

Fungal Keratitler (Epidemiyoloji, Etiyoloji, Tanı ve Tedavi)

FUNGAL KERATITIS (EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT)

Dr. Ayşe ASYALI ALTINOK,^a Dr. Pınar ÇAKAR ÖZDAL,^a Dr. Esin FIRAT^a

^a1. Göz Kliniği, Ankara Ulucanlar Göz Araştırma ve Eğitim Hastanesi, ANKARA

Özet

Dünyadaki başlıca körlük nedenlerinden biri olan fungal keratit, halen göz hekimlerini endişelendiren ürkütücü bir hastalık olmaya devam etmektedir. Çalışmalar son 40 yıl süresince hastalığın sıklığında bir artış olduğunu göstermektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik ve steroidlerin yaygın kullanımı, kontakt lens kullanımı, özellikle bitkisel ve organik maddelerle gelişen göz travmaları ve oküler yüzey hastalıkları fungal keratit gelişimine katkıda bulunan faktörlerin bazılarıdır. İnsan korneası için patojen sayılan 70'den fazla mantar türü vardır ve en sık izole edilen ajan coğrafi bölgeye göre farklılık göstermektedir. Hastalığın klinik özellikleri diğer enfeksiyöz keratitleri taklit edebildiği için, yanlış tanı ve uygunsuz tedavi sık karşılaşılan durumlardır. Dolayısıyla hastalığın kendisi, risk faktörleri, tanısal yöntemleri ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi sahibi olmak çok önemlidir.

Bu yazının amacı, fungal keratitin epidemiyolojisi, etiyolojisi, risk faktörleri, laboratuvar tanısı ve klinik özelliklerini yeniden gözden geçirmek ve tedavisiyle ilgili yeni çalışmaları tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Keratit, epidemiyoloji, risk faktörleri, laboratuvar teknikler ve işlemler, fungal göz enfeksiyonları

Abstract

Fungal keratitis which is one of the major blinding eye diseases in the world continues to be a devastating event and a cause of concern to ophthalmologists. An increase in the its incidence has been reported within the last four decades. Widespread use of broad spectrum antibiotics and steroids, contact lens use, ocular trauma especially with vegetable and organic material, ocular surface diseases are some of the contributing factors for the development of fungal keratitis. More than 70 species of fungi have been reported as pathogenic to human cornea and the most frequently isolated pathogen varies with the geographical area. As the clinical features of the disease may mimic other infectious keratitis, misdiagnosis and inappropriate treatment are reported to be common. Thus, the awareness about the disease, its predisposing risk factors, diagnostic techniques and treatment strategies are very important.

The purpose of this article is to review the epidemiology, etiology, risk factors, laboratory diagnosis and clinical features of fungal keratitis and to discuss the recently published studies in relation to the treatment of the disease.

Key Words: Keratitis, epidemiology, risk factors, laboratory techniques and procedures, eye infections, fungal

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2006, 15:87-96

İlk olgunun 1879 yılında yayınlanmasından sonra oküler enfeksiyonların tedavisi konusunda gerçekleşen tüm ilerlemelere rağmen, fungal keratitler oftalmolojinin halen en ürküten hastalıklarındandır.¹ İnsidansı, risk faktörleri, neden olan mantarın tipi, coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Bakteriyel keratitlere göre daha az görülür. ABD'den bildirilen klinik serilerde,

korneal enfeksiyonların %5-10'undan daha azını oluşturmaktadır.² Güney Hindistan'da ise görülme sıklığı belirgin bir şekilde yüksek olup, en önemli körlük nedenidir.³ Hindistan'dan bildirilen ve tanısı kültürle kanıtlanmış 3399 enfeksiyöz keratitli olgunun 1352'si (%39.8) fungal keratit tanısı almıştır.⁴ Son 40 yıl içerisinde fungal keratitlerin sıklığında artış olduğu gözlenmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik ve steroidlerin kullanımındaki artış, kontakt lens kullanım sıklığı ve süresindeki artış, korneal cerrahi, özellikle de penetran keratoplasti (PK) uygulamalarındaki artış, bu durumdan sorumlu tutulmaktadır. Göz hekimlerinin bu konuda daha bilinçli olmalarının yanısıra, fungal enfeksiyonların tanısında kullanılan labora-

Geliş Tarihi/Received: 10.02.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ayşe ASYALI ALTINOK
Ankara Ulucanlar Göz Araştırma ve Eğitim Hastanesi,
1. Göz Kliniği, ANKARA
aysealtinok@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

tuvar tekniklerin gelişmesi de, bildirilen olgu sayısındaki artışa katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte, enfeksiyöz ajanın saptanması hiç de kolay olmamaktadır. Tekrarlayan kazıntı veya biyopsi materyeli gerekebilmektedir. En kesin tanı, PK sırasında çıkarılan korneanın histopatolojik incelenmesi ile konulmaktadır. Korneal kültürde üreme, günler, hatta haftalar sürebilmektedir.¹

Yazımız fungal keratitlerin etiyoloji, predispozan faktörler ve kliniğinin yanısıra özellikle tanısal yöntemler ve tedavisindeki son gelişmeleri gözden geçirmeyi amaçlamıştır.

Etiyolojik Ajanlar

İnsan korneası için patojenik sayılan 70'ten fazla mantar türü vardır.¹ Bu mantar türleri başlıca 5 gruba ayrılmaktadır.⁵

1- Filamentöz mantarlar: *Fusarium* türleri, *Aspergillus* türleri, *Scedosporium* türleri, *Paecilomyces* türleri, *Acremonium* türleri.

2- Dematiasöz mantarlar: *Bipolaris* türleri, *Curvularia* türleri, *Exophiala* türleri, *Lecytophora* türleri, *Lasiodiplodia theobromae*.

3- Maya mantarları ve zigomisetler: *Candida* türleri, *Cryptococcus* türleri, *Rhizopus arrhizus*, *Mucor ramosissimus*, *Rhizomucor pusillus*, *Absidia corymbifera*, *Apophysomyces elegans*, *Saksenaea vasiformis*.

4- Dimorfik mantarlar: *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma capsulatum*.

5- Tam olarak sınıflandırılmayan organizmalar: *Pythium insidiosum*, *Rhinosporidium seeberi*, *Pneumocystitis carinii*.

