

Bakteriyal Kornea Ülserlerinin Ayaktan Tedavisi

OUTPATIENT TREATMENT OF BACTERIAL CORNEAL ULCERS

Ertan SUNAY*, Suphi A CAR**, Melih ÜNAL***

* Uz Dr. SSK Kartal Hastanesi Göz, Kliniği,

** Doç Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği,

** Yrd.Doç.Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göz. Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

Özet

Klinik tanısı mikrobiyolojik verilerle desteklenen bakteriyel kornea ülserli 14 olgu çalışmaya grubuna alındı. Hospitalize edilen 6 ve ayaktan kontrollerle tedavi edilen 8 olguda tedavi etkinliği, iyileşme süreci ve tedavi sonrası görme düzeyleri karşılaştırıldı.

Hospitalize edilen 6 hastanın 3'ünde Staj', epidermidis, 2 sinde Pseud. aeruginosa ve birisinde Staph aureus üredi. Hospitalize edilen hastaların tümünde kültürler gentamisin ve lohransisine duyarlı fakat sefazoline dirençli bulundu. Ayaktan tedaviye alınan 8 hastanın üçünde Staj', aureus, dördünde Staph. epidermidis ve birinde Serratia liquefaciens üremesi izlendi. Ülser boyutları, ön kamara reaksiyonları, tedavi sonrası komplikasyonlar yönünden, ayaktan tedavi edilen hastaların arasında anlamlı fark bulunmadı. 4 olgu aminoglikozidlere duyarlı, 6 olgu sefazoline duyarlı bulundu. Epitelizasyon süreleri minimal 3. maksimal 32 gün olarak saptandı. Tüm hastaların dördünde tedavi sonrası görme keskinlikleri tama çıkarken, hospitalize edilen 3 ve ayaktan tedavi edilen 3 hastada sentral kök gelişimi nedeniyle görme keskinlikleri azaldı.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel korneal ülser,
Korneal ülserlerin ayaktan tedavisi

T Kim Ophthalmolji 1999, 8:265-270

Bakteriyel korneal ülserler; prekorneal gözyaşı filmindeki immün sistem elementlerinin eksikliği (lizozim, laktoferrin, beta-lisin, IgA, IgG), mukus sekresyon bozuklukları, korneal epitelde bütünlüğün bozulması gibi nedenlerle gelişirler (1-3). Göz yüzeyini oluşturan dokularla ilgili akut hastalık tablolarının %35'inden iltihabi patolojiler; bu grubun en az %50'sinden de bakteriyel enfeksiyonlar sorumludur (3). Pseudomonas aeruginosa,

Geliş Tarihi: 25.02.1999

Yazışma Adresi: Dr.Ertan SUNAY
Suadiye Şenecnevler Aycil Sok. 16/13
İSTANBUL

Tkim, J Ophthalmol 1999, X

Summary

Outpatient and inpatient management of culture-proved microbial corneal ulcers were evaluated. Among 14 patients evaluated in the study 6 patients were managed as inpatients while the other 8 stayed to be outpatients in treatment. All ulcers were treated with intensive topical therapy and all steadily healed as evidenced by intact epithelia and resolution of infiltrate. None progressed to extreme stromal thinning but one case formed descemetocoele, none progressed to perforation. Inpatients and outpatients did not differ in terms of healing period although this can vary considerably for the same causative organism. Staph, epidermidis growth was determined in three, Staph, aureus in one and Pseud, aeruginosa in two inpatient cases, Staph, epidermidis growth was determined in four, Staph, aureus in three and Serratia liquefaciens in one outpatient cases. In all cases, the epithelialization took 3 days minimally and 32 days maximally. Four patients re-gained 10/10 final visual acuities while 3 outpatient and 3 inpatient cases showed visual acuity decreases.

