

Mantar Keratitinde Klinik ve Mikolojik Özellikler: Retrospektif Tek Merkezli Araştırma (2012-2018)

Clinical and Mycological Features in Fungal Keratitis: Retrospective Single Center Study (2012-2018)

İbrahim İnan Harbiyeli*, Elif Erdem*, Nuhkan Görkemli*, Astan İbayev*, Hazal Kandemir**,
Arbil Açıkalın***, Macit Ilkit**, Meltem Yağmur*

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

***Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada kliniğimize başvuran mantar keratiti olgularının demografik, etyolojik, klinik ve mikolojik özelliklerinin ortaya konulması ve tedavi sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

Metod: Ekim 2012-Ekim 2018 tarihleri arasında mantar keratiti tanılı olguların tıbbi kayıtları incelendi. Mantar keratiti tanısı tüm olgularda mikolojik ve/veya sitolojik olarak doğrulandı. Tıbbi tedavi ve minör cerrahi girişimler ile infiltratın tam olarak kaybolması ve epitelizeasyonun tamamlanması tedaviye yanıt alınması olarak kabul edildi. Tedaviye rağmen kötüleşen klinik tablo sebebiyle penetran keratoplasti (PK) ya da eviserasyon uygulanan olgular ise tedaviye yanıt vermeyen hastalar olarak sınıflandı ve tedaviye yanıt veren hastalar ile demografik, etyolojik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Altı yıllık dönem içerisinde mikrobiyal keratit tanısı konulan 559 hastanın 72'si (%12,8) mantar keratiti idi. Bu olgulardan polimikrobiyal etyoloji saptanmayan 38 olgu (38 göz) çalışma kapsamına alındı. Olguların yaş ortalaması 44.9±19,0 (2-80) yıl olarak bulundu ve erkek olgu sayısı daha fazla idi (14 kadın [%36,8], 24 erkek [%63,2]). Kırk yaş öncesi olgularda travma (%63,6) en sık predispozan faktör iken, kırk yaş sonrası oküler yüzey immünesini bozan patolojiler (%48,1) ilk sırayı almaktaydı. Küf mantarları 34 (%89,5) olguda saptanırken, 4 (%10,5) olguda ise maya mantarı belirlendi. Kültürde üreme saptanan 26 olgu içerisinde en sık saptanan patojen *Aspergillus* türleri (%42,3) idi. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda (14/38, %36,8) tedaviye yanıt alınan olgulara (19/38, %50) kıyasla başlangıç infiltrat boyutunun daha büyük olduğu görüldü ($p=0,049$). Ayrıca infiltratın parasantral yerleşimli olduğu olgularda tedaviye yanıt oranlarının diğer olgulara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,036$).

Sonuç: Mantar keratiti bölgemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Oküler travma, 40 yaş altı erkek hastalarda etyolojide önemli bir yer tutmaktadır. Altı yıllık dönemde, bölgemizdeki mantar keratitlerinin en önemli etkeninin küf mantarları, bunlar içerisinde de *Aspergillus* türleri olduğu görüldü. Büyük ve merkezi lezyonlarla başvuran olgularda agresif tedavi seçenekleri ön planda düşünülmeli ve bu olgular daha yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, küf mantarı, mantar keratiti, maya mantarı

Abstract

Objectives: To present the demographic, etiological, clinical and mycological characteristics and treatment results of the fungal keratitis cases admitted to our clinic.

Materials and Methods: Medical records of fungal keratitis patients between October 2012 and October 2018 were reviewed. The diagnosis of fungal keratitis was confirmed mycologically and/or cytologically. Complete heal of infiltrate and completion of epithelization with medical treatment and minor surgical interventions were accepted as response to treatment. Patients who underwent penetrating keratoplasty (PK) or evisceration due to worsening of clinical picture despite treatment were classified as non-responsive patients and compared with patients who responded to treatment in terms of demographic, etiological and clinical characteristics.

