

# Kontakt Lens İlişkili Mikrobiyal Keratit Olgularında Etiyolojik ve Klinik Özellikler

## Etiological and Clinical Features in Contact Lens-Associated Microbial Keratitis

İbrahim İnan Harbiyeli\*, Dilek Çelebi\*, Elif Erdem\*, Filiz Kibar\*\*, Meltem Yağmur\*

\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

\*\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### Öz

**Amaç:** Kontakt lens (KL) ilişkili mikrobiyal keratit (MK) olgularının demografik, etiyolojik, mikrobiyolojik ve klinik özelliklerinin ortaya konması ve tedavi sonuçlarının sunulması.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2014 - Mayıs 2020 tarihleri arasında kliniğimizde KL ilişkili MK nedeni ile takip edilen olguların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Terapötik KL kullanımını ile ilişkili keratit olguları çalışmaya dahil edilmedi. Demografik özellikler, semptom süreleri, KL ve kullanım özellikleri, risk faktörleri, izole edilen mikroorganizmalar, lezyon özellikleri, hastanede kalış, iyileşme ve takip süreleri, ilk başvuru ve son muayenedeki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) kaydedildi.

**Bulgular:** Ortalama takip süresi  $13,0 \pm 18,3$  ay olan 22 olgunun (16 kadın, 6 erkek; 22 göz) ortalama yaşı  $26,9 \pm 14,3$  idi. Kadın olguların büyük kısmı (13/16) 35 yaş altı kullanıcılar idi. Yirmi bir olguda (%95,4) kullanım hatalarına ilişkin en az bir risk faktörü belirlendi. En sık saptanan risk faktörü KL ile uyuma ( $n=15$ , %68,1) idi. Mikrobiyolojik inceleme ile 15 olguda (%68,1) etken mikroorganizma tespit edildi. En sık izole edilen mikroorganizma *Pseudomonas aeruginosa* ( $n=8$ ) idi. Etken patojenlerin, vankomisin-amikasin kombinasyonuna %84,2, vankomisin-seftazidim kombinasyonuna %95, moksifloksasine ise %94,7 oranında hassas olduğu saptandı. Başvuru anında ort.  $0,9 \pm 1,1$  logMAR olan EİDGK, son muayenede  $0,59 \pm 1,1$  seviyesine yükseldi ( $p=0,006$ ). İlk başvurudaki EİDGK düzeyi ile olguların hastanede kalış süresinin ters ilişkili olduğu görüldü ( $p=0,014$ ).

**Sonuç:** KL ilişkili MK olgularında KL kullanımına ilişkin hatalar kolaylaştırıcı bir etken olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. KL kullanıcılarının KL kullanımı ve temizliğine yönelik detaylı olarak bilgilendirilmeleri bu hataların ve dolayısıyla enfeksiyonların sıklığını azaltabilir. Ampirik tedavide tercih edilmesi gereken güncel antibiyotik seçeneklerinin olası patojenler üzerine etkinlikleri büyük oranda devam etmektedir. Detaylı tanısal incelemeler ve doğru tedavi yaklaşımları ile olguların büyük kısmında başarılı görsel sonuçlar elde edilebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kontakt lens, kontakt lens kullanım hataları, kontakt lens ilişkili mikrobiyal keratit, mikrobiyal keratit, *Pseudomonas*

### Abstract

**Objective:** To demonstrate demographic, etiological, microbiological and clinical characteristics and to present treatment results of cases with contact lens-associated microbial keratitis (CLAMK).

**Materials and Methods:** Medical records of patients who were followed up in our clinic with CLAMK between January 2014 and May 2020 were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, duration of symptoms, CL and usage characteristics, risk factors, isolated microorganisms, lesion characteristics, hospitalization, recovery and follow-up times, best corrected visual acuities (BCVA) in first and last examination were recorded.

**Results:** Mean age of 22 patients (16 females, 6 males; 22 eyes) with a mean follow-up period of  $13.0 \pm 18.3$  months was  $26.9 \pm 14.3$ . Most of female cases (13/16) were under 35 years old. At least one risk factor associated with CL usage mistakes was determined in 21 cases (95.4%). The most common risk factor was sleeping with CL ( $n=15$ , 68.1%). Causative microorganisms were detected in 15 cases (68.1%) with microbiological examination. Most common microorganism was *Pseudomonas aeruginosa* ( $n=8$ ). Causative pathogens were sensitive with a rate of 84.2%, 95% and %94.7 to combination of vancomycin-amikacin, combination of vancomycin-ceftazidime

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** İbrahim İnan Harbiyeli, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

E-posta: iharbiyeli@cu.edu.tr ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-2586-1096

Geliş Tarihi/Received: 15.03.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 15.10.2021

**Cite this article as:** Harbiyeli İİ, Çelebi D, Erdem E, Kibar F, Yağmur M. Etiological and Clinical Features in Contact Lens-Associated Microbial Keratitis.

and moxifloxacin, respectively. Mean BCVA was  $0.9 \pm 1.1$  logMAR in first examination and increased to  $0.59 \pm 1.1$  at last examination ( $p=0.006$ ). There was a negative correlation between BCVA at first admission and hospitalization time ( $p=0.014$ ).

**Conclusion:** As a predisposing factor, mistakes related with CL use are frequently encountered in cases with CLAMK. Informing CL users in detail about CL usage and cleaning may reduce the frequency of these mistakes and thus infections. The effectiveness of current antibiotic options, which should be preferred in empirical treatment, on possible pathogens continues to a large extent. Successful visual results can be obtained in most of the cases with detailed diagnostic examinations and correct treatment approaches.

**Keywords:** Contact lenses, contact lens-associated microbial keratitis, microbial keratitis, mistakes related with contact lens use, Pseudomonas

## Giriş

Mikrobiyal keratitler (MK) tüm dünyada tek taraflı körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. Travma gelişmekte olan ülkelerde MK'nin en sık nedeni iken, gelişmiş ülkelerde kontakt lens (KL) kullanımını öne çıkarmaktadır.<sup>1</sup> Mikrobiyal keratit etiolojisindeki bu farklılığın yanı sıra, son yıllarda tüm ülkelerde KL ilişkili kornea enfeksiyonlarının insidansı artış göstermektedir.<sup>2,3</sup> Kontakt lens kullanımının görmeyi en çok tehdit eden ve en ciddi komplikasyonu olan bu enfeksiyonlarda, başta *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere gram negatif bakteriler, keratoplasti ihtiyacına kadar gidebilen ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir.<sup>1,4,5</sup> KL ilişkili MK olgularında lens kullanımı ve bakımında yapılan hatalar ön planda rol oynamaktadır.<sup>2</sup> Hekim reçetesi olmadan KL temini ve kullanımı, KL takma ve çıkarma esnasında el hijyenine dikkat edilmemesi, KL ile uyuma, duş alma ve yüzme, KL'nin ve KL kaplarının uygunsuz şekilde temizliği gibi değişik risk faktörleri bu olgularda sıklıkla bulunmaktadır.<sup>2,6,7</sup> Hastalığın tanı ve tedavisindeki güçlükler, rol alan agresif patojenler ve değişik risk faktörlerinin varlığı, bu enfeksiyonların önlenmesi ve yönetimindeki başarının geliştirilmesi açısından farklı referans merkezlerinden bildirilen sonuçların önemini artırmaktadır.