Filamentöz mantarlar, fungal keratitlerin en önemli etiyojik ajanlarıdır. Bu grupta ise *Fusarium* ve *Aspergillus* türleri en çok sorumlu tutulan mantar türleridir.³⁻⁵ Dematiasöz mantarlar grubundan *Curvularia* ve *Bipolaris* türleri birçok çalışmada fungal keratitlerin 3. önemli nedeni olarak sayılmaktadır.⁵ Tanure ve ark.nın¹ çalışmasında ise, maya ve filamentöz mantar türleri eşit oranda enfeksiyona yol açmış, en sık izole edilen organizma *Candida albicans*, takiben de *Fusarium*

türleri olmuştur. Sonuçta enfeksiyona yol açan mantar türlerinin sıklığı ülkeye ve iklime göre değişmektedir. Dünya genelinde fungal keratitlerin en önemli sorumlusu olan *Aspergillus* türleri ılık, nemli iklimlerde ve tarım bölgelerinde daha fazladır. Maya mantarları, özellikle de *Candida* türleri ABD'nin kuzey ılıman bölgelerinde daha sık görülürken, tropikal bölgelerde *Aspergillus* veya *Fusarium* türleri gibi filamentöz mantarlar daha sık izole edilmektedir. Filamentöz olanlar daha çok bitkisel maddelerle travma sonucu gelişirken, maya türünde olanlar mevcut oküler yüzey hastalıkları veya sistemik hastalıklar (örn. diabetes mellitus, immünosupresyon) zemininde gelişirler.^{1,6}

Predispozan Faktörler

- **Travma:** Çalışmaların çoğunda bitkisel veya organik materyellerle olan travmalar, fungal keratitlerin en sık nedeni olarak bildirilmektedir.^{2,3,6} Gopinathan ve ark.⁴ olguların %54.4'ünde travmayı predispozan faktör olarak göstermişlerdir. Diğer yandan, Tanure ve ark.nın¹ çalışmasında ise %8.3 ile predispozan faktörler içerisinde son sırayı almaktadır. Filamentöz mantarlardan kaynaklanan keratitlerin, daha çok tarımla uğraşan veya dış ortamda çalışan sağlıklı erkeklerde bitki, hayvan veya toz kaynaklı travma sonucu geliştiği kabul edilmektedir.⁶

- **Kontakt lens (KL) kullanımı:** Fungal keratit her tip KL kullanımı ile gelişebilir.³ Wilhelmus ve ark.⁷ filamentöz fungal enfeksiyonların daha çok kozmetik ve afak KL kullanımı ile, maya enfeksiyonlarının ise bandaj KL kullanımı ile geliştiğini bildirmişlerdir. Predispozan faktörler içerisinde KL kullanımı bazı çalışmalarda son sıralarda yer alırken,⁶ bazı çalışmalarda ise %29.2'ye varan yüksek oranlarda yer almaktadır.¹

- **Topikal antibiyotik ve steroid kullanımı:** Topikal steroid kullanımı, oküler fungal enfeksiyonu arttıran önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Mikrobiyal keratiti olan hastalarda %30'a varan oranda başlangıçta topikal steroid kullanım öyküsü bildirilmiştir. Bununla birlikte steroid kullanımının sanıldığı kadar önemli bir risk faktörü olmadığını savunan çalışmalar da vardır.^{3,5}

- Kornea yüzey hastalıkları: Sekiz yıllık bir süre içerisinde 3. basamak bir kornea referans merkezindeki olguların değerlendirildiği çalışmada, fungal keratit gelişimine predispozisyon yaratan faktörler içerisinde kronik oküler yüzey hastalığı, %41.7 ile ilk sırayı almıştır. Bu gruba kronik herpes simpleks keratiti, nörotrofik keratit, HZO keratiti, atopik konjonktivit, rekürren erozyon, kuru göz, PK'yi takiben gelişen yüzey düzensizliği dahil edilmiştir.¹

- Çevresel faktörlerin (nem, yağmur, rüzgar), özellikle filamentöz keratitlerin görülme sıklığını etkilediği bildirilmektedir.⁶

- Geçirilmiş göz cerrahisi %6.4 olguda saptanmıştır.⁴ Fotorefraktif keratektomi ve Lasik sonrası gelişebildiği gibi,^{8,9} keratoplasti sonrası gelişen enfeksiyöz keratitlerin de %6-36'sını mantar enfeksiyonları oluşturmaktadır.¹⁰ Grefonda fungal keratit gelişiminden sorumlu olan önemli bir etken; gevşemiş uçları gömülü olmayan ve irritasyon yapan sütürlerdir. Postoperatif uzun süreli steroid ve antibiyotik kullanımı da diğer bir faktördür.

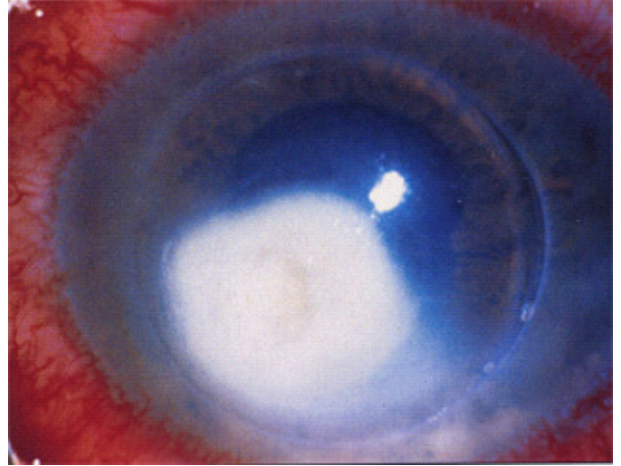
- İmmünolojik yetersizlik ve diyabet de risk oluşturur.⁶ Fungal keratitli olguların %6.4'ünde diyabet saptanmıştır.⁴ Diabetik hastalarda keratitin seyri de daha ağır olmaktadır. Erken tanı ve kültürde üreyen mantara yönelik uygun tedaviye rağmen, hastalık hızla ilerleyip PK gerekebilmektedir.¹¹ Sistemik hastalıkla birliktelik, erişkin hastalara göre çocuklarda daha sık görülür.⁴ Kollajen doku hastalığı, IgA yetmezliği, eritema multiforme gibi hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Bu olgularda gelişen fungal keratit genellikle maya mantarlarına bağlıdır.¹²