Key Words: Bacterial corneal ulcer,
Outpatient treatment of corneal ulcers

T Kim J Ophthalmol 1999, 8:265-270

nosa, Strep. pneumoniae, Moraxella, Beta-hemolitik streptokoklar ve Klebsiella pneumoniae bakterileri savunma bariyerleri sağlam olan kornealarda bile enfeksiyöz ülser yapabilirler. Korneal ülser tedavisi geleneksel olarak hastaların hospitalize edilmesiyle yapılmaktadır ama bunun ayaktan yapılan tedaviye bir üstünlüğü olduğu ispatlanmamıştır (4). Çalışmamızda, seçilmiş olguların ayaktan tedavisiyle elde edilen tedavi etkinliği ortaya konulmuştur.

Gereç ve Yöntem

Klinik ve biyomikroskopik olarak bakteriyel korneal ülser tanısı alan, mikrobiyolojik olarak da bu tanısı desteklenen 14 olgu prospektif olarak çalışmaya kapsamı-

Tablo 1. Olgularda yaş, cinsiyet, etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılık dağılımı

	Hasta		Tedavi	Organizma	Gentamisin	Tobramisin	Sefazolin
	Yaş	Cinsiyet	Yeri				
1	13	K	H	Staf. aureus	DU	DU	DR
2	19	İv	A	Staf. epidermidis	DU	DU	DR
3	36	K	H	Staf. epidermidis	DU	DU	DR
4	31	E	H	Staf. epidermidis	DU	DU	DR
5	67	E	H	P. aeruginosa	DU	DU	DR
6	54	E	A	Serratia liquifaciens	DU	DU	DR
7	43	K	A	Staf. aureus	DR	DR	DU
8	55	K	A	Staf. epidermidis	DU	DU	DU
9	61	İİ	H	P. aeruginosa	DU	DU	DR
10	48	E	A	Staf. aureus	DU	DU	DU
11		E	A	Staf. epidermidis	DR	DR	DU
12	41	E	A	Staf. aureus	DR	DR	DU
13	22	E	A	Staf. epidermidis	DR	DR	DU
14	17	E	H	Staf. epidermidis	DU	DU	DR

K: Kadın E: Erkek H: Hospitalize A: Ayaktan DU: Duyarlı DR: Dirençli

na alındı. Seçilen hastalar kültür pozitif bakteriyel ülser tanısı alan ve mikrobiyolojik çalışmada fungal elementler saptanmayan kişilerdir.

Hastaların yaş ortalamaları 38 olup 13 ile 67 yaş arasında değişmektedir. Hastaların 9'u erkek, 5 hasta ise kadındır.

Bakterial korneal ülser tanısı ile tedavi protokoluna alınan hastalarımızdan eğitim düzeyi yeterli, hijyen bilinci olan, medikasyona adapte olabilecek, sık kontrole gelebilecek olanak ve kooperasyonda olan 8'i "ayaktan tedavi" grubuna dahil edilirken 6 hastanın tedavisi kliniğimize yatırılarak yapıldı.

Her iki grubu oluşturan hastaların tümünde detaylı mikrobiyolojik çalışma yapıldı. Mikrobiyolojik çalışma için kapak ve konjonktivadan sürüntü alınırken, kornea ülser tabanından steril ve nemlendirilmiş pamuk uçlu bir aplikatorie alınan sürüntü materyali Gram ve Giemsa ile boyandı. Hastaların çalışma grubuna alınmasında pozitif korneal kültür ve negatif kapak-konjonktiva kültürü ve negatif fungal elementin saptanması kriter olarak belirlendi. Kültür medyası olarak Çikolatalı agar, %2'lik yumurta akı katılmış mannitollü agar, anaerobik kanlı agar, sabouraud besiyeri, beyin-kalp infüzyonlu agar, K-vitami eklenmiş tioglikolat besiyeri, Loeffler kan-serum besiyeri ve Lovvenstein besiyeri kullanıldı. Gram boyasının pozitif veya negatifliği bir kriter olarak ele alınmadı.