Bu çalışmada, 3. basamak bir referans merkezine 6 yıllık zaman diliminde başvuran KL ilişkili MK olgularının demografik, etiolojik, mikrobiyolojik ve klinik özelliklerinin ortaya konması ve tedavi sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2014 - Mayıs 2020 tarihleri arasında kliniğimizde KL ilişkili MK nedeni ile takip edilen olguların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Terapötik KL kullanımını ile ilişkili MK olguları çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için ..... Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay\* alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Tüm olgularda demografik özellikler, semptom süresi, KL materyali, bakımı ve kullanımı ile ilişkili özellikler, risk faktörleri, izole edilen mikroorganizma, lezyon özellikleri, hipopiyon varlığı, hastanede kalış süresi, iyileşme süresi, takip süresi, ilk başvuru ve son muayenedeki en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) kaydedildi. İnfiltratın lokalizasyonu santral, parasantral ve periferik olmak üzere 3 bölge şeklinde not edildi. İnfiltrat derinliği biyomikroskopik olarak değerlendirildi ve yüzeysel (korneal kalınlığın 2/3'ünden az) ya da derin (korneal kalınlığın 2/3'ünden fazla) olarak sınıflandırıldı.

## Mikrobiyal Analiz

İnfiltratın ön stromada olduğu ve epitel defektinin bulunmadığı bir olguda tanı in vivo konfokal mikroskopi ile konuldu. Korneal lezyonun yüzeysel ve görme aksı dışında olduğu bir olguda ise sadece korneal sürüntü kültürü alındı. Bu iki olgu dışındaki tüm olgularda infiltratların taban ve kenarlarından topikal anestezi altında kazıma yapıldı ve alınan örnekler; 1) Bakteri, mantar ve *Akantomoeba* açısından direkt mikroskopi ile incelendi; 2) Uygun kültür ortamlarına (kanlı agar [bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa], çikolatamsı agar [bioMérieux], sabouraud-dekstroz agar [Merck; Darmstadt, Almanya], beyin-kalp infüzyon agar [bioMérieux], tiyoglikolat sıvı besiyerine [bioMérieux]) inoküle edilerek bakteri ve mantar üremesi açısından incelendi 3) Akantomoeba için besiyeri %2'lik non-nutrient agar olarak hazırlandı ve otoklavlandı. Besiyeri daha sonra steril petri plaklara dağıtıldı. Katı agar besiyeri içeren petri plakları 37°C'de inkübe edildi ve kontaminasyon açısından incelendi. Daha sonra tüm agar yüzeyi üzerine *Escherichia coli* yayıldı. Steril salin içerisindeki korneal kazıntı materyali *Escherichia coli* ile kaplanmış yüzeye eklendi. Besiyeri 27°C'de 1 hafta boyunca inkübe edildi. Daha sonra besiyerinden alınan örnekler ışık mikroskobu ile 400X büyütme altında incelendi.<sup>8</sup> Ayrıca *Akantomoeba* varlığı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi ile incelendi. 4) Korneal örnekler immünohistokimyasal olarak boyandı ve Herpes simplex virüs (HSV) varlığı ışık mikroskobu ile incelendi. Ayrıca HSV varlığı PZR testi ile değerlendirildi. Temin edilebilen olgularda, hastaların kullanmakta oldukları lensler, lens solüsyonları ve kapları da mikrobiyolojik inceleme için gönderildi, direkt bakı ve kültürler ile mikroorganizmalar belirlenmeye çalışıldı. Vitek 2 sistem (bioMérieux) ile bakteri türlerinin identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı.

Tüm mikrobiyal keratit olgularında ilk tedavi ampirik olarak başlandı. Ampirik topikal tedavide klinik bulguların ciddiyetine göre fortifiye vankomisin (50 mg / ml [Koçak; İstanbul, Türkiye]) / amikasin (50 mg / ml, [Osel; İstanbul, Türkiye]) kombinasyonu ya da moksifloksasin (%0,5, [Vigamox, Alcon; Fort Worth, A.B.D.]) başlandı. Sitolojik inceleme ve/veya kültürde fungal patojen saptanan hastalarda, tedaviye topikal antifungal (fortifiye vorikonazol [10 mg/mL, Vfend; Pfizer, New York, ABD] ya da amfoterisin B [*Aspergillus* türleri ya da maya enfeksiyonu saptandığında] [2.5 mg/mL; AmBisome, NeXstar Pharmaceuticals, San Dimas, ABD]) saat başı olacak şekilde eklendi. Akantomoeba varlığında %0,02'lik klorheksidin damla ve temin edilebilen olgularda %0,1'lik propamidin isetiyonat (Brolene, Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ, ABD)

damla tedaviye eklendi. Tüm olgularda %1'lik siklopentolat göz damlası (Sikloplejin, Abdi İbrahim, Türkiye) günde 1-3 kez olacak şekilde uygulandı. Daha sonraki tedavi protokolü klinik yanıt ve mikrobiyal inceleme sonuçlarına göre şekillendirildi. Polimikrobiyal keratit olgularında tedavi tüm etkenleri kapsayacak şekilde düzenlendi. Tüm olgularda tedavi sıklığı ve süresi, takipler içerisindeki klinik yanıtı göre belirlendi. Medikal tedavinin yetersiz olduğu olgularda çeşitli ek tedaviler (intraströmal enjeksiyon, korneal çapraz bağlama, amniyon membran transplantasyonu [AMT], penetran keratoplasti [PK]) uygulandı.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Version 20.0 paket programı kullanıldı.<sup>9</sup> Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Normal dağılım göstermeyen bağımlı iki sayısal ölçümü karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