Klinik

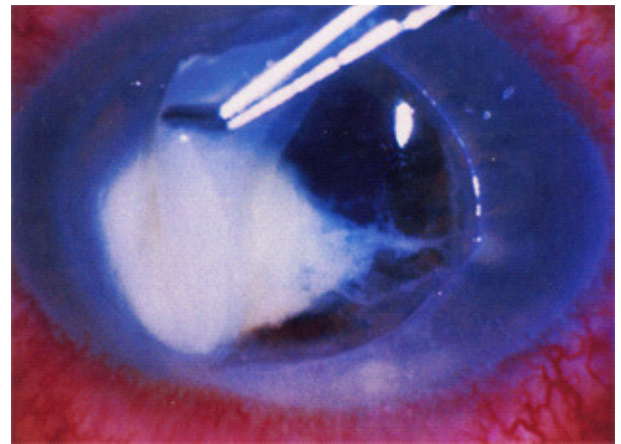
Fungal keratitlere ait şu ana kadarki en geniş seri olan Gopinathan ve ark.nın⁴ 1352 olguluk serisinde, erkekler kadınlardan 2.5 kat fazladır ve hastaların %64.4'ü 16-49 yaşları arasındadır.

Fungal keratitlerde en önemli sorun, diğer stromal inflamasyon tiplerini taklit edebilmeleri nedeniyle tanının gecikmesidir. Semptomlar genellikle non-spesifik olmakla birlikte, süresi çoğunlukla daha uzundur.⁶ Fungal keratitli olgular başlangıçta bakteriyel keratitlere göre daha az inf-

lamatuar bulguya sahiptir. Kapak ödemi genellikle yoktur.^{2,3} Konjonktival enjeksiyon minimal, hatta hiç olmayabilir. Filamentöz fungal keratitler sıklıkla gri-beyaz renkte, kuru görünümlü ve düzensiz uzantıları veya filamentöz kenarları olan infiltrasyon olarak gözlenirler. Bazen multifokal olabilirler veya satellit lezyonlar gözlenebilir.² Tüye benzer kenar uzantıları hastaların %70'inde, satellit lezyonlar ise %10'unda görülürler.³ 'İmmün halka', desme kırışıklıkları ve hafif bir iritis gelişebilir.⁶ Keratit ilerledikçe yoğun süpürasyon gelişir ve bakteriyel keratite benzemeye başlar. Bu aşamada hipopiyon ve ön kamarada inflammatuar membranlar gelişebilir (Resim 1, 2).²



Resim 1. Yoğun süpürasyonun geliştiği derin bir fungal keratit olgusu.



Resim 2. Aynı olguda keratoplasti sırasında kornea kaldırıldığında ön kamarada gözlenen yoğun inflammatuar membran.

Bir çalışmada hipopiyon gelişme oranı %55 olarak bildirilmiştir.³ Arka kamara, iris ve açığı tutulumu ve buna bağlı sekonder glokom olağandır.² Nadir de olsa fungal keratite bağlı endoftalmi gelişimi de mümkündür.¹³ Maya mantarlarıyla olan fungal keratitler genellikle stromada sarı-beyaz renkli ve daha keskin sınırlı odaklar halindedir. Stromada ödem ve inflamasyon vardır. Bu haliyle *S.aureus* ve *S.pneumonia* keratiti ile benzerlik gösterebilir. Ciddi ve kronik olgular stromada nekroza yol açabilirler.¹²

Fungal keratitler konusunda yoğun bir deneyime sahip olan Srinivasan,³ fungal keratitin klinik özelliklerinin her zaman “kuru, uzantılı, kabarık, sert” şeklindeki klasik tanımlamalara uymadığını, bazen herpetik keratitlerde görmeye alışık olduğumuz dendritik ülser şeklinde bile karşımıza çıkabileceğini vurgulamaktadır.

Etiyolojik ajana bağlı olarak da, 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 seyirli bir tabloyla karşımıza çıkarlar. *C. Albicans* ile gelişen stromal keratit bakteriyel keratite benzerlik gösterir.⁶ *Curvularia* türleri gibi dematiasöz mantarlara bağlı keratitler dirençli fakat yüzeysel, yavaş ilerleyen bir infiltrasyon ve ülser yüzeyinde kahverengi-siyah renkli pigmentasyona neden olurlar. Basit bir debridman tüm lezyonların gerilemesini sağlayabilir. Buna karşılık uygun şekilde tedavi edilmez ve steroid kullanılırsa korneanın derin katlarına yayılabilir, intraoküler yayılım gösterebilir veya desmatosel gelişimine neden olabilirler.⁵

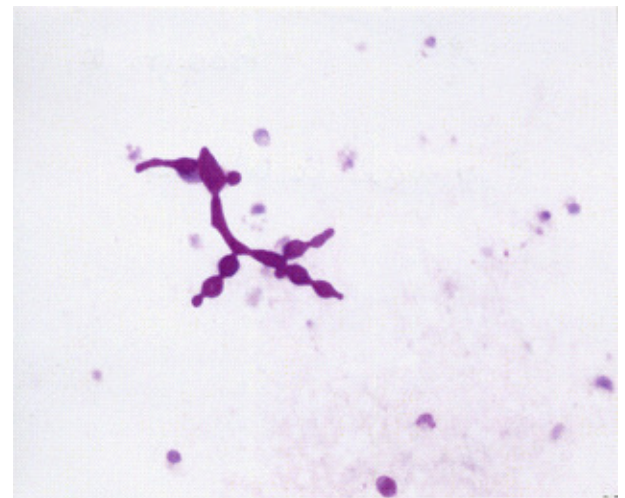
Laboratuvar Tanı

Laboratuvar araştırması uygun örnek alınması ile başlar. Fungal keratit şüphesinde kapak ve konjonktivadan da materyel alınması idealdir. Korneal kazıntı materyeli Kimura spatülü, Bard-Parker bıçağı, steril jilet veya bistüri ile topikal anestezi eşliğinde alınabilir. Ülserin hem tabanından, hem de kenarlarından ve mümkünse tekrarlayan defalar alınmalıdır. Bununla sonuç elde edilemezse epitelyal biyopsi, trepan ile 0.2-0.3 mm

