar görüldüğünde ise Fusarium, Acremonium, Aspergillus düşünülüp (25) tedavinin buna göre yönlendirilmesi önerilmektedir. Olguların hepsinde keratomikozis tanısı klinik veya laboratuvar olarak kesinleştiğinde oral 100 mg fluconazole ve topikal olarak da fluconazole intravenöz solüsyonunun %50 dilüe edilerek steril olarak hazırlanmış damla formundan başlanılmıştır. Topikal uygulamanın etkinliğinin tartışılması için aközde ilaç düzeylerinin ölçülebilmiş olması daha somut bulgular verebilecekti, ancak bu mümkün olmamıştır. Fluconazole suda eriyebilen bir

Tablo 2. Olguların tedavideki özellikleri

Olguların tedavide aldıkları ilaçlar, tedavi süresince izlenen özellikleri ve iyileşme süreleri verilmiştir.

Olgu No	İlaç kullanım süresi			İyileşme başlangıcı	Perforasyon	Reenfeksiyon	Tam iyileşme süresi	Sonuç vizyon
	Oral flukonazol	Topikal flukonazol	Itrakonazol+ tiakonazol					
1	15 gün	2 ay	-	2 Gün		Yok	1 ay	0.2
2	1 ay	1 ay	-	2 Gün	+	Yok	1 ay	0.3
3	10 gün	10 gün	10. gün	Rezistans		10 gün	-	P(-)
4	1.5 ay	2.5 ay	-	1 hafta	+	Yok	1.5 ay	0.2
5	15 gün	15 gün	1.5 ay	1 hafta		20. gün	2 ay	0.7
6	10 gün	10 gün	1 ay	5 gün		10. gün	1.5 ay	0.9
7	1 ay	1 ay	-	2 gün		Yok	1.5 ay	0.5
8	1 ay	1 ay	1 ay	3 gün		1 ay sonra	2.5 ay	0.3
9	3 hafta	1 ay	-	4 gün		Yok	15 gün	0.4
10	1.5 ay	3 ay	-	3 gün		Yok	1.5 a,	0.5
11	1 hafta	15 gün	-	1 hafta		Yok	15 gün	0.5
12	3 haftay	1.5 ay	-	3 gün		Yok	1.5 ay	EI Hrk



**Şekil 3.** 2 nolu olgunun tedavi başlangıcındaki görünümü. Hipopiyon, santral geniş ülserasyon izleniyor.



**Şekil 4.** 2 nolu olgunun tedavi sonrası görünümü. Parasentral adheran lökom ile sonuç vizyonu 0.3.

bileşik olduğundan özellikle epitel defekti söz konusu olduğunda penetrasyonun iyi olabileceği düşünülerek topikal uygulama tercih edilmiştir. Bu konuda tavşanlarda (26) ve sınırlı sayıda olguda (27) başarılı uygulamalar daha önce de bildirilmiştir. Biz topikal uygulama ile oral dozu daha düşük tutarak çoğu olguda başarı sağladık ve yine oral tedaviyi daha erken dönemde keserek topikal uygulama ile reenfeksiyonun profilaksisine yöneldik. 8 olguda fluconazole tedavisine 2 gün ile 1 hafta arasından başlamak üzere yanıt alındı. Enfeksiyonun baskılanması bu olgularda 2-6 hafta kadar sürdü ve yine 2-6 hafta oral ve 4-10 hafta topikal tedaviye devam edildi.