### Bulgular

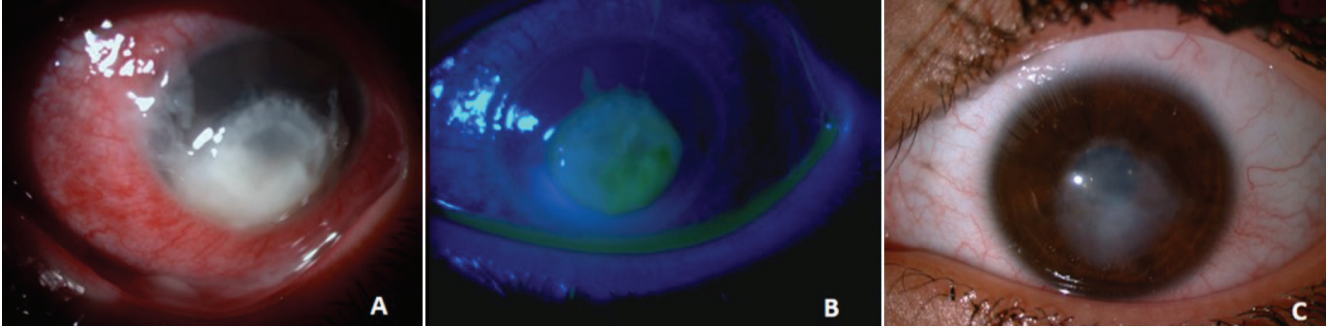
Çalışmaya 22 (16 kadın [%72,7], 6 erkek [%27,3]) KL ilişkili MK olgusu (22 göz) dahil edildi. Olguların ortalama yaşı  $26,9 \pm 14,3$  (1,5 – 76) iken, kadın olguların büyük kısmı (13/16, %81,2) 35 yaş altı kullanıcılar idi. On olguda sağ, 12 olguda ise sol gözde enfeksiyon mevcuttu. Başvuruların yıllar içerisinde dengeli bir dağılım gösterdiği saptandı. Olgular başvurdukları mevsim açısından incelendiklerinde, olguların büyük kısmının sonbahar (9, %40,9) ve kış (6, %27,3) aylarında başvurduğu görüldü. İlk başvurunun 5 olguda (%22,7) yaz aylarında, 2 olguda (%9,1) ise ilkbahar aylarında olduğu saptandı. Bir olguda diabetes mellitus (DM) saptandı, diğer olgularda korneal enfeksiyona predispozisyon oluşturacak oküler yüzey ilişkili ya da sistemik bir patoloji mevcut değildi. Dört olguda sigara kullanımı, 2 olguda ise geçirilmiş KL ilişkili enfeksiyon öyküsü bulunmaktaydı. Bir olgu haricindeki tüm olgular kliniğimize farklı merkezlerden refere edilmiş idi. On sekiz olgu hekim reçetesi ile KL kullanılmaktaydı, 4 olgu ise KL'yi optisyenden temin ettiğini ifade etmekteydi. Tüm olgular yumuşak KL kullanılmaktaydı. Lens materyali 16 olguda (%72,7) silikon hidrojel, 2 olguda (%9) hidrojel, 1 pediyatrik afaki olgusunda (%4,5) ise silikon elastomer yapıda idi (üç olguda KL materyali bilgisine ulaşılamadı). On dokuz olgu günlük kullanım-sık değişim, pediyatrik olgu ise uzamış kullanım (6 gece) rejimi ile KL kullanılmaktaydı (iki olguda kullanım rejimine ilişkin veriye ulaşılamadı). Pediyatrik olgu haricindeki tüm olgularda KL kullanımı bilateral iken, üç olguda kozmetik (%13,6), diğer olgularda ise refraktif (12 olguda sferik KL, 7 olguda torik KL) amaçlı idi. Olguların ort. KL kullanım süresi  $49,3 \pm 36,1$  (1 – 144) ay, günlük kullanım süresi ise ort.  $12,3 \pm 3,5$  (7 – 24) saat idi. Olguların KL kullanımı ile ilişkili risk faktörleri ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontakt lens kullanımı ile ilişkili en sık risk faktörü KL ile uyuma ( $n=15$ , %68,1) olarak saptandı. Kontakt lensin değişim süresini geçirme ( $n=6$ , %27,2)

ve KL ile düş alma ( $n=5$ , %22,7) önde gelen diğer risk faktörleri idi (Tablo 1).

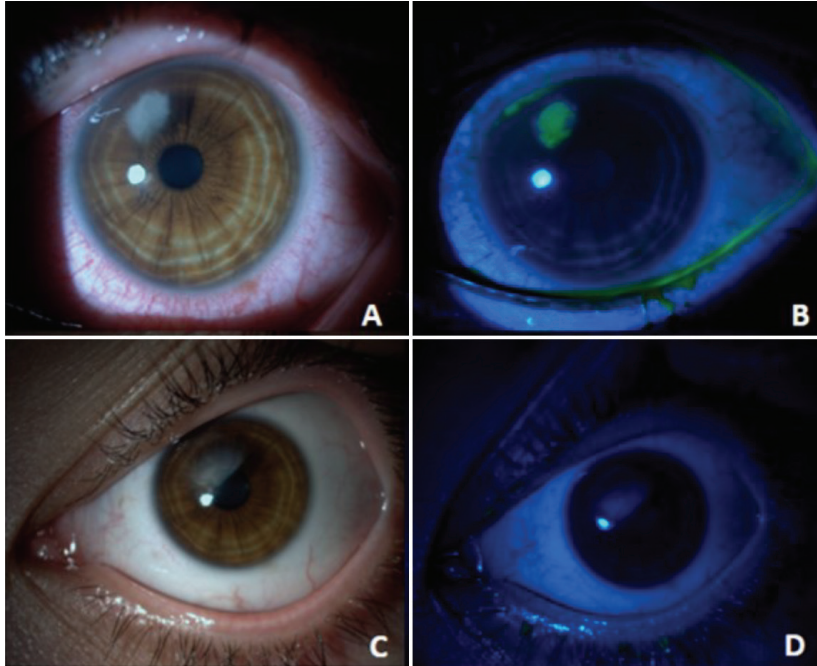
On beş olguda (%68,1) etken mikroorganizma saptanabildi. İnfiltratın ön stromada olduğu ve epitel defektinin bulunmadığı bir olguda *Akantomoeba* keratiti tanısı in vivo konfokal mikroskopi ile konulurken, diğer 14 olguda korneal örneklerin mikrobiyolojik incelenmesi ile etken patojenler tespit edildi (Tablo 2). Mikrobiyal inceleme için 5 olguda (%22,7) KL ilişkili materyale ulaşılabildi. Üç olguda KL kabından, ikisinde ise KL'den alınan örneklerde mikrobiyal inceleme ile etken saptanabildi (Tablo 2). Yedi olguda (%31,8) bakteriyel, 1 olguda (%4,5) fungal, 1 olguda (%4,5) paraziter, 6 olguda (%27,2) ise polimikrobiyal enfeksiyon (3 olguda bakteri-mantar [Resim 1A-C], 2 olguda bakteri-*Akantomoeba* [Resim 2A-D], bir olguda bakteri-mantar-*Akantomoeba* birlikteliği) tespit edildi (Tablo 2). Yaşları 14-42 yıl arası değişen 4 olgu (3 kadın, 1 erkek [olgu 2, 4, 12 ve 15; Tablo 2]) KL'yi optisyenden temin ettiğini ifade etmekteydi. Bu olgular kontakt lens kullanımı ilişkili risk faktörleri (Tablo 1) açısından irdelendiğinde olguların birinde 1, ikisinde 2, bir olguda ise 4 farklı risk faktörünün mevcut olduğu