derinlikte kornea biyopsisi veya yüzeysel keratektomi yoluyla korneal doku elde edilebilir. Tanımlanmış bir diğer yöntem ise süpüratif lezyon üzerindeki epitel ve nekrotik alan kaldırıldıktan sonra 15 numara Bard-Parker bistüri ve korneal forseps yardımıyla kornea kalınlığının yaklaşık yarısını çıkarmaktır. Eğer PK yapılmışsa materyel elde edilmesi zaten bir sorun yaratmamaktadır.^{5,6} Yüzeysel lezyonlarda ise impresyon debridman tekniği denilen bir yöntem tanımlanmıştır. Konjonktivanın impresyon sitolojisinde kullanılan selüloz asetat kağıtları, ülsere lezyon üzerine nazikçe bastırılarak buraya yapışan doku kaldırılır ve boyanır. Bu işlem birkaç kez tekrarlanır.¹⁴

Mantarlar sağlam desme membranını geçerek ön kamaraya girebildikleri için hipopiyondan yapılan yayma ve kültürde de mantar görülebilir.¹²

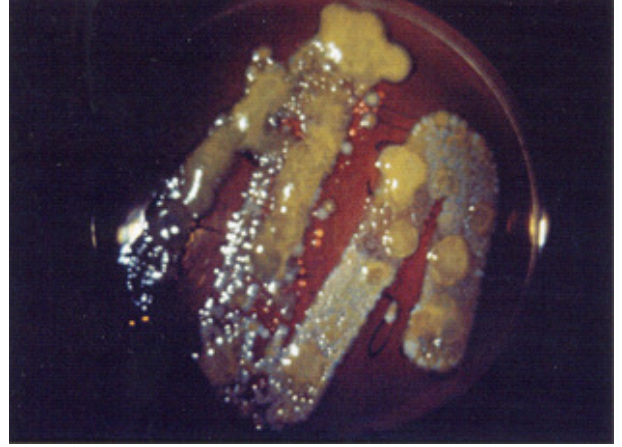
Alınan örnekler direkt mikroskopik inceleme, kültür, histolojik değerlendirme gibi işlemlere tabi tutulurlar. Gram boyama ile gram pozitif ve gram negatif bakteriler 3 dakika gibi kısa bir sürede ayırtılabildiği gibi, mantarlar, filamentöz bakteriler ve *Acanthamoeba* gibi protozoaların kistleri de saptanabilir (Resim 3). Bunun dışında %10'luk potasyum hidroksit (KOH), Giemsa boyası, Lactophenol pamuk mavisi, modifiye Gomori methenamine gümüşü, Calcofluor beyazı, periodic acid-Schiff (PAS) ve Hematoxylin-eosin boyaları mantarların direkt incelenmesinde kullanılmakta-



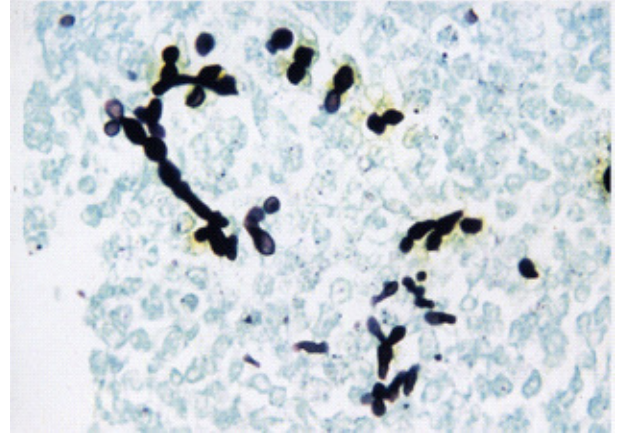
Resim 3. Gram boyama ile boyanmış maya mantarı.

dır.^{1,5,6} Gopinathan ve ark.nın⁴ çalışmasında olguların %95,4'ünde kornea kazıntı materyelinde mantarın saptanabildiği belirtilmiştir. Fungal elemanlar KOH ile %91, Calcofluor beyazı ile %91,4, Gram boyası ile %88,2 ve Giemsa boyası ile %85,1 oranında görülebilmektedir. İnceleme sırasında korneal materyel mümkün olduğunca ince yayılmalıdır. Direkt incelemenin amacı hızlı bir ön tanı elde etmektir. Kesin tanıya ulaşmakta kültür halen en önemli yöntemdir.^{1,5,6} Yukarıda sözü geçen çalışmada direkt inceleme ile fungal elemanların görülemediği %4,6 gözde tanı kültür ile konulmuştur.⁴ Sıklıkla kullanılan besi yerleri 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 (Resim 4).^{1,5,6} Sıvı besi yerlerinde ise materyelin alındığı spatül, lup veya pamuklu çubuk sıvı içerisinde hızla döndürülmelidir.⁵ Fungal keratitli olgularda ilk kültürde üreme oranı %90 ve mantarın üreme süresi %54 olguda 2 gün, %83 olguda 3 gün ve %97 olguda 1 hafta olarak bildirilmiştir.¹⁵ Tanure ve ark.¹ kültür sonucu için 4 hafta beklemişlerdir. Genel olarak önerilen bekleme süresi 4-6 haftadır. Kültürdeki üreme klinikle uyumluysa, aynı mantar en az 2 ayrı katı besi yerinde üremişse, katı besi yerinin ekim alanında kısmen birleşik bir üreme söz konusuysa veya sıvı besi yerindeki üreme mikroskopi ile uyumluysa kültürdeki üreme anlamlı kabul edilir. Derin stromal yerleşimli olgularda korneal biyopsi materyeli kazıntıya göre daha iyi sonuç verir.⁶