Results: Seventy-two (12.8%) of 559 patients diagnosed with microbial keratitis in a six-year period were fungal keratitis. Of these

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

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

Geliş Tarihi/Received: 13.03.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.05.2021

Cite this article as: Harbiyeli İİ, Erdem E, Görkemli N, İbayev A, Kandemir H, Açıkalın A, Ilkit M, Yağmur M. Clinical and Mycological Features in Fungal Keratitis: Retrospective Single Center Study (2012-2018).

cases, 38 cases (38 eyes) with no polymicrobial etiology were included in the study. Trauma (63.6%) was the most common predisposing factor in patients younger than 40 years old, whereas the pathologies that weaken ocular surface immunity (48.1%) were in the first order in cases older than 40 years. Filamentous fungi were detected in 34 (89.5%) cases, while yeast fungi were found in 4 (10.5%) cases. Among 26 cases with culture growth, the most common pathogen was *Aspergillus* species (42.3%). Infiltrate size before treatment was larger in non-responsive patients (14/38, 36.8%) compared to patients who responded to treatment (19/38, 50%) ($p = 0.049$). In addition, rates of treatment response were higher in cases in which the infiltrate was located paracentrally compared to other cases ($p = 0.036$).

Conclusion: In the six-year period, we observed that the most important agent in fungal keratitis was filamentous fungi, and among these are *Aspergillus* species. In cases presenting with large and central lesions, aggressive treatment options should be considered and these cases should be followed up more closely.

Keywords: *Aspergillus*, *Candida*, filamentous fungus, fungal keratitis, *Fusarium*, yeast fungus

Giriş

Tek taraflı körlüğün tüm dünyada önde gelen sebeplerinden biri enfeksiyöz keratitlerdir.¹ Enfeksiyöz keratitler içerisinde mantar keratitleri, bakteriyel keratitlerden daha nadir görülür, ancak görmeyi daha ciddi tehdit eden enfeksiyonlardır. Mantar keratitlerinde, klinik tanının deneyim gerektirmesi, sitolojik inceleme ve mantar kültürlerinin titiz ve görece uzun süreli bir çalışmaya ihtiyaç göstermesi başlıca tanısız zorluklar iken, antifungal ilaçların düşük korneal penetransı, genellikle fungistatik özellikte olmaları ve etken mantarların ilaç duyarlılığındaki çeşitlilikler tedavideki önemli güçlüklerdir.^{1,2} Bu güçlükler sebebiyle prognoz bakteriyel keratitlere kıyasla daha kötüdür ve kornea perforasyonu görülme sıklığı 5-6 kat daha fazladır.^{3,4} Bu sebeple, mantar keratitlerinde erken tanı ve etkin tedavi önemli ve gereklidir.¹

Mantar keratitlerinin görülme sıklığı, etken mikroorganizmalar ve ilişkili risk faktörleri coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir.² İnsidansın yüksek olduğu, etiyolojide sıklıkla travmanın rol aldığı tropikal ve subtropikal bölgelerde küf mantarları önde gelen etkenler iken, daha soğuk ve kuru iklimlerde etiyolojide genellikle oküler yüzeyin immünitesini bozan faktörler yer almaktadır ve maya mantarları etken olarak öne çıkmaktadır.^{2,5} Mantar keratiti epidemiyolojisindeki bölgesel farklılıklar ve bu enfeksiyonların tedavisindeki güçlükler, farklı coğrafik bölgelerdeki referans merkezlerinden bildirilen sonuçların önemini artırmaktadır.