**Tablo 1. Kontakt lens kullanımı ilişkili risk faktörleri ve klinik özellikler**

	Ort. ± SS (min – maks.)
<b>Risk faktörleri (n, %)</b>	
KL ile uyuma†	15 (%68,1)
KL'nin değişim süresini geçirme	6 (%27,2)
KL ile düş alma	5 (%22,7)
Sigara kullanımı	4 (%18,1)
KL ile yüzme	3 (%13,6)
KL ve KL kabını musluk suyu ile yıkama	3 (%13,6)
KL solüsyonunu günlük değiştirmeme	3 (%13,6)
Diabetes mellitus	1 (%4,5)
<b>Semptom süresi (gün)</b>	13,0 ± 21,3 (1- 90)
<b>Tedavi öncesi EİDGK<sup>‡</sup> (logMAR)</b>	0,9 ± 1,1 (0-3,1)
<b>İnfiltrat lokalizasyonu (n, %)</b>	
Merkezi	8 (%36,3)
Parasantral	7 (%31,8)
Periferik	7 (%31,8)
<b>Lezyonun Derinliği (n, %)</b>	
Derin	6 (%27,2)
Yüzeyel	16 (%72,7)
<b>Hipopiyon varlığı (n, %)</b>	4 (%18,1)
<b>Lezyon büyüklüğü (mm<sup>2</sup>)</b>	9,11 ± 15,4 (0,2 – 53,2)
<b>İyileşmeye kadar geçen süre (gün)</b>	14,3 ± 7,5 (5 - 60)
<b>Ortalama takip süresi (ay)</b>	13,0 ± 18,3 (0,5 – 60)
<b>Tedavi sonrası EİDGK<sup>‡</sup> (logMAR)</b>	0,59 ± 1,1 (0-3,1)
KL: Kontakt lens; EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği	
†Uzamış kullanım rejimi önerilen pediyatrik olguda değerlendirilmeye alınmadı.	
‡Pediyatrik olguda ölçülemedi.	



**Resim 1.** İki yıldır kozmetik kontakt lens kullanan 14 yaşındaki bayan hasta, 2 gündür sol gözünde beyazlık fark etmesi, görme kaybı ve ağrı şikayetiyle başvurdu. Olgunun görmesi ışık hissi seviyesinde idi. A. Olgunun ilk başvuru fotoğrafında 6,8 x 6,4 mm boyutlarında, tüysü kenarlı merkezi korneal infiltrat ve alta hipopiyon izleniyor. B. İlk başvuru; kobalt mavisi ışık altında infiltrat üzerinin floresein ile boyandığı görülüyor. Olgunun korneal kazıntı kültüründe *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter haemolyticus* ve *non-albicans Candida* üremesi olurken, lensten alınan örneklerde ek olarak *Shewanella putrefaciens* üremesi saptandı. C. Tedavi sonrası 6. ayda infiltratın skar bırakarak iyileştiği izleniyor. Görme keskinliği 4 metreden parmak sayma seviyeye çıkan hastaya keratoplasti planlandı.



**Resim 2.** Dört aydır refraktif amaçla yumuşak silikon hidrojel sferik kontakt lens kullanım öyküsü olan 20 yaşındaki erkek hastanın, sol gözünde 2 gün önce başlayan batma şikayeti mevcuttu. Olgunun KL ve lens kabını musluk suyu ile yıkadığı öğrenildi. A. Olgunun ilk başvuru fotoğrafında sol gözde üst temporal alanda parasantral yerleşimli 2,3 x 2,7 mm boyutlarında korneal infiltrat izleniyor. B. İlk başvuru; kobalt mavisi ışık altında infiltrat üzerinin floresein ile boyandığı görülüyor. Olgunun korneal kazıntı kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olurken, KL kabından alınan örneklerde *Akantomoeba* saptandı. C. Tedavi sonrası 3. ay; infiltratın skar bırakarak iyileştiği izleniyor. D. İnfiltrat üzerindeki epitel defektinin kapandığı ve floresein ile boyanmadığı görülüyor.

görüldü. Bu olguların birinde bakteriyel, birinde paraziter etioloji saptanırken, diğer 2 olguda polimikrobiyal etioloji (her 2 olguda da bakteri-mantar birlikteliği) mevcut idi (Tablo 2).

Olgularımızda bakteriyel ve fungal etkenlerin tümü kültür incelemesi ile gösterildi. Fungal enfeksiyonların ikisinde sitolojik inceleme de tanıyı desteklemekteydi. Konfokal mikroskopi ile tanı konan olgu dışındaki tüm olgularda *Akantomoeba* tanısı PCR inceleme ile konuldu. Bakteriyel etkenlerin büyük çoğunluğunu gram negatif patojenler (18/23, %78,2) oluşturmaktaydı. En sık izole edilen bakteri *Pseudomonas aeruginosa* (8/23, %34,7) idi. İzole edilen bakteriyel etkenlerin

ampirik tedavide sıklıkla tercih edilen antibiyotiklere karşı duyarlılık paternleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Bakteriyel etkenlerin, vankomisin-amikasin kombinasyonuna %84,2, vankomisin-seftazidim kombinasyonuna %95, moksifloksasine ise %94,7 oranında hassas olduğu saptandı (Tablo 3).

On üç (%59) olguya sadece topikal antimikrobiyal tedavi uygulandı (Tablo 2). Gereç ve yöntem kısmında belirtilen genel prensiplere ek olarak bazı olgularda (olgu 2, 4 ve 7) uygulanan topikal tedaviler tıbbi öykü ve klinik bulgulara göre şekillendirildi (Tablo 2). Fungal patojen saptanan olgulara topikal antifungal tedaviye ek olarak klinik bulgulara göre intrastromal antifungal enjeksiyonu (olguların üçüne), sistemik