Olguların preoperatif sorgulamasında 4 hastanın yumuşak kontakt lens kullanmakta olduğu saptandı. Bu hastalardan birisi hospitalize edilirken, diğerleri ayaktan tedavi grubuna alındı.

Tüm hastalara poliklinik başvurusunu takiben konulan bakteriel ülser tanısı sonrası mikrobiyolojik çalışmaların hemen ardından genel kabul gören fortifiye tobramisin sülfat (15 mg/ml) ve sefazolin sodium (50 mg/ml) damla kombinasyonu her yarım saatte bir damla dozunda başlandı. Boyama ve kültür sonuçlarına göre klinik tablodan sorumlu mikroorganizmanın saptanmasından sonra belirlenen antibiyogram sonuçları tedavi biçimine yeniden yön verdi.

Tedavi sürecinde yakın kontrol muayeneleri yapılan hastalarda korneal epitelizasyonun tamamlanma süresi ve sonuç görme düzeyinin belirlenmesinde önemli olan korneal vaskularizasyon, lökom aderen, desmetosel gibi komplikasyonların gelişimi izlenerek kaydedildi.

Bulgular

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılan kültür çalışmaları sonucu yatırılarak tedavi edilen gruptaki 6 hastanın 3 tanesinde Staf. epidermidis, ikisinde P. aeruginosa ve bir olguda Staf. aureus üretilirken ayaktan tedavi grubunda 3 hastada Staf. aureus, dört hastada Staf. epidermidis ve bir hastada Serratia liquifaciens üremesi izlendi.

Disk diffüzyon tekniği ile yapılan antibiyogram sonuçlarına göre yatırılarak tedavi edilen hasta kültürlerinin tamamı gentamisin ve tobramisine duyarlı fakat sefazoline dirençli bulundu. Ayaktan tedavileri yapılan 8 olgunun 4'ünde hem tobramisin hem de gentamisine du-

Tablo 2 Olgularda korneal epitel yenilenme süresi, son görme keskinliği, lökom, korneal damarlanma ve desmetosel sıklık dağılımı

Olgu No	Epitelizasyon Süresi (Gün)	Son Görme Keskinliği	Lökom	Korneal Damarlanma	Desmetosel
1	12	0.4	+	0	0
2	4	0.7	4	+	0
3	3	0.9	0	-	0
4	11	1	0	0	0
5	27	3MPS	+	0	0
6	18	0.1	T-	0	0
7	20	3MPS	+	0	0
8	23	0.8	0	+	0
9	32	P+P+	+	+	+
10	7	1	0	0	0
11	6	1	0	0	0
12	20	1	0	0	0
13	9	0.8	0	+	0
14	13	0.1	0	0	0

MPS: Metreden parmak sayma

P+P+: Işık persepsiyonu ve projeksiyonu pozitif

yarıllık izlenirken toplam 6 olguda sefazoline hassas olarak bulundu (Tablo 1).

Tüm olgularda korneal ülserlerin yerleşimi santral veya parasentral olarak saptanırken, epitelizasyon süresi hospitalize edilen hastalarda minimal 3 gün ve en geç 32 günde, ortalama 16.3 günde tamamlandı. Ayakta tedavi gören hasta grubunda ise en erken 4 günde en geç 23. günde ortalama 13.3 günde epitelizasyonun tamamlandığı izlendi. Her iki grup arasındaki korneal epitelizasyonun tamamlanması süresindeki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p<0.05$).

Yatırılarak tedavi edilen hasta grubundaki iki olguda saptanan *Pseudomonas aeruginosa* 27 ve 32 günlük epitelizasyon süresi ile epitelizasyonun en yavaş geliştiği mikrobiyolojik etken olarak belirlendiler. Epitelizasyonun en kısa sürede tamamlandığı ilk 3 olguda ise *Staf. epidermidis* üretildi (3, 4 ve 6. günlerde epitelizasyon tamamlandı).