Bu çalışmada, ülkemizin güneyindeki 3. basamak bir referans merkezine 6 yıllık zaman diliminde başvuran mantar keratiti olgularının demografik, etiyolojik, klinik ve mikolojik özelliklerinin ortaya konulması ve tedavi sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ekim 2012–Ekim 2018 tarihleri arasında Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı kornea biriminde mikrobiyal keratit tanısı konulan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Etken mantarların kültür ve/veya sitolojik inceleme ile gösterildiği olgulardan, tıbbi kayıtlarında eksik olmayanlar çalışmaya dahil edilirken başvuru anında endoftalmi varlığı dışlama kriteri olarak kabul edildi. Çalışma için Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay* alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Demografik ve etiyolojik özellikler,

semptom süresi, risk faktörleri, eşlik eden sistemik hastalıklar, etken mikroorganizmalar ve tanı yöntemleri, tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ilk başvuru esnasındaki infiltrat özellikleri ve hipopiyon varlığı, uygulanan tedaviler ve tedavi sonuçları kaydedildi. İnfiltrat lokalizasyonu santral, parasantral ve periferik olmak üzere 3 bölge şeklinde kaydedildi.⁶ İnfiltrat derinliği biyomikroskopik olarak değerlendirildi ve yüzeyel (korneal kalınlığın 2/3'ünden az) ya da derin (korneal kalınlığın 2/3'ünden fazla) olarak sınıflandırıldı.⁶

Sitolojik ve Mikolojik İnceleme

Topikal anestezi altında tüm infiltratların taban ve kenarlarından kazıntı örnekleri alındı. Klinik örnekler doğrudan mikroskopi ile .. Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Papanicolaou ve periyodik asit-Schiff boyaları kullanılarak örneklerde epitel hücreleri ile ilişkili mantar hiflerinin varlığı araştırıldı. Sıvı beyin-kalp infüzyon (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) taşıma besiyerinde Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikoloji Bilim Dalı'na iletilen örnekler uygun kültür ortamlarına (kanlı agar [bioMérieux], Sabouraud-glikoz agar [Merck, Darmstadt, Almanya], patates dekstroz agar [Merck] ve beyin-kalp infüzyon agar [bioMérieux]) "C" şeklinde inoküle edildi. Plaklar 28 °C ve 37 °C'de inkübe edilerek üreme açısından incelendi.

Kültürde üreyen mantarların moleküler tanısı Westerdijk Fungal Biodiversity Institute Utrecht, Hollanda'da gerçekleştirildi. *Aspergillus* türleri rDNA internal transcribed spacer (ITS) ve partial calmodulin, *Fusarium* türleri ise partial elongation factor 1-alpha (tef1-alpha) gen bölgelerini hedef alan primerler kullanılarak tanımlandı.^{7,8} Tüm izolatlar Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS; Utrecht, Hollanda) ya da Macit İkit Working Collection (MI; Adana, Türkiye) kayıt numaraları ile saklandı.

Tedavi

Tüm mikrobiyal keratit olgularında ilk tedavi ampirik olarak başlandı. Ampirik topikal tedavide klinik bulguların ciddiyetine göre fortifiye vankomisin (50 mg/ml [Kocak; İstanbul, Türkiye]) / amikasin (50 mg/ml, [Osel; İstanbul, Türkiye]) kombinasyonu ya da moksifloksasin (%0,5, [Vigamox, Alcon; Fort Worth, ABD]) başlandı. Tıbbi öykü ve klinik bulgulara göre mantar keratiti şüphesinin kuvvetli olduğu olgularda topikal fortifiye vorikonazol (10 mg/mL, [Vfend; Pfizer, New York, ABD]) tedavisi laboratuvar sonuçları beklenmeden ampirik tedaviye eklendi. Daha sonraki tedavi protokolü klinik yanıt ve mikrobiyolojik inceleme sonuçlarına göre düzenlendi.

