

Bakteriyel Keratit Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklerin Etkinliğinin Karşılaştırılması ve Etiyolojide Rol Oynayan Faktörler

Etiologic Agents and Comparison of the Effectiveness of Antibiotics in the Treatment of Bacterial Keratitis

Dr. Aylin KARALEZLİ,^a
Dr. Ayşe Burcu NURÖZLER,^b
Dr. Hande TELEK,^c
Dr. Sunay DUMAN^d

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Konya Araştırma ve
Uygulama Hastanesi, KONYA

^bII. Göz Kliniği,
^cI. Göz Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
ANKARA

^dGöz Hastalıkları AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, TRABZON

Geliş Tarihi/Received: 13.09.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 11.04.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Aylin KARALEZLİ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Konya Araştırma ve
Uygulama Hastanesi,
Göz Hastalıkları AD, KONYA
akaralezli@yahoo.com

ÖZET Amaç: Bakteriyel keratitlerde etyolojide rol oynayan faktörlerin incelenmesi ve tedavide topikal kuvvetlendirilmiş sefalosporin ve aminoglikozid kombinasyonu ile topikal florokinolon tekli tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. **Gereç ve Yöntemler:** Bakteriyel keratitli 106 olgunun medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Olguların %34'ünde ülser çapının 4 mm'den büyük, %62.3'ünde kornea kalınlığının %30'dan derin ve %54.7'sinde santral yerleşimli olduğu gözlemlendi. Elli dokuz (%55.7) hastaya (Grup-1) topikal kuvvetlendirilmiş sefalosporin ve aminoglikozid kombinasyonu, 47 (%54.3) hastaya ise (Grup-2) topikal florokinolon tekli tedavisi uygulandı. Ortalama takip süresi 690 ± 10 gündü. **Bulgular:** Elli dokuz (%55.7) olguda bakteriyel keratite yol açan herhangi bir etkileyici faktör saptanmazken, 47 (%44.3) olguda çeşitli predispozan faktörler bulundu. Travma en sık görülen faktördü. Yirmi altı olgunun 18 (%69.2)'inde pozitif kornea kültürü elde edildi. Ortalama tedavi süresi Grup-1'de 23 ± 2 gün (5-47 gün), Grup-2'de ise 22 ± 2 gün (5-40 gün) idi. Tedavi sonrası; Grup 1'de %77.8, Grup 2'de %76.6 gözde iki sıra ve üzeri görme keskinliği artışı elde edildi. Her iki grup arasında tedavinin süresi ve görme keskinliğinde düzelme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. **Sonuç:** Etkileyici faktörlerin ve patojenin saptanması, acil antibiyotik tedavisi başlanması ve tedavinin tespit edilen patojene göre modifikasyonu bakteriyel keratitin başarılı tedavisi için önemli faktörlerdir. Bu çalışmada iki grup arasında tedavinin başarısı açısından fark görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Kornea ülseri, etkileyici faktörler, kuvvetlendirilmiş antibiyotikler, florokinolon

ABSTRACT Objective: To evaluate the etiologic agents and compare the effectiveness of the topical fortified cephalosporine and aminoglycoside combinations and topical fluoroquinolone monotherapy in the treatment of bacterial keratitis. **Material and Methods:** The medical reports of 106 patients with bacterial keratitis were reviewed retrospectively. The diameter of the corneal ulceration was bigger than 4 mm in 34% of the patients, the depth of the ulcer was more than 30% of corneal thickness in 62.3% of patients and localization of the ulcer was centrally in 54.7% of the patients. Topical fortified cephalosporine and aminoglycoside combinations were used in 59 patients (Group 1) (55.7%) and topical fluoroquinolone monotherapy was used in 47 patients (Group-2) (54.3%). The mean follow up time was 690 ± 10days. **Results:** Although no predisposing factor was determined in 59 patients, different predisposing factors were found in the remaining 47 patients. Trauma was the most frequently seen factor. Positive corneal cultures were obtained from 18 of 26 eyes (69.2%). The average treatment time was 23 ± 2 days (5-47 days), and 22 ± 2 days (5-40 days) in Group-1 and Group -2 respectively. After the treatment, visual improvement of 2 lines or more was achieved in 77.8% of eyes in group-1 and 76.6% of eyes in group-2. No statistically significant between-group differences were found for duration of treatment and visual improvement. **Conclusion:** The identification of the pathogen and predisposing factors, initiation of immediate antibiotic therapy, and modification of the therapy according to the organism identified on culture were important factors for successful treatment of bacterial keratitis. There was no difference in success between the two treatment groups in this study.