Epitelizasyonun en geç tamamlandığı (32 gün) bir *Pseudomonas* olguda desmetosel gelişirken bu olguda ayrıca masif korneal damarlanma ve bu tabloya bağlı görme keskinliğinin pozitif persepsiyon ve projeksiyon düzeyinde sınırlı kaldığı izlendi. Bu hastanın öyküsünde 2 yıldır aralıksız yumuşak kontakt lens kullanımı öyküsü alınmıştır.

Her iki gruptan hiçbir hastada korneal perforasyon gelişmedi.

Kontakt lens kullanan diğer 3 hastada ise (2, 8 ve 11 nolu hastalar) ajan patojenin *Staf. epidermidis* olduğu belirlendi ve bu olguların sadece birisinde final görme keskinliği tedavi sonrası tama çıktı.

Gram (-) bakteriler özellikle *Serratia* cinsi bakteriler proteolitik enzimlerle hızlı ve geniş korneal invazyon yaparak ağır keratit tablosuna neden olurlar. *Serratia* cinsi bakteri izole edilen Tablo 2'deki 6 numaralı olgumuz gentamisin ve tobramisine duyarlı fakat sefazoline dirençli bulundu. Bu olguda epitelizasyon tamamlanma süresi 18 gün olarak saptanırken, final görme keskinliği ise santral lökomun varlığı nedeniyle 0.1 düzeyinde sınırlı kaldı (Tablo 1 ve 2).

Tüm hastaların 4'ünde tedavi sonrasında görme keskinliği tama çıktı. Bu olgularda ülser lokalizasyonu parasentraldi. Her iki grupta 3'er hastada (1, 5, 9 ve 2, 6, 7 nolu hastalar) final görme keskinliğini sınırlayan santral lökom gelişimi izlendi. Final görme keskinlikleri açısından her iki grup arasında farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tartışma

Korneal ülser tedavisinin en kritik iki aşaması; ajan patojenin doğru saptanması ve uygun antibiyotik tedavisinin uygulanmasıdır.

Literatürde antibiyotik tedavisinin Gram boyama sonuçlarına göre başlatılması gerektiği savunulurken

bazı yazarlar da geniş spektrumlu antibiyotiklerle enerjik bir tedavinin başlanmasını önermektedirler (5,6).

Çalışmamızda mikrobiyolojik sonuçlar belirleninceye kadar Gram (+) ve (-) patojenleri birlikte kapsayacak, geniş spektrumlu, fortifiye edilmiş tobramisin sülfat ve sefazidin sodyum damlalarını sık olarak uyguladık. Topikal antibiyotik kullanımında damla sıklığı literatürde tartışılmıştır. Fakat yarım saat aryla birer damla kullanılan antibiyotik ajan ile iki saatte bir ve bir dakika aryla üç kez damlatılan antibiyotik ajan arasında korneal stromadaki konsantrasyon açısından bir fark olmadığı görülmüştür (7).

En ağır klinik tablolarda bile 30 dakikada bir antibiyotik damlatılmasının yeterli olduğu ve başlangıç doz olarak 5 dakika süreyle her dakikada bir damla ilaç kullanımının stromada yoğun bir antibiyotik konsantrasyonu sağlayacağı saptanmıştır (7). Normalde pekçok topikal uygulanan ilaçların penetrasyonu için ciddi bir lipid engel oluşturan korneal epitelin bütünlüğü bozulduğunda suda eriyen ilaçların korneal penetrasyonu logaritmik olarak artar (8). Bu durum, topikal medikasyonun korneal ülser tedavisindeki etkinliğini de açıklar. Çalışmamızda hastaların başvurularından itibaren başlanan antibiyotik uygulaması her yarım saatte bir damla olarak belirlendi. Damlatma sıklığı, ülerde iyileşme geliştiğçe kontrollü olarak azaltıldı.