Sitolojik inceleme ve/veya kültürde etken mantarın saptandığı hastalarda, eğer ampirik olarak başlanmamışsa, tedaviye topikal antifungal (fortifiye vorikonazol 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. Kültürde üreme saptanan hastalarda, saptanan mikroorganizmanın türüne göre antifungal tedavi değiştirildi. Başlanan antifungal tedaviye yanıt alınmaması durumunda, *Fusarium* olgularında topikal posakonazol ([10 mg/0.1 ml] [Noxafil, Schering Plough, New Jersey, ABD]) maya enfeksiyonu varlığında ise kaspofungin ([10 mg/mL] [Candidas, Merck Sharp Dohme, New Jersey, ABD]) tedaviye ilave edildi. Etkene göre seçilen antifungal ilaçların sistemik uygulamaları, intrastromal ve/veya intrakameral vorikonazol ya da amfoterisin B tedavileri ve korneal çapraz bağlama (KÇB) tedavisi klinik bulguların ciddiyetine ve tedaviye alınan yanıtla göre gerek görülen hastalarda uygulandı. Tüm olgularda tedavi sıklığı ve süresi, takipler içerisindeki klinik yanıtla göre belirlendi. Tıbbi tedavinin yetersiz olduğu olgularda çeşitli cerrahi tedaviler (amniyon membran transplantasyonu [AMT], korneal yama greft, penetran keratoplasti [PK], eviserasyon) uygulandı.

Tıbbi tedavi ve minör cerrahi girişimler (AMT, korneal yama greft) sonrası infiltratın tam olarak kaybolması ve epitelizeasyonun tamamlanması “tedaviye yanıt alınması” olarak kabul edildi. İyileşme sonrası klinik takipten çıkan (iyileşme sonrası takip süresi <2 hafta) ya da son muayenesinde iyileşmenin tamamlanmadığı olgular “klinik takip süresi yetersiz” olgular olarak değerlendirildi. Tüm tedavilere rağmen enfeksiyonun ilerleyişinin durdurulamadığı, PK ya da eviserasyon uygulanan olgular ise “tedaviye yanıt vermeyen” hastalar olarak sınıflandı. Klinik takip süresi ve tedavi sonrası bulguları “tedaviye yanıt alınması” kriterlerini karşılayabilen olgular ile “tedaviye yanıt vermeyen” hastalar demografik, etiyolojik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı. Diğer yandan tedavi sonrası, Snellen eşelinde başlangıçtaki görme keskinliğine göre bir sıra veya daha fazla artış “tedavi ile görme artışı” olarak kabul edildi. “Tedaviye yanıt alınan” olgular içerisinde “tedavi ile görme artışı” olan ve olmayan olgular karşılaştırıldı.

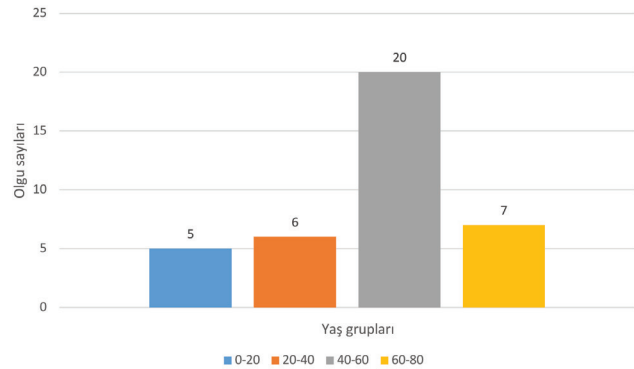
İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T test, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler de Mann Whitney U testi kullanıldı. Tedavi sonucunu etkileyen bağımsız risk faktörleri ise lojistik regresyon analizi kullanılarak belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