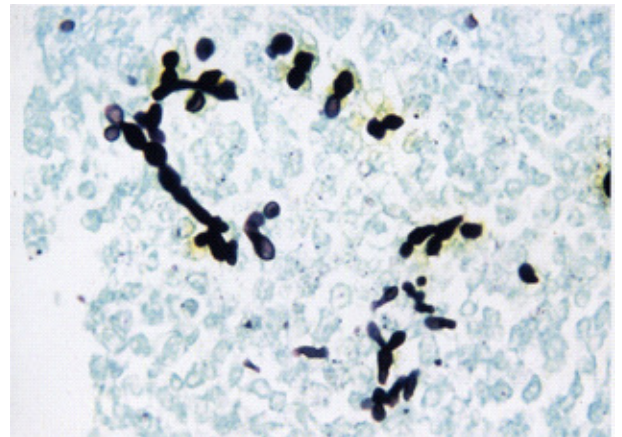
Korneal biyopsi veya PK sırasında elde edilen ana korneanın histopatolojik incelemesi de diğer bir tanısal yöntemdir (Resim 5, 6). Bazen kültürün negatif olduğu olgularda bile pozitif sonuç verebilir. Yine de bazı araştırmacılar kültürün daha duyarlı olduğunu savunmaktadırlar. Fungal keratitli kornea materyelinde ağırlıklı olarak gözlenen inflamatuvar hücreler, lenfosit ve plazma hücreleridir, değişen derecelerde polimorfonükleer lökositler de gözlenir. Stromada koagülasyon nekrozu sonucu abse gelişimi vardır. Filamentöz mantarlar yüzeyde yer almaz, derinde stroma lamelleri arasında yerleşirler.⁵



Resim 4. Katı besiyerinde üreyen maya mantarı kolonisinin görünüşü.



Resim 5. Metenamin gümüşü ile boyanmış histopatolojik preparatta tomurcuklu maya hücrelerinin görünümü.



Resim 6. Metenamin gümüşü ile boyanmış histopatolojik preparatta stromada filamentöz mantara ait gerçek hiflerin görünümü.

Polymerase chain reaction (PCR), doku örneklerinde patojenin DNA'sının saptanmasını sağlayan hassas bir yöntemdir. Kültürü zor olan organizmaları dahi hızlı bir şekilde saptar. Üstelik bunun için gerekli olan materyel miktarı da çok azdır. Örneğin 1-10 µl kadar humor aköz, vitreus veya göz yaşı yeterli olabilmektedir. Bu yöntem daha çok fungal endoftalmilerin tanısında kullanılmaktadır.⁵ Tavşanlarda deneysel *Fusarium* keratitinde de kullanılmıştır.¹⁶ Canlı ve ölü organizmaları veya konjonktival forniksın normal florasında geçici olarak bulunabilen mantarları ayırd edememesi önemli bir dezavantajdır. Kültüre olan en önemli avantajı ise zamandır.^{5,6}

Hastalıklı ve sağlıklı korneanın non-invazif olarak görüntülendiği bir yöntem olan konfokal mikroskopi Avunduk ve ark.¹⁷ tarafından tavşanlarda deneysel *Aspergillus fumigatus* keratitinde kullanılmış, 14 ve 22. günlerde kültürden daha duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır. *Aspergillus* ve *Fusarium* keratitinde konfokal mikroskopi ile mantar liflerinin gösterildiği az sayıda olgu bildirimleri mevcutsa da, yaygın klinik kullanımı yoktur.⁵

Tedavi

Fungal keratitlerin tedavisi 1- Medikal, 2- Cerrahi olarak ele alınmalıdır.

1-Medikal Tedavi: Spesifik antifungal ajanların kullanımının yanısıra, nonspesifik önlemleri de içermektedir. Eşlik eden anterior üveit varlığında sikloplejiklerin kullanılması veya sekonder enfeksiyonla başedebilmek için geniş spektrumlu antibakteriyellerin tedaviye eklenmesi 2. grupta yer almaktadır.⁶

Fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar 5 grupta incelenebilir.^{3,5,6,10}

a- Polienler: Natamisin, Amfoterisin-B

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

c- Flusitosin: 5-Fluorositosin

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

e- Diğerleri: Direkt antifungal olmayıp, fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanımı bildirilmiş

ajanlardır. Povidon iyot, poliheksametilen biguanid, klorheksidin, gümüş sülfadiazin bu grupta yer almaktadır.

Fungal keratitlerin medikal tedavisiyle ilgili birçok çalışma vardır. Ancak bunların çoğu kontrollü çalışmalar olmaktan çok, küçük olgu serilerinin sonuçlarının bildirildiği çalışmalardır. Aynı tedavi bazılarınca başarılı olarak bildirilirken, bazılarınca başarısız olmuş ve PK uygulaması gerekmiştir. Fungal keratit tedavisinin başarısı spesifik antifungal tedavinin erken başlanması ve kullanılan ajanın kornea epitelini penetre etme özelliği ile yakından ilişkilidir. Mevcut antifungal ajanların çoğunun fungistatik olması, ilaç direnci gelişmesi, ideal ilaç kombinasyonları hakkında yeterli bilgiye sahip olunmaması, tedaviyi sınırlayan faktörlerdir.

Eğer korneal kazıntı veya biyopsi materyelinin direkt incelemesi klinik ile uyumluysa tedaviye hemen başlanması, aksi taktirde kültür sonuçları elde edilinceye kadar beklenmesi önerilmektedir. Topikal %5 natamisin veya %0.15 amfoterisin-B yüzeysel keratitlerde ilk tercihtir. Derin lezyonlarda oral ketokonazol, itrakonazol veya flukonazol, subkonjonktival veya intravenöz mikonazol tedaviye eklenmelidir.^{5,6} 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) geniş spektrumlu bir etkiye sahiptir ve tüm *Aspergillus* ve *Candida* türlerine etki eder. *Fusarium*'a karşı etkinliği ise değişkendir.² Tanure ve ark.¹¹ serisinde natamisin ve amfoterisin-B en sık kullanılan topikal ajanlar, flukonazol, ketokonazol ve itrakonazol ise en sık kullanılan sistemik ajanlar olmuştur. Sistemik tedavi; enfeksiyon derinse, topikal tedaviye yanıtızsızsa veya ön kamara yayılımından kuşulanılıyorsa uygulanmıştır.