Key Words: Corneal ulcer, predisposing factors, fortified antibiotics, fluoroquinolone

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2008;17(4):238-44

Bakteriyel keratitler, olası komplikasyonları ve yüksek insidansı nedeniyle görmeyi tehdit eden oküler enfeksiyöz patojenler arasında önemli bir yer tutar.^{1,2} Uygun ve etkin olmayan bir tedavi ve *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* gibi güçlü patojenler varlığında 24 saatten kısa bir sürede kornea perforasyonu gelişebilir.³ Gelişmekte olan ülkelerde kornea patolojilerine bağlı körlük nedenleri arasında bakteriyel keratitler birinci sırada yer almaktadır.⁴

Etkin ve erken tedavi görme prognozunu olumlu yönde etkilemektedir. Enfeksiyöz keratitlerin başarılı tedavisi uygun antibiyotik tedavisi ile mümkündür.⁵⁻⁹ Gram boyası, kornea kültürü gibi laboratuvar çalışmaları tedavi protokolünün oluşturulmasında önemli bir yer tutar.¹⁰ Bununla birlikte akademik merkezler dışında genel yaklaşım, mikrobiyolojik araştırma yapılmaksızın ampirik olarak topikal geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasıdır. Korneadan izole edilen mikroorganizmaların %96 gibi yüksek oranlarda ampirik olarak seçilen antibiyotiklere duyarlı bulunması, mikrobiyolojik araştırmaların zaman alıcı ve masraflı olması bu yaklaşımda önemli etkenlerdir. Santral, büyük, derin ülserlerde ve ampirik olarak başlanan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine 48 saat sonra cevap vermeyen olgularda mikrobiyolojik inceleme yapılması önerilir.¹¹

Birçok olguda kuvvetlendirilmiş antibiyotiklerin birlikte kullanımı oldukça geniş antibakteriyel spektruma sahiptir. Fakat yüksek dozda birlikte kullanılan antibiyotikler oküler yüzey epiteli için toksik etki ve hasar oluşturabilir. İlaveten raf ömürleri kısadır ve kontaminasyon tehlikesi vardır. Bu problemlerden kaçınmak için, birçok gram negatif ve gram pozitif bakteriye karşı antibakteriyel etkinliği olan ve ticari olarak mevcut bulunan florokinolon grubu antibiyotiklerin tekli uygulanımı da yaygın olarak kullanılmaktadır.¹¹⁻¹³

Bu çalışmada bakteriyel keratitlerde etyolojide rol oynayan faktörlerin incelenmesi ve tedavide topikal kuvvetlendirilmiş sefalosporin ve aminoglikozid kombinasyonu ile topikal florokinolon tekli tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde Ocak 1997 – Ocak 2007 tarihleri arasında bakteriyel keratit tanısıyla tedavi edilen 106 olgu retrospektif olarak incelendi. Önceden antibiyotik tedavisi uygulanmamış santral, derin ve büyük ülserlerde tedaviye başlamadan önce sağlam kornea ile ülser korneanın birleşim yerinden Kimura spatülü ile alınan materyalden mikrobiyolojik inceleme yapıldı. Gram boyama ve direkt inokülasyon yöntemi ile kanlı agar, çikolata agar, saburo, tiyoglukonatlı buyyon ve beyin- kalp infüzyon besiyerine ekim yapıldı. Topikal anestetik olarak %0.5 propakain hidroklorid kullanıldı. Küçük, periferik ve yüzeysel ülserlerde mikrobiyolojik inceleme yapılmadı.

Keratit büyüklüğü, Haag Streit 900 yarıklı lamba mikroskopisi ile mm olarak ölçüldü. Derinliği; kornea kalınlığının < %30, %30-60, > %60 olarak belirlendi. Lokalizasyonu; santral, üst, alt, nazal ve temporal olmak üzere beş bölgede tespit edildi. Ön kamara reaksiyonu; Hogan ve ark.nın sınıflandırmasına göre (0)-(4+) arasında derecelendirildi.¹⁴

Bakteriyel keratit ön tanısıyla kornea kültürü alındıktan ve ülser neden olabilecek etkileyici faktörlerin varlığı araştırıldıktan sonra, ampirik olarak 59 (%55.7) hastaya (Grup-1) topikal kuvvetlendirilmiş sefalosporin (sefazolin 50 mg/ml) ve aminoglikozid (gentamisin 14 mg/ml) grubu antibiyotik kombinasyonu, 47 (%54.3) hastaya ise (Grup-2) topikal florokinolon grubu (ofloksasin 3 mg/ml) antibiyotik uygulandı. Topikal antibiyotikler ilk bir saat 5-15 dakika ara ile, 48 saat gündüz ve gece saat başı, daha sonra üç gün gündüz saat başı ve devamında klinik gidişe göre azaltılarak uygulandı.