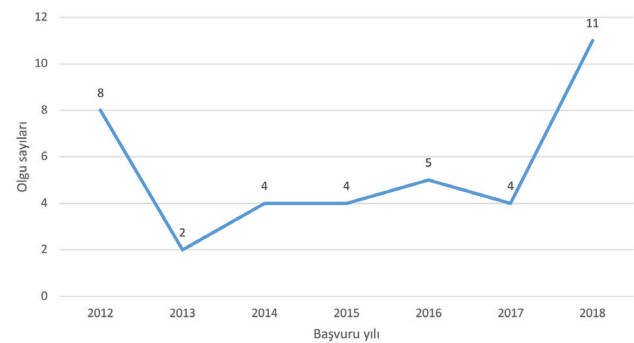
Bulgular

Altı yıllık çalışma periyodu içerisinde mikrobiyal keratit tanısı konulan 559 hasta içerisinde, 72 (%12,8) mantar keratiti olgusu mevcut idi. Tıbbi kayıtlarına tam olarak ulaşılabilen 7 olgu çalışma kapsamına alınmadı. Diğer 65 olgunun 27’sinde (%41,5) polimikrobiyal etiyoloji mevcuttu ve bu olgular farklı bir çalışmada bildirilmiş idi (xxx II, xxx O, xxx E, et al. Clinical aspects and prognosis of polymicrobial keratitis caused by different microbial combinations: A retrospective comparative case study. *Int Ophthalmol.* 2020; inceleme aşamasında). Sonuç olarak, bu çalışmaya farklı bir mikrobiyal etkenin eşlik etmediği 38 mantar keratiti olgusu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $44,9 \pm 19,0$ (2-80) yıl olarak bulundu. Çalışmamızda erkek olgu sayısı daha fazla idi (14 kadın [%36,8], 24 erkek [%63,2]) ve kırk yaş altı olgularda erkek cinsiyet hakimiyeti daha belirgin olarak görüldü (8/11; %72,7). Yaş dağılımı açısından incelendiğinde en çok olgunun 40-60 yaş aralığında (n=20; %52,6) olduğu bulundu (Şekil 1). Olgularının 2012 ve 2018 yıllarında daha fazla olduğu, diğer yıllarda dengeli bir şekilde dağıldığı saptandı (Şekil 2). Olguların ilk başvuru zamanlarının mevsimsel dağılımı incelendiğinde, en çok olgunun sonbahar aylarında (n=16; %42,1) başvurduğu görüldü (Şekil 3).

En sık kaydedilen predispozan faktör travma idi ve 17 (%44,7) olguda tespit edildi (Tablo 1). Bu olguların 10’unda (10/17; %58,8) bitki ya da hayvan kaynaklı travma mevcut idi. Sekiz (%18,2) olguda saptanan diabetes mellitus en sık sistemik



Şekil 1. Olguların yaşa göre dağılımı

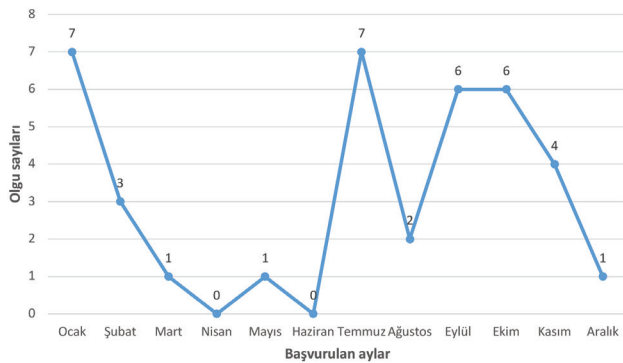


Şekil 2. Olguların başvurdukları yıllara göre dağılımı

risk faktörü iken, 9 (%23,7) olguda herhangi bir predispozan faktör saptanmadı. Predispozan faktörler başvuru mevsimi ve başvuru yılına göre incelendiğinde dengeli bir dağılım gösterirken, yaş grupları arasında farklılık mevcut idi. Kırk yaş öncesi olgularda travma (7/11; %63,6), kırk yaş sonrası olgularda ise oküler yüzey immünesini bozan lokal ve sistemik patolojiler (13/27, %48,1) predispozan faktörler arasında ilk sırada yer aldı.

Etken mikroorganizma 26 (%68,4) olguda mantar kültürü ile tespit edildi ve bu olguların 15'inde (%39,4) etken sitolojik incelemede de saptandı. Mantar kültüründe üreme görülmeyen 12 (%31,6) olguda ise tanı sitolojik inceleme ile konuldu. Küf mantarları 34 (%89,5) olguda saptanırken; 4 (%10,5) olguda maya mantarı belirlendi (Tablo 2). İki mantar grubunun ilk başvurudaki epidemiyolojik ve klinik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Kültürde üreme saptanan 26 olgu içerisinde en sık saptanan patojenler *Aspergillus* türleri (11/26; %42,3) idi. İlk başvurudaki epidemiyolojik ve klinik özellikler açısından mantar izolatları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (tümü için $p > 0,05$).