12 olgunun 8'inde fluconazole ile tedavide başarı sağlanırken 1 olguda erken dönemde tedaviye cevapsızlık (3. olgu) ve 3 olguda iyileşmenin duraklaması veya reenfeksiyon tarzında (5.,6.,7. olgular) fluconazole dirençli enfeksiyon bulguları tespit edildi. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda fluconazole'ün etki spektrumunda Candida, Kriptokokküs, Aspergillus, Coccioides immitis (10) gibi ajanlar saptanmıştır. Itraconazole'ün ise in vitro koşullarda özellikle aspergillus gibi gözde enfeksiyon yapma riski yüksek olan değişik funguslara karşı etkinliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (14). Bu nedenle kültürlerimizde üreme ile organizma tanımlamasına gidemediğimiz bu olgularda direnç gelişimi veya fluconazole'ün etki spektrumunda bulunmayan organizma ile enfeksiyon varlığı kabul edilerek oral itraconazole ve topikal olarak da yine mukozal yüzeylere uygulanabilen ve imidazoller grubunda geniş etki spektrumunda bulunan tioconazole vaginal pomadı uygulamaya konuldu. 4 olgunun 3'ünde ortalama 5 günde başlayan ve 2 ayda tamamlanan iyileşme ile bu ikinci tedavi şemasına cevap alındı. Bir olguda ise tüm tedavilere direnç vardı ve başka bir merkezde yapılan vitrektomi, intravitreal enjeksiyon gibi tedavilere de yanıt alınamadı. Bu olgunun diğer gözü de benzer şekilde

daha önce kaybedilmişti ve antibakteriel tedavi alırken kontrolden çıkan bir enfeksiyon tablosu sergilediğinden immün sisteminde araştırılmamış bir defekt varlığı da akla geldi.

Antifungal ajanların göze penetrasyonları ve etkinlikleri araştırıldığında Fluconazole, ketakonazole ve itraconazole sırasıyla penetrasyonda başarılı bulunmuştur (14). Erken enfeksiyonlarda bu ajanların tümü, ama geç enfeksiyonlarda sadece ketoconazole etkin bulunmuştur. Itraconazole'ün aköz düzeyleri diğerlerine göre çok daha düşük bulunmasına karşılık etkinliği yüksek bulunmuştur. Buna karşılık daha küçük moleküllü olan fluconazole'ün farmakokinetiği daha iyidir. (14) Ketakonazole göre ise yan etkileri daha azdır. Bir çalışmada eksperimental olarak geliştirilen aspergillus fumigatusa ve Candida albikansa bağlı keratitler flukonazole ile tedavi edilmişlerdir (8). Yine bu çalışmada 5 gün boyunca fluconazole'ün korneada biriktiği gösterilmiştir. Ağır aspergillus keratomikozlu bir diğer olgu ise itraconazole ile başarıyla tedavi edilmiştir (29). Candida endoftalmilerinde flukonazole'ün vizyon artışı ile giden iyileşme sağladığı da bilinmektedir (30).

12 olgunun 7'sinde göz enfeksiyonu bir travmayı takiben gelişmiştir. 2 olguda gözyaşı yollarında tıkanıklık saptanmıştır. Travma öyküsü olmayanların 3'ünde ise 1 ay ile 1 yıl arasında değişen sürelerde tarif edilen kronik göz enfeksiyonu öyküsü alınmıştır. Olguların ikisi hariç hepsi kliniğimize gelmeden önce değişik merkezlerde topikal antibiyotik tedavisi almıştır. Bir olgu ise travmadan sonra steroidli topikal tedavi kullanmıştır. Sonunda tüm tedavilere direnç gösteren 3. olgumuzda ise başlangıçta bakteriyel bir keratit başarı ile tedavi edilmişken başlanan topikal steroidli damla ile iki gün içinde reenfeksiyon ve fungal keratite dönüş izlenmiştir. Haggerty ve Zimmerman (2) kortikosteroidlerin bulunmasından sonra oküler mikozis olgularında 15 kat artış bildirmişler ve Godon ise antibiyotiklerin okülomi-

kozis olgularında artışa neden olduğunu öne sürmüştür (2). Bu görüşlere karşı çıkanlar da olmasına karşın (2,31) Anderson (31), Birge (32) ve diğer bazı yazarlar (2) özellikle steroid tedavisi ile avasküler korneada ajanların patojenitesinin değiştirilebileceğini vurgulamışlardır. Bu seride hemen tüm olgularda alınan öykülerden, endikasyonu olmadan topikal antibiyotik ve steroid kullanımı ile kontrolsüz sürdürülen tedavilerin basit travma ve enfeksiyonların fungal ajanla komplike hale getirebileceği kanısına vardık.