Hastalar ortalama 690 ± 10 gün (15-240) takip edildi.

Etiyoloji ve tedavi yöntemlerinin etkinliği yönünden olgular şu kriterlere göre değerlendirildi;

- Kornea ülserine neden olabilecek etkileyici faktörlerin varlığı,
- Kültürde üreme mevcudiyeti,
- Kornea ülserinin lokalizasyonu, büyüklüğü ve derinliği,

- Beraberinde ön kamara reaksiyonu varlığı,
- Tedavi süresi,
- İlave cerrahi tedavi gereksinimi,
- Tedavi sonrası görme keskinliğinin değişimi.

İstatistiksel analiz için Student t-testi ve Fisher'in Exact testi kullanıldı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grup-1'de olguların 32 (%54.2)'si erkek, 27 (%45.8)'si kadın ve yaş ortalaması 44.4 ± 6.8 (7-78) yıl idi. Grup-2'de olguların 25 (%53.2)'i erkek, 22 (%46.8)'si kadın ve yaş ortalaması 49.3 ± 5 (2-84) yıl idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0.124$, $p = 0.083$).

Elli dokuz (%55.7) olguda bakteriyel keratite yol açan bir etkileyici faktör saptanmazken 47 (%44.3) olguda en sık travma olmak üzere çeşitli etkileyici faktörler gözlemlendi. Tablo 1'de tespit edilebilen etkileyici faktörler sunulmuştur.

Yirmi altı hastadan alınan kültürlerin 8

Mikroorganizma	Göz	(%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	26.9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	19.3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	7.7
<i>Acinetobacter</i>	2	7.7
<i>S. pneumoniae + S. aureus</i>	1	3.8
<i>Acinetobacter + S. aureus</i>	1	3.8
Toplam	18	69.2

(%30.8)'inde üreme saptanmazken, 18 (%69.2) hastada kültürde en sık *S. aureus* olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar üretilmiştir (Tablo 2).

Kornea ülseri yerleşim yeri olarak en sık santal yerleşim saptandı (%54.7). Diğer lokalizasyonlar sırası ile parasantral (%24.5), alt (%7.5), temporal (%5.7), nazal (%3.8) ve üst (%3.8) kornea kadrantlarıydı. Yirmi sekiz (%26.4) olguda kornea ülserinin çapı 1-2 mm'den küçük, 42 (%34) olguda 2-4 mm, 36 (%34) olguda ise 4 mm'den büyüktü. Kırk olguda (%37.7) kornea ülserinin derinliğinin kornea kalınlığının %30'undan az, 48 (%45.3) olguda %30-60'ı arasında ve 18 (%17) hastada ise %60'dan fazla olduğu gözlemlendi. On sekiz (%17) olguda ön kamara reaksiyonu gözlenmezken, 52 (%49) olguda (+1)-(+2) hücre, 17 (%34) olguda ise (+3)-(+4) hücre saptandı. On dokuz hastada ise 1-2 mm seviye yapan hipopiyon gözlemlendi. İki grup arasında kornea ülserlerinin lokalizasyonu, çapı, derinliği ve ön kamara reaksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3).

Ortalama tedavi süresi topikal kuvvetlendirilmiş antibiyotik kombinasyonu alan 59 gözde (Grup-1) 23 ± 2 gün (5-47), topikal florokinolon grubu antibiyotik alan 47 gözde (Grup-2) ise 22 ± 2 gün (5-40) idi. İki grup arasında tedavi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.645$).

Tablo 4'de tedavi sonrası görme keskinliğindeki değişiklikler gösterilmiştir. Grup-1'de 46 (%77.8) olguda, Grup 2'de 36 (%76.6) olguda görme keskinliğinde tedavi sonrası 2 sıra ve üzerinde artış saptandı ($p = 0.524$). Grup 1'de 10 (%16.9) hastada görme keskinliği değişmedi, 3 (%5.1) hastada

TABLO 1: Bakteriyel keratite neden olabilecek etkileyici faktörler.