Subkonjonktival antibiyotik uygulaması ile ilk dakikalarda ulaşılan yüksek doku ilaç konsantrasyonunun maksimal 9 saat sonra subterapötik düzeylere indiği saptanmış ve fortifiye antibiyotiklerle elde edilen doku konsantrasyonunun subkonjonktival enjeksiyonların maksimal düzeyi ile aynı bulunmuştur (9,10). Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda subkonjonktival uygulamanın neden olabileceği lokalize inflamasyon gelişimi, ağrı ve küçük bir olasılık da olsa intraoküler penetrasyon risklerini ekarte ettiğimizi düşünmekteyiz. Aıffa da topikal tedavi için uyum sorunları yaşanabilen çocuklar dışında topikal uygulamanın daha geçerli olduğunu, çocuklarda uyum problemi halinde subkonjonktival uygulamanın tercih edilebileceğini ifade etmektedir (1).

Sistemik uygulanan antibiyotiklerin korneal penetrasyonunun çok az olduğunun gösterilmesi nedeniyle bakterial korneal ülser tedavisinde sistemik antibiyotiklerin endikasyonu yoktur. *N. gonorrhoeae* bu endikasyonda tek istisna olarak bilinmektedir (11).

Mikrobiyolojik olarak ajan patojenin saptanmasında önce mevcut klinik tablonun başlangıcı, seyri, oluşan kornea lezyonunun şekli, yerleşimi ve diğer biyo-

mikroskopik belirtilerin değerlendirilmesi ile etken mikroorganizma hakkında karar verilebilmektedir. Her ikisi de aynı aileden gelen ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olan, ancak kornea bariyerlerinde bozulma sonucu enfeksiyona neden olabilen *Staf. aureus* ve epidermidis'in oluşturduğu klinik tablolarda belirgin farklılıklar mevcuttur. Normal deri ve konjonktiva florasında bulunan her iki mikroorganizma eşit sıklıkta korneal ülser nedenidir. *Staf. aureus* koagülaz enzimi üretip mannitol fermentasyonu yaparken *Staf. epidermidis* her iki özelliğe de sahip değildir. *Staf.aureus* ile gelişen ülseler genellikle yuvarlak veya oval, sınırları net ve sentral yerleşimli olup gelişimleri daha çok kornea derin tabakaları yönündedir. *Staf. aureus* ülselerinde hipopiyon ve endotelial plak formasyonu oldukça yaygındır. *Staf. epidermidis* ise sıklıkla yavaş seyirli, ön kamara reaksiyonları daha hafif bir klinik tablo oluştururken, antibiyotiklere direnç *Staf. aureus*a göre daha çabuk gelişir (12). Çalışma grubumuzdaki *Staf. aureus* üremesi pozitif olgulardan sadece birisinde (7 nolu olgu) hipopiyon izlenmiş, olguların hiçbirinde endotel plağı saptanmamıştır. Deri, tükrük ve sindirim sistemi florasında tabii olarak bulunan Gram negatif *Pseudomonas aeruginosa* korneal ülselerinde özellikle de kontakt lens kullanımı sırasında gelişen korneal enfeksiyonların oldukça sık görülen nedenlerindedir.

Floressein solüsyonlarında ve kozmetik maddelerde çok sık ürer. Komadaki hastalarda ve trakeotomize kişilerde en sık üretilen bakterilerdendir. *Pseudomonas aeruginosa*; oldukça hızlı ve ağır bir klinik tabloyla seyreden, çoğu kez hipopiyonun eşlik ettiği ve 48 saat içinde perforasyonla sonlanabilen sentral veya parasentral yerleşimli nekrotik korneal ülselere neden olurlar. Bu olgularda desmetosel gelişimi ve korneal erime siktir.