Olguların 10'unda tedavi sonrasında vizyon artışı sağlanmış, 02 ile 0.9 arasında sonuç vizyona ulaşılmıştır. 6u bir zamanlar savaşmak için elimizde çok toksik ve az etkin ajanların bulunduğu fungal enfeksiyonlar için son derece mükemmel bir sonuçtur. Olgularımızın birisinde vitrektomi ile giden tedavi yöntemlerine bile cevap alınamayarak göz kaybedilmiş, bir olguda ise iyileşmeye rağmen vaskülarize lökom ve katarakt nedeni ile vizyon EHS düzeyinde kalmış ve optik amaçlı keratoplasti, lens ekstraksiyonu gibi ilave cerrahi girişimlere gereksinim doğmuştur.

Olguların hepsinde oral tedavi aldıkları dönemde karaciğer ve börek fonksiyon testleri belli aralıklarla yapılmış ve belirgin toksisite saptanmamıştır. Ayrıca topikal olarak uygulanan fluconazole ve tioconazole ait lokal toksisite bulguları (epitelizasyonda gecikme, düzensiz epitelizasyon, stromal veya epitelyal ödem gibi) izlenmemiştir.

Keratomikozis olgularının tedavi seyri sırasında 12 olgunun 9'unda 4 mm'ye kadar ulaşan hipopiyon bulunmasına karşılık perforasyon gelişmeyen olgularda belirgin sinesi formasyonunun gelişmemesi veya kalıcı olmaması dikkati çekmiştir. Anderson da hipoksiyonun genellikle olmasına rağmen inflamasyon bulgularının daha hafif seyrettiğini bildirmiştir (2).

Stromal infiltrasyonun fazlalığı, satellit lezyon varlığı (4 olguda), tedaviye cevap alınmaya başlandığında stromal infiltrasyonun azalması ile dağılan su halkaları tarzında stromal inceleme ve genellikle son dönemde desmatosel (5 olguda) veya perforasyon (2 olgu) gelişmesi keratomikozisli olgularda izlediğimiz diğer tipik özelliklerdir.

Sonuç olarak özellikle basit ya da komplike travma geçirmiş ve tedaviye yanıt alınamayan olgularda fungal enfeksiyon düşünülmelidir kanısındayız. Tüm merkezlerde laboratuvar tanı yöntemleri yeterince gelişmediğinden keratomikozis klinik bulguları çok iyi bilinmelidir.

Keratomikozis tedavi protokolünde ise klinik olarak oral kullanım kolaylığı, iyi farmakokinetiği, göze iyi penetrasyonu ve topikal olarak da aynı ajanı kullanabilme üstünlüğü nedeni ile fluconazole primer seçeneğimiz olmuştur. Dirençli olgularda ise daha geniş spektrumu ile oral itraconazol ve topikal olarak da tioconazole keratomikozisli olgularda başarılarımızı artırmıştır. Kliniğimizde uyguladığımız bu tedavi protokolünün, mikroor-

ganizma tanımlamasının ve antifungalare hassasiyet testlerinin de yapılacağı ileri araştırmalar ile, daha aktif ve etkin bir tedavi şeması geliştirilmesinde yardımcı olacağı kanısındayız.