Etkileyici faktörler	Göz	(%)
Travma	10	9.5
Kornea yabancı cisimi	7	6.6
Katarakt operasyonu	5	4.8
Blefarit	4	3.8
Allerjik konjunktivit	4	3.8
Vernal konjunktivit	2	1.9
Meibomit	2	1.9
Kornea grefti	2	1.9
Herpetik keratit	2	1.9
Dakriyosistit	2	1.9
Glokom	1	0.9
Distikiyazis	1	0.9
Üveit	1	0.9
Akut lenfoblastik lösemi	1	0.9
Diabetes Mellitus	1	0.9
Fasiyal paralizi	1	0.9
Seboroik dermatit	1	0.9
Bilinmeyen	59	55.7
Toplam	106	100

TABLO 3: Kornea ülseri özellikleri.

Ülser özellikleri	Grup-1 (n= 59)	Grup-2 (n= 47)	P değeri
Lokalizasyonu			
Santral	31	27	0.534
Parasantral	16	10	0.322
Alt	3	5	0.240
Üst	3	1	0.399
Nazal	2	2	0.601
Temporal	4	2	0.453
Çapı			
<2 mm	15	13	0.483
2-4 mm	24	18	0.481
>4 mm	20	16	0.575
Derinliği			
<%30	25	15	0.184
%30-60	26	22	0.466
>%60	8	10	0.214
Ön kamara reak.			
(-)	10	8	0.596
(+1+2) hücre	30	22	0.414
(+3+4) hücre	9	8	0.505
Hipopiyon	10	9	0.482

TABLO 4: Tedavi sonrası görme keskinliği değişiklikleri

Görme keskinliği	Grup-1 (n=59)		Grup-2 (n=47)		P değeri
	Göz	(%)	Göz	(%)	
2 sıra ve üzeri artan	46	77.8	36	76.6	0.524
Aynı kalan	10	16.9	8	17	0.596
2 sıra ve üzeri azalan	3	5.1	3	6.4	0.547
Toplam	59	100	47	100	

2 sıra ve üzerinde azalma gözlemlendi. Grup-2'de ise 8 (%17) olguda görme keskinliği değişmedi, 3 (%6.4) hastada 2 sıra ve üzerinde azalma gözlemlendi (p= 0.596, p= 0.547, sırasıyla).

Mikrobiyolojik incelemede farklı antibiyotik gruplarına duyarlı olduğu saptanan ve/veya klinik iyileşmenin yetersiz görüldüğü, Grup-1'de 11 (%18.6) olguda, Grup-2'de 9 (%19.1) olguda başlangıç antibiyotik tedavisine ilave veya değişiklik gerekti. Grup-1'deki medikal tedaviye yanıt alınmayan altı olgunun dördüne parsiyel penatran keratoplasti (PKP), iki olguya ise amniyotik membran transplantasyonu (AMT) uygulandı. Grup 2'deki

medikal tedaviye yanıtız altı olgunun dördüne PKP, ikisine ise AMT yapıldı. Her iki grup arasında cerrahi tedavi gereksinimi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p= 0.762) (Tablo 5). Medikal tedaviye yanıtız birinci ve ikinci gruptaki toplam 12 gözün hepsinde ülser çapı 4 mm üzerinde ön kamaradaki hücre sayısı +2'den fazla ve ülsere alanın kalınlığı total korneanın %30'undan fazlaydı.

TARTIŞMA

Travma, kuru göz, kapak patolojileri, kronik blefarit gibi oküler yüzey bozukluğu, kontakt lens kullanımı, bakteriyel keratit oluşumunda sıklıkla rol oynayan önemli etkileyici faktörler arasında yer alır.¹¹ Özellikle düşük gelirli ülkelerde travma en sık neden olarak saptanmış ve bu oran %77.5 olarak bildirilmiştir.¹⁵ Yumuşak kontakt lenslerin kullanımının yaygınlaşması, bakteriyel keratit tehlikesini de hızla artırmıştır.^{1,16,17} Özellikle uzun süreli yumuşak kontakt lenslerin kullanımı ile bu tehlike 10-15 kez artmıştır.¹⁸⁻²⁰ Bizim olgularımızda da travma (%9.5) ve kornea yabancı cisim (%6.6) bakteriyel keratite neden olan en sık faktörler olarak bulunmuştur.