Pseud. aeruginosa üretilen 2 olgudan, 9 nolu olgumuzda desmetosel gelişimi ve buna bağlı görme keskinliğinde azalma saptandı. 5 nolu olgumuzda karşılaştığımız gibi, hiperakut olmayan, stafılökoksik enfeksiyon paterni gösteren *Pseudomonas* nedenli korneal ülser olguları da gelişebilmektedir.

Korneal ülser olgularında final görme keskinliğini etkileyen en önemli faktör korneal skar dokusunun gelişimi ve sentralizasyonudur. Yüce ve arkadaşlarının (13) 64 hipopiyonlu korneal ülser olgusunda %85.9 oranında görme keskinliğini etkileyen lökom veya nefelasyon geliştiği, hipopiyon varlığı ile (kornea saydamlığının daha yoğun etkilenmesi sonucu) final görme keskinliği arasında ilintinin olduğu bildirilmiştir. Olgu sayımızın azlığı nedeniyle hipopiyon ile final görme

azlığı arasındaki ilinti, çalışmamız kapsamında gösterilememişin".

Kontakt lens kullanımının korneal ülser gelişimi için bir risk faktör olduğu gösterilmiştir (14-18).

Bakterial keratit ve korneal ülserli olgulardan "extended wear" kontakt lens kullanım öyküsü verenlerde en sık izole edilen bakterinin *Pseudomonas* olduğu belirtilmiştir (17). Çalışmamız kapsamındaki yumuşak kontakt lens kullanan 4 olgumuzun 3 tanesinde *Staf. epidermidis* ve sadece 1 olgumuzda *Pseudomonas* izole edildi.

Kontakt lens kullanım öyküsü olmayan 10 hastamızın sadece bir tanesinde *Pseudomonas* izole edilirken, gelişen masif santral lökem nedeniyle final görme keskinliği 3 mps düzeyinde kaldı.

Pseudomonas korneal ülser olgularında ortalama epitelizeasyon süresi 22 gün (4) ve 15 gün (17) olarak bildirilmiştir. *Pseudomonas* izole edilen iki olgumuz, tüm olgular içinde en uzun epitelizeasyon süresine sahipti ve süreler sırasıyla 27 ile 32 gündü. Çalışmamızdaki 14 hastamız için yapılan antibiyogramlar sonucu 10 olgunun gentamisin ve tobramisine duyarlı olduğu, mikroorganizmaların gentamisin ve tobramisine duyarlılıklarının ve dirençlerinin benzeştiği saptandı.

Hastaların yansı (7 olgu) sefazoüne duyarlı bulunurken 3 hasta çalışmada kullanılan her üç antibiyotige de duyarlıydı.

Pseudomonas olguları ve *Serratia* olgusu atinoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlı ve sefazoline dirençli olarak bulundu.

Sefalosporin grubu antibiyotikler *in vitro* olarak genellikle penisilinaz üreten stafilokoklar ve streptokoklar üzerinde etkindir. Bu etkinlik basitrasin, eritromisin ve linkomisinden fazladır. 50 mg/ml dozda, topikal kullanım için hazırlanmış sefazoün, basitrasinden daha az toksik ve diğer semisentetik penisilinler ve vankomisinden daha az irritandır.

Gentamisin ve tobramisin: aminoglikozid grubundan, stabilizasyonları iyi, korneal ve intraoküler penetrasyonları mükemmel, *Pseudomonas*, *Enterobakter*, *Klebsiella* gibi çok sayıda bakteriyi içeren geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Tobramisin, gentamisine oranla 2-4 kez daha aktif ve daha az nerotoksiktir. *Pseudomonas* suşları üzerine gentamisin %60 etkinken tobramisin'in etkinliği %84 olarak bulunmuştur (1).

Tobramisin ve sefazolin kombinasyonunun tüm oküler bakteri izolatlarının %95'i üzerinde etkinliği gösterilmiştir (1). Geri kalan %5'lik grup ise *Pseudomonas*, *Gonokok* ve *Mukobakteri* kapsar.