Tablo 2. Etkenin saptanabildiği olguların kültür sonuçları ve uygulanan tedaviler									
Olgu	Yaş	Göz	Cinsiyet	Korneal Kazıntı	Kontakt Lens	Lens Kabı	Lens Solüsyonu	Topikal Tedavi	Ek Tedaviler
1	15	Sağ	Kadın	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	<i>Candida non-albicans</i>	Üreme görülmedi	F. Seflazidim F. Vorikonazol	İntrastromal vorikonazol
2	18	Sağ	Kadın	<i>Serratia marcescens</i> Maya mantarı	<i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	Üreme görülmedi	Moksifloksasin F. Amfoterisin B Klorheksidin <sup>§</sup>	Yok
3	24	Sağ	Kadın	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	-	Moksifloksasin	Yok
4	22	Sağ	Erkek	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	Moksifloksasin Klorheksidin&	Yok
5	34	Sol	Kadın	<i>Streptococcus viridans</i> grup	-	-	-	F. Vankomisin F. Amikasin	Yok
6	19	Sağ	Kadın	<i>Alcaligenes faecalis</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	F. Amikasin Moksifloksasin	Yok
7	51	Sol	Kadın	<i>Aspergillus flavus</i>	-	-	-	F. Vorikonazol F. Amfoterisin B Klorheksidin <sup>§</sup> Moksifloksasin <sup>¶</sup>	Oral vorikonazol İntrastromal vorikonazol PK
8	20	Sol	Erkek	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Üreme görülmedi	<i>Acanthamoeba</i> <sup>†</sup>	Üreme görülmedi	F. Piperasilin-Tazobaktam F. Gentamisin Klorheksidin Moksifloksasin	Yok
9	23	Sol	Kadın	<i>Trichosporon mucoides</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Acanthamoeba</i> <sup>†</sup> <i>Aspergillus flavus</i>	-	-	-	F. Amfoterisin B F. Kasprofungin Klorheksidin	Oral ketokonazol İntrastromal vorikonazol KÇB
10	33	Sol	Kadın	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Delftia acidovorans</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	-	-	-	F. Seflazidim Moksifloksasin	Yok
11	21	Sol	Kadın	<i>Micrococcus species</i> <i>Acanthamoeba</i> <sup>†</sup>	-	-	-	F. Polimiksin B+ Trimetoprim Klorheksidin	Yok
12	14	Sol	Kadın	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida non albicans</i> <i>Acinetobacter haemolyticus</i>	<i>Acinetobacter haemolyticus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Shewanella putrefaciens</i>	-	-	F. Amikasin F. Amfoterisin B Moksifloksasin	AMT
13	1,5	Sol	Erkek	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>	Üreme görülmedi	F. Gentamisin Moksifloksasin	Yok

Tablo 2. Devamı									
Olgu	Yaş	Göz	Cinsiyet	Korneal Kazıntı	Kontakt Lens	Lens Kabı	Lens Solüsyonu	Topikal Tedavi	Ek Tedaviler
14	30	Sağ	Erkek	Pseudomonas aeruginosa Serratia marcescens Stenotrophomonas maltophilia	-	-	-	F. Amikasin Moksifloksasin	Yok
15	42	Sol	Kadın	Acanthamoeba <sup>‡</sup>	-	-	-	Klorheksidin Dibromopropamide	Yok

F: Fortifiye, PK: Penetrant keratoplasti, KÇB: Korneal çapraz bağlama, AMT: Amniyon membran transplantasyonu  
<sup>†</sup>Tanı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile konulmuştur.  
<sup>‡</sup>Tanı konfokal mikroskopi ile konulmuştur.  
<sup>§</sup>Tıbbi öykü ve klinik bulgulara göre Akantomoeba keratiti şüphesi nedeniyle klorheksidin tedavisi başlanmıştır. Fungal etken saptandıktan sonra klorheksidin antifungal etkinliği göz önünde bulundurularak, antifungal ilaçlara ek olarak klorheksidin tedavisine de devam edilmiştir.  
<sup>¶</sup>Tıbbi öykü ve atipik klinik görünüm nedeniyle olası Akantomoeba keratitine yönelik klorheksidin tedavisi uygulanmıştır.  
<sup>‡</sup>İnfiltratın büyük ve derin olması nedeniyle polimikrobiyal etioloji dışlanamamış, topikal antibiyotik tedavisine devam edilmiştir.

Tablo 3. İzole edilen bakterilerin ampirik tedavide sıklıkla tercih edilen antibiyotiklere karşı duyarlılık paternleri					
Olgular	Etken	Direnc (MİK-3/zone mm)			
		Vankomisin	Amikasin	Seftazidim	Moksifloksasin
Olgu 1	Pseudomonas aeruginosa	-	H (<= 2)	H (2)	H (<= 0,25)
Olgu 2	Serratia marcescens	-	H (<= 2)	H (<= 0,12)	H (<= 0,25)
Olgu 3	Pseudomonas aeruginosa	-	H (<= 2)	H (2)	H (<= 0,25)
	Klebsiella oxytoca	-	H (<= 2)	H (<= 0,12)	H (<= 0,25)
Olgu 4	Staphylococcus epidermidis	-	-	-	H <sup>†</sup>
Olgu 5	Streptococcus viridans grup	H (0,5)	-	-	-
Olgu 6	Alcaligenes faecalis	-	-	H (2)	H (1)
	Klebsiella oxytoca	-	H (<= 2)	-	H (<= 0,25)
	Pseudomonas aeruginosa	-	H (<= 2)	H (2)	-
Olgu 8	Pseudomonas aeruginosa	-	D (16)	OH (16)	D (>=4)
Olgu 9	Staphylococcus epidermidis	H (1)	-	-	H (<= 0,25)
Olgu 10	Pseudomonas aeruginosa	-	-	H (2)	H (<= 0,25)
	Delftia acidovorans	-	D (>=64)	H (2)	OH (1)
	Achromobacter xylosoxidans	-	D (>=64)	H (2)	OH (1)
Olgu 11	Micrococcus species	H <sup>†</sup>	-	-	H <sup>†</sup>
Olgu 12	Pseudomonas aeruginosa	-	H (<= 2)	H (4)	H (<= 0,25)
	Acinetobacter haemolyticus	-	H (<= 2)	H (4)	H (<= 0,25)
Olgu 13	Pseudomonas aeruginosa	-	-	H (2)	-
	Staphylococcus epidermidis	H (1)	-	-	H (<=0,5)
	Serratia marcescens	-	OH (2)	H (0,25)	H (<= 0,25)
Olgu 14	Pseudomonas aeruginosa	-	H (<= 2)	H (2)	H (<= 0,25)
	Serratia marcescens	-	H (<= 2)	H (0,25)	H (<= 0,25)
	Stenotrophomonas maltophilia	-	-	-	-

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon, H: Hassas, OH: Orta hassas, D: Dirençli  
<sup>†</sup>MİK değerinin belirlenmediği olgular

antifungal tedavi (olguların ikisine) ve korneal çapraz bağlama tedavisi (1 olguya) uygulandı (Tablo 2). Bu tedaviler sonrası ort. takip süresi  $13 \pm 18,3$  ay olan 17 olguda (17/19, %89,5) infiltrat tamamen kayboldu ve klinik iyileşme sağlandı. *Aspergillus flavus* saptanan bir olguya AMT ve sonrasında tektonik PK uygulanırken, mikrobiyal incelemeler ile etken patojenin saptanmadığı bir olguya da tektonik PK uygulandı (toplamda PK uygulanan 2 olgu; 2/19-%10,5). Üç olgu ise tedavi süreci devam ederken klinik takipten ayrıldı. Olguların 19'u hastaneye yatırılarak tedavi edilirken, 3 olgunun tedavisi poliklinik takipleri ile gerçekleştirildi. On dokuz olgunun hastanede yatış süresi ortalama  $7,9 \pm 7,5$  (3 - 30) gün idi ve ilk başvurudaki görme keskinliği ile hastanede yatış süresi arasında ters yönlü bir ilişki bulundu ( $p=0,014$ ). İlk başvuru esnasında kaydedilen diğer demografik ve klinik parametreler ile tedavi sonucuna ilişkin parametreler (hastanede kalış süresi, korneal epitelizasyon süresi, tedavi ile görme artışı) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (tümü için  $p>0,05$ ).