Benzer klinik tablolar geliştirmesi nedeniyle kornea enfeksiyonunun klinik görünümüne bakarak etken mikroorganizmayı saptamak mümkün değildir. Laboratuvar yöntemleri ile etken mikroorganizmanın tayini ve antibiyogram tetkiki, uygun antibiyotik kullanımını sağladığı gibi, etkin olmayan ve korneaya toksik olan ilaçların gereksiz kullanımından da kaçındırır.²¹ Başlangıç tedavisinin klinik olarak yetersiz kaldığı durumlarda daha fazla gecikme olmadan uygun antibiyotikle tedavinin değiştirilmesine de olanak verir.^{11,16}

Bakteriyel keratitli hastaların mikrobiyolojik

TABLO 5: Medikal tedaviye yanıtız olgularda yapılan cerrahi tedavi.

Cerrahi tedavi	Grup-1 (n=59)		Grup-2 (n=47)		P değeri
	Göz	(%)	Göz	(%)	
PKP	4	6.8	4	8.5	0.509
AMT	2	3.4	2	4.2	0.601
Toplam	6	10.2	6	12.7	0.762

PKP: Penatran keratoplasti, AMT: Amniotik membran transplantasyonu.

incelenmesi için çeşitli yöntemler kullanılır. Standart yöntem çok sayıdaki kornea kazıntısının, birçok zenginleştirilmiş besi yerine inoküle edilmesi, direkt preparatların Gram boyası ve antibiyogram testidir.^{6,7,22} Kapak ve konjunktiva kültürlerinin sensitivite ve spesifitesi kornea kültürüne göre oldukça düşüktür.²³

Mc Donnell, göz hekimlerinin %49'unun etken mikroorganizmayı tespit etmek için herhangi bir teşebbüsde bulunmaksızın, ampirik olarak kornea ülserini tedavi ettiklerini bildirmiştir.^{24,25} Bu durum çok sayıda kornea kazınması elde etme güçlüğünden, her zaman taze besiyeri bulundurulmamasından ve besiyeri üzerine ekimdeki başarısızlıktan kaynaklanır. Kaye, kornea kazıntısının direkt olarak agar plakları üzerine inoküle edilmesi (direkt metod) ile, sıvı taşıyıcı kültür ortamlarında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmesi (indirekt metod) arasında pozitif kültür elde etmek açısından fark olmadığını göstermiştir.²² Hastanın kültür öncesi topikal antibiyotik tedavisine başlaması pozitif kültür elde etme oranının azaltmaktadır. Kaye'nin çalışma grubunda pozitif kültür elde etme oranı tüm olgularda %33 olarak bildirilmiştir. Önceden tedavi alan grupta pozitif kültür oranı %27 iken, tedavi başlanmamış olgularda pozitif kültür oranı %42'ye çıkmaktadır.²² Morlet ve ark., mikroorganizma izolasyon oranını %41.5 olarak bildirmiştir ve bunların yalnızca %22'si kültür öncesi antibiyotik tedavisine başlamışlardır.²⁶ Doğru ve ark. yaptıkları bir çalışmada bakteriyel keratitli olgularda %48.5 oranında kültürde üreme tespit etmişlerdir.¹⁷ McLeod ve ark. önceden tedavi gören hastaları ekarte ettiğinde pozitif kültür oranını %69.1 olarak bulmuştur.⁸ On sekiz yayınlanmış çalışmada (3836 hasta), pozitif kültür elde etme oranı %51 (%34-67) ve pozitif Gram boyama elde etme oranı %67 (%60-75) olarak bildirilmiştir.¹⁶ Pozitif kültür elde etme oranının düşük olmasının, tanı değişkenlikleri, örnek alan operatörün becerisi, kültür tekniği gibi birçok nedeni vardır.²⁷ Bununla birlikte ülser çapı, pozitif kültür elde etmede oldukça etkindir. Ofloksasin çalışma grubu ülser çapının pozitif kültür elde etmede önemli bir faktör olduğunu ve 2 mm'den

küçük ülserlerde mikrobiyolojik incelemenin önemli olmadığını bildirmiştir.²⁶

Bizim çalışmamızda da küçük, yüzeysel, periferik ve daha önceden antibiyotik tedavisine başlanan ülserlerden kültür alınmadı. Santral yerleşimli, büyük, derin ülserlerde ve tedaviye cevap alınamayan olgularda mikrobiyolojik araştırma yapıldı. Yüz altı olgunun 26 (%24.5)'sında kültür alındı ve kültür alınan 26 olgunun da %69.2'sinde kültürde üreme saptandı. Kültür üreme oranımızın literatürdeki diğer çalışmalara göre yüksek olmasında; büyük ve derin ülserlerden kültür alınmasının, topikal anestezi olarak bakteriyostatik etkisi en az olan %0.5 propakain hidroklorid kullanılmasının, alınan materyalin taşıyıcı besiyeri kullanılmaksızın direkt inokülasyon metodu ile ekilmesinin etken olduğunu düşünmekteyiz.