Mikroskopide hifalar görülmüş, kültürde de filamentöz mantar üremişse topikal %5 natamisin en uygun ilaç olarak gözükmektedir, topikal %0.15 amfoterisin-B ise ona alternatiftir. Natamisinin oftalmik kullanım için hazırlanmış %5'lik süspanسیون formu ticari olarak bazı ülkelerde mevcuttur (ülkemizde yok). *Fusarium*, *Aspergillus*, *Curvularia* ve *Candida* kaynaklı keratitlerde iyi sonuç

vermektedir.^{5,6} Prajna ve ark. %5 natamisin ve %2 ekonazolü, 112 olguluk bir seride karşılaştırmış ve her 2 ilacın da fungal keratitlerin tedavisinde benzer etkinliğe sahip olduklarını bildirmişlerdir.¹⁸ Yine aynı araştırmacılar bu 2 ilacı birlikte kullanmanın tek başına %5 natamisine üstünlüğü olmadığını da savunmuşlardır.¹⁹ Deneysel *Aspergillus fumigatus* keratitinde topikal ve oral flukonazolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, her 2 kullanım şeklinin etkinlik yönünden farklılık göstermediği ve iyi bir tedavi alternatifi olabileceği sonucuna varılmıştır.²⁰ Diğer yandan, *Aspergillus* ve diğer filamentöz keratitlerde topikal ve sistemik itrakonazolün uygulandığı 42 gözde korneal ülserin %72 oranında düzeldiği bildirilmiştir.²¹ Buna karşılık, filamentöz fungal keratitlerde topikal %5 natamisin ve %1 itrakonazolün karşılaştırıldığı yeni bir çalışmada natamisinin halen ilk tercih olduğu, itrakonazolün ise natamisinin olmadığı durumlarda özellikle *Aspergillus* veya *Curvularia* keratitlerinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.²²

Mikroskopide maya mantarı veya psödohifalar 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. Hızlı direnç gelişimi nedeniyle flusitosinin tek başına kullanımı tercih edilmez.^{5,6} Amfoterisin-B flusitosinle kombine edildiğinde etkisinin arttığı saptanmışsa da, korneanın maya mantarlarıyla gelişen enfeksiyonlarının çoğu tek başına amfoterisin-B'ye cevap vermektedir. Amfoterisin-B *Aspergillus* tarafından oluşturulan filamentöz keratitlerin tedavisinde de önerilmektedir.² *Fusarium* üzerine ise etkili değildir.³ Kullanıma hazır oftalmik preparatı yoktur, intravenöz kullanım için mevcut olan toz formundan hazırlamak gereklidir. %0.5 amfoterisin-B emdirilmiş kollajen shield'lerin, özellikle *Candida* keratitlerinin tedavisinde iyi sonuç verdiği de bildirilmektedir.⁶ Derin fungal keratitlerde amfoterisin-B'nin intrakameral kullanımı da söz konusudur.^{23,24} Tekrarlayan intrakameral 5 µg/0.1 ml amfoterisin-B enjeksiyonlarının yapıldığı 4 olgunun 3'ünde ülserin tamamen gerilediği bildirilmiştir.²³ Kaushik

ve ark. topikal natamisin, amfoterisin-B ve oral itrakonazole yanıtız 3 *Aspergillus flavus* keratitli olguda 7.5-10 µg/0.1 ml dozunda intrakameral amfoterisin-B enjeksiyonları yapmışlar ve hipopiyon ve ülserin tamamen gerilediğini gözlemişlerdir. Bu tedavi sırasında herhangi bir korneal veya lentiküler toksisite gelişmemiştir.²⁴

Topikal %1 mikonazol oldukça agresif bir organizma olan ve intraoküler lensleri kontamine edebilme özelliğine sahip *Paecilomyces lilacinus*'un tedavisinde ilk seçeneği oluşturmaktadır.² *Aspergillus*, *Candida* ve *Scedosporium* üzerine de etkilidir. Topikal dışında subkonjonktival (10 mg) ve intravenöz (600-1200 mg/gün) kullanımı da mevcuttur.⁶

Klotrimazolün %1'lik topikal preparatı olsa da, tek başına kullanımının ideal bir seçim olmadığı düşünülmektedir.³

Son zamanlarda mikafungin, kaspofungin, anidulafungin gibi yeni antifungal ajanlarla ilgili yayınlar dikkat çekmektedir. Henüz yaygın kullanım alanına sahip değildirler. Kaspofungin ABD ve Avrupa'da, mikafungin Japonya'da kullanım için lisans almıştır.

Bunlar mantar hücre duvarını hasarlayan ajanlardır. *Candida* türlerinin çoğuna fungusit, *Aspergillus* türlerinin çoğuna fungistatik etkili, *Cryptococcus neoformans* ve *Fusarium* türleri üzerine ise nispeten etkisiz oldukları gösterilmiştir. İntravenöz kullanım için preparatları vardır, topikal formları henüz mevcut değildir. Mikafungin diğer tedavilere yanıt vermeyen ve keratoplasti sonrası gelişmiş maya mantarı keratitli 3 olguda topikal olarak %0.1 konsantrasyonda kullanılmış ve dramatik cevap alındığı bildirilmiştir. Bu ilacın, *Candida* türlerinin kornea epitel hücrelerine bağlanma yeteneğini azalttığı düşünülmektedir.¹⁰ Goldblum ve ark.²⁵ tavşanda deneysel olarak oluşturulan *Candida albicans* keratitinin tedavisinde topikal amfoterisin-B ve topikal kaspofunginin etkinliklerini karşılaştırmışlar ve %0.5'lik kaspofunginin %0.15'lik amfoterisin-B'ye eşdeğer etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir.

Fungal keratitlerin tedavisinde kortikosteroid kullanımı konusunda farklı görüşler vardır. Hasta-

lık için önemli bir predispozan faktör kabul edilen kortikosteroid kullanımı, bazılarında kesin bir kontrendikasyon oluştururken,²⁶ Schreiber ve ark.²⁷ deneysel *Candida albicans* keratitinde flukonazolle birlikte kortikosteroid kullanımını denemişler ve geç dönemde (antifungalden 9 gün sonra) başladığı takdirde faydalı olduğunu savunmuşlardır.