### KAYNAKLAR

1. Kronfeld PC. A 1981 crossection through ophthalmology. Tr. Am. Acad. Ophth, 1962, 66: 13-19.
2. Mc Lean JM. Oculomycosis. Am. J. Ophthalmol 1963; 56:537-548.
3. Kaufman HE, Wood RW. Mycotic keratitis. Am J Ophthalmol 1965; 59:993.
4. Jones DB, Sexton R., Rebell G. Mycotic keratitis in South Florida. A review of 39 cases. Trans. Ophthalmol Soc U.K. 1969; 89:781.
5. Jones DB. et al. Early diagnosis of mycotic keratitis. Trans Ophthalmol Soc U.K. 1969; 89:805.
6. Thygeson P, Okumato M. Keratomycosis. A preventable disease. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1974; 78:433.
7. Jones RB: Principles in the management of oculomycosis., 1975;79:719-51.
8. Sauri EM, Green WR. Intravitreal Amphotericin B toxicity. Am. J. Ophthalmol 1974; 78:77.
9. Günenç Ü, Kemahlıoğlu E, Maden A. Bir olgu nedeniyle keratomikozis. T. Oft. Gaz. 1992; 22:40-44.
10. Tümbay E. Sistemik etkili yeni bir antifungal kemoterapötik: Flukonazol. Turkish J of Infection. 1989; 3(1).
11. Richardson K. The discovery of fluconazole. Fluconazole Symposium Abstracts, 8-9 October 1988, Dorado, Puerto Rico 5.
12. Marriot MS, Richardson K. The discovery and mode of action of Fluconazole, Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents (Ed: Fromtling R.A.) da. Barcelona: Prous Science Publishers, 1987:81-102.
13. Foulds G. et al. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid In humans. J Clin Pharmacol 1988; 28:363.
14. Savani DV et al. Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental Candida endophthalmitis. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31:6.
15. O'Day DM, et al. Ocular pharmacokinetics of Saperconazole in rabbits. A potential agent against keratomycosis. Arch Ophthalmol 1992; 110:550-4.
16. Bloom PA, et al. Treatment failure In a case of fungal keratitis caused by Pseudallescheria boydii. Br J Ophthalmol 1992; 76:367-8.
17. Thomas PA, et al. Oral Itraconazole therapy for mycotic keratitis. Mycoses 1989; 31:271-9.
18. Ragge NK, et al. A case of fungal keratitis caused by Scopulariopsis brevicaulis: treatment with antifungal agents and penetrating keratoplasty. Br J Ophthalmol 1990; 74:561-2.

19. Blumenkranz MS, Stevens DA. Therapy of endogenous fungal endophthalmitis-miconazole or amphotericin B for coccidioidal and candidal infection. Arch. Ophthalmol. 1980; 98:1216-9.
20. Foster CS, Stefanyszyn M. Intraocular penetration of miconazole in rabbits. Arch. Ophthalmol. 1979; 97:1703-6.
21. Ishibashi Y, Matsumoto T. Oral ketoconazole therapy for experimental *Candida albicans* keratitis in rabbits. Sabouraudia 1984; 22:323-30.
22. Jones DB. Therapy of postsurgical fungal endophthalmitis. Ophthalmology 1978; 85:357-73.
23. Rabinovich S, et al. Effect of 5 flucytosine and amphotericin B on *Candida albicans* infection in mice. J infect Dis 1974; 130:28.
24. Lemp MA, Blackman J, Koffler BH. Therapy for bacterial and fungal infections. Int. Ophthalmol Clin 1980; 20:135.
25. Hyndiuk RA, Richard WY. Antifungal agents. In: Tabara K.F, Hyndiuk RA eds. Infections of the eye. Boston: Little, Brown and Company, 1986:239-53.
26. Bauman WB, Klinge B, Rùshel R. Topical fluconazole for experimental *Candida* keratitis in rabbits. Br J Ophthalmol 1990;74:40-2.
27. Köse S, Pamukçu K, Akkın C, Yağcı A, Tümbay E. Fungal keratitlerde sistemik flukonazol tedavisinin etkinliği. T Oft Gaz 1993; 23:380-3.
28. O'Day DM. Orally administered antifungal therapy for experimental keratomycosis. Trans Am Ophthalmol Soc 1990; 88:685-75.
29. Villard C, et al. Severe *Aspergillus* keratomycosis treated with itraconazole per os. J Fr Ophthalmol 1989; 12:323-5.
30. Despres E, et al. *Candida albicans* uveopapillitis. Diagnostic and Therapeutic discussion apropose of a case. Bull Soc Ophthalmol Fr 1990; 90:100-8.
31. Anderson B, et al. Mycotic ulcerative keratitis. AMA Arch Ophth 1959; 62:169-79.
32. Birge HL. Reclassification of mycotic disease in clinical ophthalmology. Am J Ophthalmol 1962; 53:630-5.