Birçok yayınlanan çalışmada gram pozitif bakterilerin insidansı yüksektir. *Streptococcus pneumoniae*, koagülaz negatif Stafilokoklar ve *S. aureus* en sık kültüre edilen bakterilerdir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde en sık elde edilen bakteriler, Stafilokok, streptokok ve psödomonas suşlarıdır.^{7,28-31} Biz de çalışmamızda kültürde en sık *S. aureus* olmak üzere gram-pozitif mikroorganizmalar ürediğini gözlemledik.

Yirmi yıldır bakteriyel keratit için tavsiye edilen tedavi, bu bakterileri kapsayan geniş spektrumlu kuvvetlendirilmiş antibiyotiklerin kullanımınıdır.²² Klasik kombinasyon sıklıkla gram-pozitif koklar için birinci kuşak sefalosporinler ve gram-negatifler için aminoglikozidlerdir. Klinik sonuçlar yaklaşık 20 yıldır bu yaklaşımın oldukça başarılı olduğunu göstermektedir.^{29,32} Son 10 yılda topikal florokinolonların uygulamaya girmesi bu yaklaşımda önemli bir değişime neden olmuştur.²¹ Bununla birlikte klinik ve laboratuvar sonuçları sık rastlanılan keratit suşlarında belirgin direncin geliştiğini ve etki spektrumunun daraldığını bildirmektedir.^{19,20,32} Topikal ofloksasin kullanımı ile ilgili en önemli komplikasyon kornea perforasyonu insidansındaki artıştır.³³ Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte in vitro çalışmalar tavşan korneasında keratositler üzerinde gentamisin ve tobramisinden daha fazla antiproliferatif ve sitotoksik etkisi olduğunu göstermiştir.³⁴ Büyük ülser-

lerde ve kornea incilmesi durumlarında, tedaviye günde iki kez 100 mg'lık doksisisiklin eklenmesi de-ğ erlidir. Doksisisiklin, metalloproteinaz inhibitörüdür ve kornea perforasyonunu önlemeye yardımcı olabilir.³⁵

Bu çalışmamız yaklaşık 10 yıllık sürede bakteriyel keratit tanısı ile tedavi edilen hastaları içermektedir. Bu uzun süreç içinde tedavi edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendiği zaman her iki grup içinde de ülser özelliklerinin belirgin olarak fark göstermediği, olguların yaklaşık ¼'ünde mikrobiyolojik inceleme yapılabilmış olmasına rağmen başlanan tedavilerin her iki grupta da benzer sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Çalışmamızda ortalama tedavi süreleri açısından; topikal kuvvetlendirilmiş sefalosporin ve aminoglikozid antibiyotik kombinasyonu alan gözlerle (23 ± 2 gün), topikal florokinolon grubu antibiyotik alan gözler arasında (22 ± 2gün), istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Primer tedavinin başarısız olma riski çeşitli çalışmalarda %4-28 oranında bildirilmiştir.^{8,16,23} Ofloksasin çalışma grubunda ise 118 hastanın 14'ünde (%14) başlangıç tedavisi başarısız olmuştur ve bu 14 olgunun 10'unda çeşitli cerrahi yaklaşımlar gerekmiştir.²⁴ Bizim çalışmamızda da Grup-1' de 11 olguda (%18.6), Grup-2'de 9 (%19.1) olguda başlangıç antibiyotik tedavisinde değişiklik gerekmiş ve Grup-1'deki medikal tedaviye yanıt alınamayan 6 olgu'nun dördüne PKP, iki olguya ise AMT uygulanmıştır. Grup 2'deki medikal tedaviye yanıtsız altı olgunun dördüne PKP, ikisine ise AMT yapılmıştır.