Korneada efektif konsantrasyona ulaşabilen antifungal ajanların çoğu (amfoterisin-B dışında), mantarın çoğalmasını durdurur yani fungistatiktir. Mantarın yok edilmesi ise hastanın savunma mekanizmaları ile olur. Bu nedenle de tedavinin uzun sürmesi gerekebilir.⁶ Topikal ajanlar sağlam bir epitel varlığında kornea derinliklerine iyi penetre olamadıkları için derin korneal stromadaki fungal enfeksiyonlara etki edemezler. Kornea epitelinin debride edilmesinin hem natamisin, hem de amfoterisin-B'nin penetresyonunu belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir. Aynı şekilde, sık topikal uygulama ile (1 saat boyunca, 5'er dakika ara ile) terapötik düzeyin sağlanabildiği hayvan deneyleriyle kanıtlanmıştır.²

Antifungal tedaviye yanıt genellikle uzun sürede alındığı için, tedavi süresince ortaya çıkan tüm iyileşme belirtileri dikkatlice not edilmelidir. Ağrının azalması, infiltrasyonun küçülmesi, satelit lezyonların kaybolması, ülser sınırlarının yuvarlaklaşarak uzantıların kaybolması, iyileşen lezyon bölgesinde hiperplastik veya fibröz tabaka oluşumu iyileşme lehine belirtilerdir. Diğer yandan, konjonktival kemozis, enjeksiyon ve punktat epitelyal keratopati, antifungal ajana karşı toksisite gelişiminin habercisi olabilir. Tedavi süresince alınan kazıntı materyelinin negatif olması, fungal enfeksiyonun kaybolduğu anlamına gelmeyebilir. Stroma derinliklerinde aktif proliferasyon devam edebilir. Onun için, tedavinin en az 6 hafta uygulanması gereklidir.^{5,6}

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 sülfadiazinin oldukça başarılı bir şekilde kullanılabileceği doğrultusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.²⁸⁻³¹ Daha sonraki yıllarda bu o-

lumlu sonuçları destekler nitelikte çalışmalara rastlanmamıştır. Panda ve ark.³² deneysel *Aspergillus fumigatus* tedavisinde %0.02 poliheksametilen biguanidin orta derecede etkinlik gösterdiğini, %1 povidon iyodun ise hiç etkin olmadığını bildirmişlerdir.

2-Cerrahi tedavi: Maksimum topikal ve/veya oral antifungal tedaviye rağmen ilerleme gösteren olgularda, perforasyon ya da perforasyon tehdidi olanlarda, desmatosel gelişen olgularda cerrahiye başvurmak gereklidir. 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. Aynı zamanda, ilaç penetresyonunu artırarak, kornea epitel yüzeyini stabilize ederek, enfekte kornea dokusunu uzaklaştırarak veya glob bütünlüğünü sağlayarak medikal tedaviye de katkıda bulunur. Küçük yüzeysel ülserlerde debridman veya lezyon periferdeyse, pediküllü konjonktival fleple birlikte antifungallerin kullanımı yoluna gidilebilir. Konjonktival flep içerisindeki kan damarları ülser bölgeyi besleyerek iyileşmeyi hızlandırır. Öncesinde yüzeysel lameller keratektomi ile nekrotik stroma uzaklaştırılıp, daha sonra ülser bölgesi konjonktival fleple örtülür. Korneal incelme ve 2 mm.den küçük perforasyonlarda doku yapıştırıcıları ve bandaj KL kullanılabilir. Yapıştırıcıyı uygulamadan önce nekrotik stroma, epitel ve diğer artıkların ortamdan uzaklaştırılması gereklidir.^{5,6} Fungal keratitlerde, ülser tabanının düzenli olarak debride edilmesi mantar ve nekrotik dokunun uzaklaşmasını sağlayarak antifungal ilaçların stromaya penetresyonunu artırır.³³ Yüzeysel ve lokalize infiltrasyonların 193 nm excimer laser kullanılarak ablasyonu da çok dikkat edilerek uygulanabilecek bir yöntem olarak bildirilmektedir.⁵ Süpüratif keratitlerde amniotik membran transplantasyonu, iyileşmeyi tetikler ve inflamasyonu azaltır.³

Daha ciddi ülserlerde ve 2 mm.den büyük perforasyonun geliştiği olgularda PK uygulanmalıdır. Bakteriyel keratitlere kıyasla fungal keratitlerde PK gereksinimi 5-6 kat daha fazladır.³⁴

Fungal keratitli olguların %25-35'inde PK gerektiği bildirilmektedir.^{1,13,35} Bu oran enfeksiyona neden olan mantarın cinsine göre de değişmektedir. Keratoplasti sonrası greftte bulanıklaşma da, bakteriyel keratitlere kıyasla yaklaşık 3 kat daha hızlı gelişmektedir. Greft başarısı fungal keratitli olgularda %20-60 arasında bildirilirken, bakteriyel keratitlerde %70-75 olarak bildirilmektedir. Hastalıklı kornea çıkarılırken lezyon etrafında en az 0.5 mm.lik saydam bir kornea alanı bırakmak ve postoperatif dönemde antifungal kullanmak, başarıyı arttıran faktörlerdir. Keratoplasti sırasında arka segmente yayılımı önlemek için mümkün olabilen tüm olgularda lensin yerinde bırakılması da önemli bir unsurdur.⁵ Greft rejeksiyonunu önlemek için postoperatif dönemde kortikosteroid kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır. Kortikosteroidin enfeksiyonu alevlendirme veya süperenfeksiyona neden olma olasılığı akılda bulundurulmalıdır. Perry ve ark.³⁶ PK sonrası topikal siklosporin-A (%0.5) kullanımının kortikosteroidde iyi bir alternatif oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Prognoz

Fungal keratitler tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere rağmen halen kötü prognozlu seyretmektedirler. Tanure ve ark.nın¹ serisinde gözlerin sadece %54'ü 20/100 veya daha iyi görmeye sahip olabilmişlerdir. Daha önceki serilerde ise %33-71 arasında değişen oranlar bildirilmiştir.