İlk başvuru anında görme seviyesi 4 olguda el hareketleri seviyesinde, 4 olguda 1 metreden parmak sayma (mps) – 5 mps aralığında, 6 olguda 0,1-0,5 aralığında iken, 7 olguda tam görme seviyesindeydi (pediyatrik olguda görme keskinliği ölçülemedi). Bu 7 olgunun görme seviyeleri tedavi sonrasında da korunurken, diğer 14 olgunun 10'unda (%71,4) tedavi ile 1 sıra ve üzerinde görme artışı elde edildi. Üç olguda (%21,4) tedavi sonrası görme keskinliği değişmezken, 1 olguda (%7,1) görme seviyesi azaldı. Ortalama görme keskinliği tedavi öncesi  $0,9 \pm 1,1$  (0-3,1) logMAR iken tedavi sonrası  $0,59 \pm 1,1$  (0-3,1) logMAR seviyesine yükseldi ( $p=0,006$ ). On beş olguda (15/21, %71,4, [bir çocuk olguda GK ölçülemedi]) tedavi sonrası GK 0,2 logMAR ve üzeri değerlere ulaştı.

## Tartışma

KL kullanımı MK gelişimi için bilinen risk faktörlerinden biridir.<sup>10</sup> Uzun süreli tedavilere gereksinim duyulabilen bu enfeksiyonların sıklığı, KL kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte artış göstermektedir.<sup>6,11</sup> Bir KL kullanıcındaki keratitin mikrobiyal bir enfeksiyona ikincil olup olmadığının saptanması takip ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Esas olarak MK, klinik bir tanıdır ve mikrobiyal incelemeler ile etkenin gösterilememesi, enfeksiyöz etiyojyiy dışlamamaktadır.<sup>4</sup> Ancak klinik tanının desteklenmesi ve antimikrobiyal tedavinin şekillendirilmesi açısından sorumlu patojenin ortaya konması gerekmektedir.<sup>12</sup> Literatürde etkenin mikrobiyolojik testlerle belirlenme oranı %50-80 aralığında bildirilmiştir.<sup>3</sup> Çalışmamızda bu oran %68,1 olup, literatürde bildirilen aralık içerisindeydi.

KL ilişkili MK'de alınan korneal örneklerin yanı sıra KL'nin kendisi, kabı ve solüsyonundan alınan örneklerin de mikrobiyal incelemesi yapılmalıdır. Kontakt lens ilişkili materyallerden alınan örneklerin korneal kazıntı sırasında kullanılan topikal anestetiklerden ve örnek alım hatalarından etkilenme gibi avantajları vardır.<sup>6</sup> Her ne kadar lens kaplarının bakteriyel kontaminasyon oranının asemptomatik kullanıcılarda da

yüksek olduğunun bilinmesi, keratit etkenine yönelik yapılan incelemelerde "yanlış pozitiflik" riskini akla getirirse de bu örneklemeler önemini korumaktadır.<sup>4,13</sup> Çalışmamızda mikrobiyal inceleme için sadece 5 olguda (%22,7) KL ilişkili materyale ulaşılabildi. Ülkemizde yapılan ve KL ilişkili MK olgularının irdelendiği başka bir çalışmada da KL kabı ve solüsyonuna olguların sadece %19'unda ulaşılabildiği ifade edilmiştir.<sup>3</sup> Bildirilen bu sonuçlar, ülkemizdeki KL kullanıcılarına bu konudaki bilgilendirmenin yeterince yapılmadığını düşündürmektedir. Kontakt lens kullanıcılarının, bir semptom nedeniyle hekime başvururken KL ilişkili materyallerini de yanlarında getirmeleri konusunda bilgilendirilmesi bu açıdan oldukça önemlidir.

Chaudhry ve ark.<sup>2</sup> 43 KL ilişkili MK olgusunu irdeledikleri çalışmada, olguların %88,3'ünün kadın olduğunu ve bu olguların büyük kısmının (%61,5) kozmetik KL kullandığını bildirmişlerdir. KL ilişkili MK olgularında kadın oranının yüksekliği farklı çalışmalarda da bildirilmiştir.<sup>3,14</sup> Chaudhry ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak çalışmamızda kozmetik KL kullanım oranı oldukça düşüktü ancak olgular içinde kadınların oranı oldukça yüksekti (16/22, %72,7). Ayrıca kadın olguların büyük kısmı (13/16, %81,2) 35 yaş altı kullanıcılar idi. Bu veriler, kadın cinsiyetin KL ilişkili MK için bir risk faktörü olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Aksine literatürde erkek cinsiyetin bu enfeksiyonlar için bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>11,15</sup> KL ilişkili MK olgularındaki kadın oranının yüksekliği, toplumumuzda KL kullanımının kadınlarda daha yaygın olmasına bağlı olabilir.

Mevsimsel özellikler ile KL ilişkili MK arasındaki ilişki bilinmektedir.<sup>16</sup> Green ve ark.<sup>17</sup>, 16 yıllık dönemdeki KL'ye bağlı MK olgularını irdeledikleri çalışmada olguların %62,3'ünün aralık ve nisan ayları arasında başvurduğunu bildirmişlerdir. Hoddenbach ve ark.<sup>4</sup> ise kendi serilerinde en çok olgunun yaz aylarında görüldüğünü bildirmişlerdir. Yazarlar, sıcak ve nemli ortamın enfeksiyon için zemin hazırladığını belirtmişler, bunun yanı sıra yaz aylarında daha sık yüzülmesini ve artan seyahatler sırasında KL ile uyuma riskinin artmasını olası nedenler olarak öne sürmüşlerdir.<sup>4</sup> Çalışmamızda ise olguların büyük kısmı sonbahar ve kış aylarında başvurmuş idi. Olgularımızdaki bu mevsimsel dağılım, Morgan ve ark.'nın<sup>18</sup> bildirdiği, KL kullanıcılarında korneal infiltratif olay gelişim riskinin kış aylarında yaz aylarına göre 2-4 kat fazla olduğu sonucuna paralellik göstermekteydi. Morgan ve ark., çalışmalarındaki bu sonucu, hastaların sistemik sağlık durumlarındaki mevsimsel değişikliklerle açıklamış ve sistemik sağlık problemi olmayan hastalarda korneal infiltratif olayların daha az görülüyor olmasının kendi sonuçlarını desteklediğini ifade etmişlerdir.