Bakteriyel keratit tedavisinde daha önceden oküler yüzey hastalığı mevcudiyeti, önceden topikal steroid kullanımı, pozitif kültür, büyük ülser ve ileri yaş, tedavi başarısızlığında önemli faktörlerdir.^{16,26} Randomize kontrollü çalışmalarda; önceden oküler yüzey bozukluğu mevcut büyük ülserli, yaşlı hasta gibi tehlikeli popülasyonda bi-

le siprofloksasin veya ofloksasin ile tekli tedavi kuvvetlendirilmiş antibiyotiklerin birlikte kullanımını kadar etkili bulunmuştur.³⁶ Bununla birlikte eğer pnömokokal enfeksiyon ihtimali yüksek veya bölgesel demografi içinde dirençli gram-pozitif mikroorganizmalar varsa; florokinolonla, kuvvetlendirilmiş sefalosporinin kombinasyonu, kuvvetlendirilmiş gentamisinden daha iyi bir seçenek olabilir.¹⁶

Bakteriyel keratitte görme prognozu; ülserin büyüklüğüne, lokalizasyonuna, derinliğine, tehlike faktörleri varlığına ve izole edilen bakteriye bağlıdır. Kuru göz, kapak deformateleri, büllöz keratopati, romatizmal hastalık gibi kronik hastalıkların varlığı zayıf görme prognozuna neden olur.³⁷

Bizim çalışmamızda cerrahi tedavi gerektiren hastaların hepsinde ülser çapı 4 mm üzerinde, ön kamaradaki hücre sayısı +2'den fazla ve ülsere alanın kalınlığı total korneanın %30'undan fazla olarak saptanmıştır.