Antibiyogram ve çalışmamızdaki klinik kullanım sonuçları korneal ülser tedavisinde bu antibiyotiklere henüz masif bir direnç gelişmemiş olduğunu ve tedavinin bu üç ajanla hala başarıyla yapılabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç

1. Hasta seçimi titiz yapıldığında ve hastalar disiplinli takip edildiğinde bakterial kornea ülseri tedavisi ayaktan yapılabilir.

2. Gentamisin, tobramisin ve sefazolin henüz değerlidir ve en azından başlangıç tedavilerinde yerlerini korumaktadırlar.

3. *Pseudomonas* ülserleri muhtemelen en uzun sürede epitelize olan kornea ülserleridir.

4. Serimizde en sık korneal ülser etkeni olan bakterial *Staf. epidermidis*dir ve ikinci sıklıkta *Staf. aureus* gelmektedir.

5. Yumuşak kontakt lens kullanımı korneal ülser gelişimi için risk faktörüdür.

KAYNAKLAR

1. Arfla RC. Grayson's diseases of the cornea, 3rd ed. St Louis: Mosby Year Book, 1991: 163-95.
2. İrkek M. Göz yüzeyinin savunma mekanizmaları. T Oft Gaz 1988; 8:580.
3. İrkek M. Göz yaşı tabakasının yapısı, biyokimyası, immünolojisi. MN Oftalmoloji ;994; 1:18-20.
4. Groden LR, Brinscr JH. Outpatient treatment of microbial corneal ulcers. Arch Ophthalmol 1986; 104:84-6.
5. Jones DB. Decision-making in the management of microbial keratitis. Ophthalmology ;981; 88:814-9.
6. Baum JL, Jones DB. Initial therapy of suspected microbial conical ulcers. Surv Ophthalmol 1979; 84:97-116.
7. Glasser DB, Gardner S, Ellis JG. Loading doses and extended dosing intervals in topical gentamicin therapy. Am j Ophthalmol 1985; 99:329-32.
8. Orhan M. Korneanın yapısı, işlevi ve muayene yöntemleri. MN Oftalmoloji 1994; 4:306-11.
9. Baum JM. Topical vs subconjunctival treatment of bacterial conical ulcers. Ophthalmology 1983; 90:162.
10. Yıldırım N, Başmak H, Erol K, Usluer G, Topbaş S, Yurdakul S. Transkorneal iyontoforez, subkonjunktival enjeksiyon uygulanan tobramisin sülfatın tavşan kornea ve hüümör aköz değerleri. T Oft Gaz 1991; 21:379-83.
11. Önder E, Batoğlu F, Gündüz K, Günalp İ. Bakteriyel, viral, fungal keratitler ve akantamoeba keratiti. MN Oftalmoloji 1994; 4:342-54.

12. ISO\VCTS R. Non-aureus staphylococcus in corneal disease. Invest Ophthalmol Vis Sci 1980; 30(Suppl):380.
13. Yüce S, Gücükoğlu A, Urgancıoğlu M, Gezer A. Hipopiyonlu kornea ulkusu olgularında prognoz. T Oft Gaz 1990; 20:164-7.
14. Krachmer JH, Purcell JJ. Bacterial corneal ulcers in cosmetic soft contact lens wearers. Arch Ophthalmol 1978; 96:57-61.
15. Temel A, Kozakoğlu H, Tağa Y. Tear lysozyme levels in contact wearers. ANN Ophthal 1991; 23:191-4.
16. Emit E. Kontakt lens komplikasyonları. MN Oftalmoloji 1994; 1:50-3.
17. Hassman G, Sugar J. Pseudomonas corneal ulser with extended-wear soft contact lenses for myopia. Arch Ophthalmol 1983; 101:1549-50.
18. Temel A, Kozakoglu H, Tağa Y, Orkam AL. The effect of contact lens wear on tear Immunglobulins. CLAD J 1991; 17:69-71.