KL ilişkili MK için pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Uygunsuz KL kullanımı, bakımı ve temizliği, gece aşırı kullanım rejimleri / programları, yeni bir KL kullanıcısı olmak, sigara kullanımı ve DM bu faktörlerden önde gelenlerdir.<sup>1,2,10,19</sup> Çalışmamızda 4 olguda sigara kullanımı mevcutken, DM sadece 1 olguda bulunmaktaydı ve olguların hiçbirinde kronik oküler yüzey hastalığı saptanmadı. Ayrıca KL kullanımı sadece pediyatrik olguda gece aşırı kullanım rejimi şeklinde önerilmiş

idi. Bununla birlikte, KL kullanımı ve bakımına ilişkin hatalar olgularımızın büyük kısmında saptandı. On beş olguda (%68,1) not edilen KL ile uyuma öyküsü en sık saptanan risk faktörü idi. Benzer şekilde Palamar ve ark.<sup>6</sup> da KL ilişkili MK olgularında, geceleri KL ile uyumayı %63,6, KL ile havuza ve denize girmeyi ise %27,2 oranında bildirmişlerdir. KL kullanıcılarının lens kullanımı ve bakımı konusunda yeterince bilgilendirilmesinin, KL ilişkili enfeksiyonları önlemedeki önemi farklı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>20,21</sup> Ülkemizden bildirilen ve bu anlamda literatürü destekleyen yukarıda bahsedilen sonuçlar, bu konuda gösterilmesi gereken özenin, ülkemiz için de önemini fazlasıyla koruduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, literatürle benzer şekilde, izole edilen bakteriyel etkenler içerisinde gram negatif patojenler (%78,2) çoğunluğu oluşturmaktaydı.<sup>3,5,10</sup> *Pseudomonas aeruginosa* pek çok çalışmada KL ilişkili MK olgularında en sık izole edilen etken olarak bildirilmiştir<sup>10,11,22</sup> ve çalışmamızda da en sık saptanan etken idi (n=8). Bu patojen, gözyaşı ve kornea epitelinin antimikrobiyal savunma mekanizmalarına karşı dayanıklılığı arttıran bir biyofilm tabakası oluşturarak KL yüzeyine tutunur.<sup>1</sup> KL'nin altında azalan gözyaşı değişim hızı ve patojenin sahip olduğu ek virülans faktörleri de (ör: adezinler, çeşitli toksinler vb.) korneal enfeksiyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır.<sup>1</sup> Mikrobiyal keratit olgularında ampirik tedavide güçlendirilmiş vankomisin-amikasin kombinasyonu önde gelen seçeneklerden biridir.<sup>23,24</sup> KL ilişkili MK olgularında gram negatif patojenlere yönelik tercih edilebilecek seçeneklerden biri de, *Pseudomonas* en sık saptanan etkenlerden olması nedeniyle seftazidimidir.<sup>6</sup> Klinik bulguların daha hafif olduğu olgularda ampirik tedavide moksifloksasin monoterapisi de tercih edilebilir.<sup>24,25</sup> Olgularımızda saptanan bakteriyel etkenlerin antibiyotik duyarlılık testleri incelendiğinde yukarıda bahsi geçen antibiyotik seçeneklerinin tümünün etken mikroorganizmaları büyük oranda kapsadığı görüldü. Etken patojenlerin, vankomisin-amikasin kombinasyonuna %84,2, vankomisin-seftazidim kombinasyonuna %95, moksifloksasine ise %94,7 oranında hassas olduğu saptandı (Tablo 3). Bu sonuç klasik yaklaşımda tercih edilen ampirik antibiyotik seçeneklerinin geçerliliğini destekler niteliktedir.

KL ilişkili MK olgularında agresif medikal tedaviye rağmen enfeksiyon progresyon gösterebilmekte ve keratoplasti ihtiyacı ortaya çıkabilmektedir.<sup>5</sup> Literatürde bu olgularda keratoplasti ihtiyacı %5-20 aralığında bildirilmiştir.<sup>4,5,14</sup> Çalışmamızda 17 olguda medikal tedavi ile iyileşme sağlanırken 2 olguya (%10,5) tektonik amaçlı keratoplasti uygulandı ve anatomik başarı açısından literatürde bildirilen aralık içerisinde bir sonuç elde edildi. Olgularımızda ilk başvurudaki görme keskinliği ortalaması 0,9 LogMAR olarak bulundu ve literatürdeki ortalamalar ile benzerdi (0,5 – 2 LogMAR aralığı<sup>3,5,6,10,26</sup>). Sharma ve ark.<sup>26</sup>, serimize kıyasla daha düşük GK ile başvuran yumuşak KL kullanımı ilişkili MK olgularında sonuç GK'nin 0,2 logMAR ve üzerinde (ilgili çalışmada  $\geq 20/30$ ) olduğu olguların oranını %53,3 olarak bildirmişlerdir. Yu ve ark.<sup>10</sup> ise KL ilişkili MK ile 2004 ve 2005 yıllarında başvuran, bakteriyel etiyojoloji

sahip ve tedavi öncesi GK açısından serimize benzer bir hasta grubunda, tedavi sonrası görme keskinliğinin 0,2 logMAR ve üzerinde olguların oranını %57 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda 15 olguda (15/21, %71,4, [bir çocuk olguda GK ölçülemedi]) tedavi sonrası GK 0,2 logMAR ve üzeri değerlere ulaştı. Serimizdeki bu görsel sonuçlar, ilk başvurudaki GK'leri ile birlikte değerlendirildiğinde oldukça tatmin edici idi.

Kliniğimiz 3. basamak bir referans merkezidir ve pek çok hastaya kliniğimize refere edilmeden önce çeşitli antimikrobiyal tedaviler başlanmış idi. Bu nedenle çalışmamızın genel bir KL ilişkili MK olgu profilinden çok, tedaviye görece dirençli olguların sonuçlarını ortaya koyduğu düşünülebilir. Retrospektif dizaynı çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak sayılabilir.

KL ilişkili MK'ler kalıcı görme kaybı ile sonuçlanabilen ciddi enfeksiyonlardır. Olguların büyük bölümünde KL kullanımı ve/veya temizliğine ilişkin hatalar kolaylaştırıcı bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. KL kullanıcılarının KL kullanımı ve temizliğine yönelik detaylı olarak bilgilendirilmeleri bu hataların ve dolayısıyla enfeksiyonların sıklığını azaltabilir. Ayrıca KL kullanıcıları oküler bir semptom varlığında hekime başvururken KL ilişkili materyalleri beraberlerinde getirmeleri konusunda da bilgilendirilmelidir. Başta *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere gram negatif bakteriler bu enfeksiyonlarda en sık rol oynayan patojenlerdir. Ampirik tedavide tercih edilmesi gereken güncel antibiyotik seçeneklerinin olası patojenler üzerine etkinlikleri büyük oranda devam etmektedir. Detaylı tanısal incelemeler ve doğru tedavi yaklaşımları ile olguların büyük kısmında başarılı görsel sonuçlar elde edilebilmektedir.