SONUÇ

Bakteriyel keratit tanısı alan olgularda bu duruma yol açan etkileyici faktörler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Görmeyi tehdit eden santral yerleşimli, büyük ve derin ülserlerde uygun antibiyotik seçimi için kültür alınmalı ve başlanan ampirik antibiyotik tedavisine dirençli mikroorganizmalar varlığında tedavi antibiyograma göre değiştirilmelidir. Topikal kuvvetlendirilmiş sefalosporin ve aminoglikozid grubu antibiyotik kombinasyonu ile, topikal florokinolon grubu antibiyotik kullanımı arasında tedavi başarısı açısından fark görülmemiştir. Her iki tedavi grubunda da; şiddetli ön kamara reaksiyonlu, 4 mm'den büyük ve kornea kalınlığının %30'undan derin ülserler medikal tedaviye direnç göstermiş ve ilave cerrahi tedavi gerektirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:842-7.
2. Sun X, Deng S, Li R, Wang Z, Luo S, Jin X, Zhang W. Distribution and shifting trends of bacterial keratitis in north China (1989-98). *Br J Ophthalmol* 2004;88:165-6.
3. Önder F, Batioğlu F, Gündüz K, Günalp İ. Bakteriye Viral Fungal Keratitler ve Akantamoeba Keratiti. *MN Oftalmoloji* 1994;1:342-54.
4. Poole TR, Hunter DL, Maliwa EM, Ramsay AR. Aetiology of microbial keratitis in northern Tanzania. *Br J Ophthalmol* 2002;86:941-2.
5. Allen HF. Current status of prevention, diagnosis, and management of bacterial corneal ulcers. *Ann Ophthalmol* 1971;3:235-46.
6. McDonnell PJ, Nobe J, Gauderman WJ, Lee P, Aiello A, Trousdale M. Community care of corneal ulcers. *Am J Ophthalmol* 1992;114:531-8.
7. Jones DB. Early diagnosis and therapy of bacterial corneal ulcers. *Int Ophthalmol Clin* 1973;13:1-29.
8. McLeod SD, Kolahdouz-Isfahani A, Rostamian K, Flowers CW, Lee PP, McDonnell PJ. The role of smears, cultures, and antibiotic sensitivity testing in the management of suspected infectious keratitis. *Ophthalmology* 1996;103:23-8.
9. Coster DJ, Badenoch PR. Host, microbial, and pharmacological factors affecting the outcome of suppurative keratitis. *Br J Ophthalmol* 1987;71:96-101.
10. Asbell P, Stenson S. Ulcerative keratitis. Survey of 30 years' laboratory experience. *Arch Ophthalmol* 1982;100:77-80.
11. Huang AJW, Wichinsin P, Yang MJ. Bacterial keratitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea. Fundamental, diagnosis and management*. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book; 2005. p.1005-34.
12. Morlet N, Minassian D, Butcher J. Risk factors for treatment outcome of suspected microbial keratitis. Ofloxacin Study Group. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1027-31.
13. Gangopadhyay N, Daniell M, Weih L, Taylor HR. Fluoroquinolone and fortified antibiotics for treating bacterial corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 2000;84:378-84.
14. Hogan MJ, Wood IS, Godfrey WA. Aqueous humor cytology in uveitis. *Arch Ophthalmol* 1973;89:217-20.
15. 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 keratitis: a hospital-based study. *Cornea* 2000;19:52-6.
16. Morlet N, Daniell M. Microbial keratitis: what's the preferred initial therapy? View 2: Empirical fluoroquinolone therapy is sufficient initial treatment. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1169-72.
17. Doğru M, Baykara M, Aygül F, Özmen A, Ertürk H, Özçetin H. [Our clinical experience with bacterial keratitis] *Türkiye Klinikleri J Oftalmoloji* 2003;12:208-214.
18. Matthews TD, Frazer DG, Minassian DC, Radford CF, Dart JK. Risks of keratitis and patterns of use with disposable contact lenses. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1559-62.
19. Poggio EC, Glynn RJ, Schein OD, Seddon JM, Shannon MJ, Scardino VA, et al. The incidence of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. *N Engl J Med* 1989;321:779-83.
20. Schein OD, Glynn RJ, Poggio EC, Seddon JM, Kenyon KR. The relative risk of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. A case-control study. *Microbial Keratitis Study Group*. *N Engl J Med* 1989;321:773-8.
21. Daniell M, Mills R, Morlet N. Microbial keratitis: what's the preferred initial therapy? *Br J Ophthalmol* 2003;87:1167.
22. Kaye SB, Rao PG, Smith G, Scott JA, Hoyles S, Morton CE, et al. Simplifying collection of corneal specimens in cases of suspected bacterial keratitis. *J Clin Microbiol* 2003;41:3192-7.
23. Levey SB, Katz HR, Abrams DA, Hirschbein MJ, Marsh MJ. The role of cultures in the management of ulcerative keratitis. *Cornea* 1997;16:383-6.
24. McDonnell PJ. Empirical or culture-guided therapy for microbial keratitis? A plea for data. *Arch Ophthalmol* 1996;114:84-7.
25. McDonnell PJ, Nobe J, Gauderman WJ, Lee P, Aiello A, Trousdale M. Community care of corneal ulcers. *Am J Ophthalmol* 1992;114:531-8.
26. Morlet N, Minassian D, Butcher J. Risk factors for treatment outcome of suspected microbial keratitis. Ofloxacin Study Group. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1027-31.
27. Duman S. Mikrobiyolojik materyal alınması ve incelenmesi. Oküler enfeksiyonlar. In: Güllülü G, Astam N, eds. *Oftalmolojide yenilikler- III. Sempozyumu*, 1st ed. Erzurum: Bakanlar Matbaacılık, 2002:1-21.
28. Allan BD, Dart JK. Strategies for the management of microbial keratitis. *Br J Ophthalmol* 1995;79:777-86.
29. Jones DB. Initial therapy of suspected microbial corneal ulcers. II. Specific antibiotic therapy based on corneal smears. *Surv Ophthalmol* 1979;24:97, 105-16.
30. Levey SB, Katz HR, Abrams DA, Hirschbein MJ, Marsh MJ. The role of cultures in the management of ulcerative keratitis. *Cornea* 1997;16:383-6.
31. Waxman E, Chechelitsky M, Mannis MJ, Schwab IR. Single culture media in infectious keratitis. *Cornea* 1999;18:257-61.
32. Akova YA, Güngör SG. [New-generation antibiotics on corneal infection] *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3:25-30.
33. Gangopadhyay N, Daniell M, Weih L, Taylor HR. Fluoroquinolone and fortified antibiotics for treating bacterial corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 2000;84:378-84.
34. Seitz B, Hayashi S, Wee WR, LaBree L, McDonnell PJ. In vitro effects of aminoglycosides and fluoroquinolones on keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:656-65.
35. Ralph RA. Tetracyclines and the treatment of corneal stromal ulceration: a review. *Cornea* 2000;19:274-7.
36. Ofloxacin monotherapy for the primary treatment of microbial keratitis: a double-masked, randomized, controlled trial with conventional dual therapy. The Ofloxacin Study Group. *Ophthalmology* 1997;104:1902-9.
37. Miedziak AI, Miller MR, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. Risk factors in microbial keratitis leading to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1999;106:1166-70.