Hastalığın prognozu, enfeksiyöz ajanla ilgili faktörler (invazyon yeteneği, toksik özellikleri, ilaçlara direnci), hastayla ilgili faktörler (inflamatuar cevap, aşırı duyarlılık reaksiyonu) ve predispozan faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Örneğin, Erdem ve ark.nın³⁷ *Scedosporium apiospermum* saptadıkları bir olgu duyarlılık testi ile belirlenen uygun ajanla tedavi edilmesine karşın hızla korneal erime gerçekleşmiş ve PK uygulanmıştır. Postoperatif dönemde iyi bir görme keskinliği elde edilmiş ve enfeksiyon yinelememiş, fakat ön kamarada gelişen fibrovasküler membranlara bağlı komplikasyonlar nedeniyle göz prefitizik hale gelmiştir.

Tüm bunların yanısıra, sıkça karşılaşılan bir durum olan "yanlış tanı ve uygunsuz tedavi" olum-

suz prognoza katkıda bulunmaktadır.^{4,6} Hifalar arası yeni hifaların oluşumu, fungal proteinazlar ve toksinlerin açığa çıkması mantarın invazyon yeteneğini artırır. Korneal hücrelerin kendisinin veya çeşitli proteinazların salınımına yol açan başta polimorfonükleer hücreler olmak üzere inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, korneal doku yıkımını artırır. Dolayısıyla fungal keratit tedavisinin başarılı olması için, tedavinin sadece mantara yönelik olmayıp, kornea yıkımına katkıda bulunan faktörleri de içermesi gereklidir.⁶

Teşekkür

Yazının İngilizce yönünden kontrolü Doç.Dr. Pınar Çakar Özdal tarafından yapılmıştır. Resimler orijinal olup, Doç.Dr. Pınar Çakar Özdal'ın arşivinden alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Microbial and parasitic infections of the cornea and sclera. In: American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. External Disease and Cornea. Section 8. San Fransisco; 2003. p.173-5.
3. Srinivasan M. Fungal keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:321-7.
4. 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.
5. Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:730-97.
6. Thomas PA. Fungal infections of the cornea. *Eye* 2003; 17:852-62.
7. Wilhelmus KR, Robinson NM, Font RA, Hamill MB, Jones DB. Fungal keratitis in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol* 1988;106:708-14.
8. Verma S, Tuft SJ. Fusarium solani keratitis following LASIK for myopia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1190-1.
9. Tuli SS, Yoo SH. Curvularia keratitis after laser in situ keratomileusis from a feline source. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1019-21.
10. 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.
11. Wang MX, Shen DJ, Liu JC, Pflugfelder SC, Alfonso EC, Forster RK. Recurrent fungal keratitis and endophthalmitis. *Cornea* 2000;19:558-60.

12. Yaycıoğlu RA, Turunç T, Savaş L, Yağmur M, Akova YA. Aspergillus keratitis in a diabetic case. *Turkish Journal of Ophthalmology* 2005;35:523-6.
13. Önder F, Batoğlu F, Gündüz K, Günalp İ. Bakteriyel, viral, fungal keratitler ve Akantamoeba keratiti. *MN Oftalmoloji* 1995;1:342-54.
14. Arora I, Singhvi S. Impression debridement of corneal lesions. *Ophthalmology* 1994;101:1935-40.
15. Rosa RH Jr, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida. *Ophthalmology* 1994;101:1005-13.
16. Alexandrakis G, Jalali S, Gloor P. Diagnosis of *Fusarium* keratitis in an animal model using the polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol* 1998;82:306-11.
17. Avunduk AM, Beuerman RW, Varnell ED, Kaufman HE. Confocal microscopy of *Aspergillus fumigatus* keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:409-10.
18. Prajna NV, John RK, Nirmalan PK, Lalitha P, Srinivasan M. A randomised clinical trial comparing 2% econazole and 5% natamycin for the treatment of fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1235-7.
19. 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.
20. Avunduk AM, Beuerman RW, Warnel ED, Kaufman HE, Greer D. Comparison of efficacy of topical and oral fluconazole treatment in experimental *Aspergillus* keratitis. *Curr Eye Res* 2003;26:113-7.
21. Agarwal PK, Roy P, Das A, Banerjee A, Maity PK, Banerjee AR. Efficacy of topical and systemic itraconazole as a broad-spectrum antifungal agent in mycotic corneal ulcer. A preliminary study. *Indian J Ophthalmol* 2001;49:173-6.
22. Kalavathy CM, Parmar P, Kaliamurthy J, et al. Comparison of topical itraconazole 1% with topical natamycin 5% for the treatment of filamentous fungal keratitis. *Cornea* 2005;24:449-52.
23. 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.
24. 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.
25. Goldblum D, Frueh BE, Sarra GM, Katsoulis K, Zimmerli S. Topical caspofungin for the treatment of keratitis caused by *Candida albicans* in a rabbit model. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1359-63.
26. Stern GA, Buttross M. Use of corticosteroids in combination with antimicrobial drugs in the treatment of infectious corneal disease. *Ophthalmology* 1991;98:847-53.
27. Schreiber W, Olbrisch A, Vorwerk CK, König W, Behrens-Baumann W. Combined topical fluconazole and corticosteroid treatment for experimental *Candida albicans* keratomycosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2634-43.
28. Kadam SP. Application of betadine (povidone-iodine) to infected corneal ulcers. *Indian J Ophthalmol* 1987;35:135-6.
29. Fiscella RG, Moshifar M, Messick CR, Pendland SL, Chandler JW, Viana M. Polyhexamethylene biguanide (PHMB) in the treatment of experimental *Fusarium* keratomycosis. *Cornea* 1997;16:447-9.
30. Rehmen MR, Minassian DC, Srinivasan M, Martin MJ, Johnson GJ. Trial of chlorhexidine gluconate for fungal corneal ulcers. *Ophthalmic Epidemiol* 1997;4:141-9.
31. 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.
32. Panda A, Ahuja R, Biswas NR, Satpathy G, Khokhar S. Role of 0.02% polyhexamethylene biguanide and 1% povidone iodine in experimental *Aspergillus* keratitis. *Cornea* 2003;22:138-41.
33. O'Day DM, Ray WA, Head WS, Robinson RD. Influence of the corneal epithelium on the efficacy of the topical antifungal agents. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:855-9.
34. 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.
35. Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1070-4.
36. 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.
37. Erdem Ü, Bağkesen H, Durukan AH, Hürmeriç V, Bayraktar MZ. Total korneal erime ile seyreden mantar keratitli bir olgunun klinik izlemi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47:135-8.