\*Etik kurul onayı: Toplantı sayısı ve tarihi 108/12.02.2021, karar numarası 19.

*In vivo konfokal mikroskopi için kendisine yönlendirdiğimiz bir olgudaki katkısı nedeniyle xxx Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. B.B' ye teşekkürlerimizi sunarız.*

Bu çalışmadaki olgulardan; üç polimikrobiyal keratit olgusu (*Harbiyeli II, Oruz O, Erdem E, Cam B, Demirkazık M, Acikalin A, Kibar F, Ilkit M, Yarkin F, Yagmur M. Clinical aspects and prognosis of polymicrobial keratitis caused by different microbial combinations: a retrospective comparative case study. Int Ophthalmol. 2021 Jul 18. doi: 10.1007/s10792-021-01955-2.*), bir fungal keratit olgusu (*Mantar Keratiti Olgularında Etkenler ve Klinik Özellikler: 6 Yıllık Analiz, Harbiyeli ve ark., yayın için değerlendirilme sürecinde*) ve bir Akantomoeba keratiti olgusu (*Kontakt Lens İlişkili Ağrısız Akantomoeba Keratiti Olgusu, Görkemli ve ark., yayın için değerlendirilme sürecinde*) farklı çalışmalarda bildirilmiş, ancak KL ilişkili MK olgu profilinin bir bütün halinde sunulabilmesi amacıyla bu çalışmaya da dahil edilmiştir.

## Kaynaklar

- Zimmerman AB, Nixon AD, Rueff EM. Contact lens associated microbial keratitis: practical considerations for the optometrist. Clin Optom (Auckl). 2016;8:1-12.
- Chaudhry TA, Sarfraz S, Khan Q, Ahmad K. Contact lens-related visual loss-a case series from Karachi. J Pak Med Assoc. 2011;61:1246-1248.



3. Karaca I, Barut Selver O, Palamar M, Egrilmez S, Aydemir S, Yagci A. Contact Lens-Associated Microbial Keratitis in a Tertiary Eye Care Center in Turkey. *Eye Contact Lens*. 2020;46:110-115.
4. Hoddenbach JG, Boekhoorn SS, Wubbels R, Vreugdenhil W, Van Rooij J, Geerards AJ. Clinical presentation and morbidity of contact lens-associated microbial keratitis: a retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:299-306.
5. Saeed A, D'Arcy F, Stack J, Collum LM, Power W, Beatty S. Risk factors, microbiological findings, and clinical outcomes in cases of microbial keratitis admitted to a tertiary referral center in Ireland. *Cornea*. 2009;28:285-292.
6. Palamar M, Masaroğulları M, Eğrilmez S, Aydemir Ş, Yağcı A. Mikrobik Kontakt Lens Keratitlerinde Mikrobiyolojik İnceleme Sonuçlarımız. *Türk J Ophthalmol*. 2010;40:6.
7. Stapleton F, Edwards K, Keay L, Naduvilath T, Dart JK, Brian G, Holden B. Risk factors for moderate and severe microbial keratitis in daily wear contact lens users. *Ophthalmology*. 2012;119:1516-1521.
8. Harbiyeli II, Oruz O, Erdem E, Cam B, Demirkazık M, Acikalin A, Kibar F, Ilkit M, Yarkin F, Yagmur M. Clinical aspects and prognosis of polymicrobial keratitis caused by different microbial combinations: a retrospective comparative case study. *Int Ophthalmol*. 2021 Jul 18. doi: 10.1007/s10792-021-01955-2.
9. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
10. Yu DK, Ng AS, Lau WW, Wong CC, Chan CW. Recent pattern of contact lens-related keratitis in Hong Kong. *Eye Contact Lens*. 2007;33:284-287.
11. Poggio EC, Glynn RJ, Schein OD, Seddon JM, Shannon MJ, Scardino VA, Kenyon KR. The incidence of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. *N Engl J Med*. 1989;321:779-783.
12. Yalçın E, Karel F, Karaarslan A, Tekeli A. Kornea enfeksiyonlarının tanısında direkt yayma, kültür ve antibiyogramın önemi. *MN Oftalmoloji*. 1998;5:42-6.
13. Szczytko-Flynn LB, Pearlman E, Ghannoum M. Microbial contamination of contact lenses, lens care solutions, and their accessories: a literature review. *Eye Contact Lens*. 2010;36:116-129.
14. Verhelst D, Koppen C, Van Looveren J, Meheus A, Tassignon MJ; Belgian Keratitis Study Group. Contact lens-related corneal ulcers requiring hospitalization: a 7-year retrospective study in Belgium. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:522-526.
15. Stapleton F, Dart JK, Minassian D. Risk factors with contact lens related suppurative keratitis. *CLAO J*. 1993;19:204-210.
16. Stapleton F, Keay LJ, Sanfilippo PG, Katiyar S, Edwards KP, Naduvilath T. Relationship between climate, disease severity, and causative organism for contact lens-associated microbial keratitis in Australia. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:690-698.
17. Green M, Sara S, Hughes I, Apel A, Stapleton F. Trends in contact lens microbial keratitis 1999 to 2015: a retrospective clinical review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;47:726-732.
18. Morgan PB, Efron N, Brennan NA, Hill EA, Raynor MK, Tullo AB. Risk factors for the development of corneal infiltrative events associated with contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3136-3143.
19. Stapleton F, Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Dart JK, Brian G, Holden BA. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology*. 2008;115:1655-1662.
20. Hickson-Curran S, Chalmers RL, Riley C. Patient attitudes and behavior regarding hygiene and replacement of soft contact lenses and storage cases. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011;34:207-215.
21. McMonnies CW. Improving patient education and attitudes toward compliance with instructions for contact lens use. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011;34:241-248.
22. Lam DS, Houang E, Fan DSP, Lyon D, Seal D, Wong E. Incidence and risk factors for microbial keratitis in Hong Kong: comparison with Europe and North America. *Eye (Lond)*. 2002;16:608-618.
23. Chiang CC, Lin JM, Chen WL, Chiu YT, Tsai YY. Comparison of topical fixed-combination fortified vancomycin-amikacin (VA solution) to conventional separate therapy in the treatment of bacterial corneal ulcer. *Eye (Lond)*. 2009;23:294-298.
24. <https://todakademisi.com/rehberler/13/bakteriyel-keratitler-tani-ve-tedavi-rehberi>. Erişim tarihi: 10.1.2021.
25. Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the Management of Infectious Keratitis. *Ophthalmology*. 2017;124:1678-1689.
26. Sharma S, Gopalakrishnan S, Aasuri MK, Garg P, Rao GN. Trends in contact lens-associated microbial keratitis in Southern India. *Ophthalmology*. 2003;110:138-143.