Olguların ilk başvuru öncesindeki semptom süresinin medyan değeri 15 gün (1-120 gün arası) idi. Başvuru anında infiltrat alanı ortalaması $38,2 \pm 30,2 \text{ mm}^2$ ($n=36$; 1,3-143,7) olarak bulundu (iki olguda bu değer ölçülemedi). Olgular lezyon özellikleri açısından incelendiğinde, 14 (%36,8) olguda uydu infiltratlar, 5 (%13,2) olguda halkasal infiltrat, 16 (%42,1) olguda ise hipopiyon mevcut idi. İnfiltrat 11 (%28,9) olguda yüzeysel, 27 (%71,1) olguda ise derin yerleşimliydi. Olguların 22'sinde (%57,9) santral, 14'ünde (%36,8) parasantral, 2'sinde (%5,3) ise periferik yerleşim saptandı. On (%26,3) olguya yalnız topikal antifungal tedavi uygulandı. Topikal tedaviye ek olarak sistemik antifungal tedavi 22 (%57,8), intrastromal antifungal (amfoterisin ya da vorikonazol) enjeksiyonu 20 (%52,6) ve KÇB tedavisi 5 (%13) olguya uygulandı. Kornea örneklerinin incelenmesi sonuçlanmadan korneal perforasyon gerçekleşen ve eviserasyon uygulanan bir olguya antifungal tedavi verilemedi. Takip süresi içerisinde AMT 15 (%39,5), korneal yama greft ise 4 (%10,5) olguya uygulandı. Bu tedaviler sonrası ortalama takip süresi 19,5 ay (1-65 ay) olan 19 hastada (%50) infiltrat tam olarak kayboldu, epitelizasyon tamamlandı ve bu bulgular en az 2 haftalık izlemde devamlılık gösterdi (tedaviye yanıt veren hastalar). On dört (%36,8) olguda ise tüm tedavilere



Şekil 3. Olguların başvurdukları aylara göre dağılımı

rağmen enfeksiyonun ilerleyişi durdurulamadı (tedaviye yanıt vermeyen olgular). Bu olgulardan 8'ine (%21) PK, 6'sına (%15,8) ise eviserasyon uygulandı. Eviserasyon uygulanan 6 olgunun ikisinde uzun semptom süresi ve kliniğimize geç başvuru (26. ve 30. günlerde) kötü prognoza zemin hazırladı. Başvuru anında kornea perforasyonu bulunan ve klinik takibin ilk haftası içinde endoftalmi gelişen bir olguda da tektonik girişim uygulanamadı ve eviserasyon yapıldı. Diğer olgularda antifungal tedavilere rağmen limbus ve skleraya uzanan ya da arka segmente yayılım gösteren enfeksiyonlar PK şansını ortadan kaldırdı.

Tedaviye yanıt veren ve vermeyen olgular karşılaştırıldığında, başlangıç infiltrat boyutunun tedaviye yanıt vermeyen olgularda daha büyük olduğu görüldü ($p=0,049$; Tablo 4). Ayrıca infiltratın parasantral yerleşimli olduğu olguların tedaviye yanıt oranlarının diğer olgulara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,036$). İnfiltrat boyutu büyüdükçe lezyonun merkezi korneayı tutma riski artacağından lokalizasyon-tedavi yanıtı arasında belirlenen bu ilişkinin lezyon boyutundan etkilenip etkilenmediğini saptamak amacıyla bu değişkenler lojistik regresyon modelinde değerlendirildi. Bu analiz ile lezyon lokalizasyonunun tedaviye yanıt oranını etkileyen bağımsız bir parametre olduğu görüldü (odds oranı 6,6; %95 güven aralığı 1.1-42; $p= 0.048$). Beş (%13,2) olgu "klinik takip süresi yetersiz" olgular sınıfına dahil edildi ve bu olguların verileri tedavi sonucuna ilişkin analizlere dahil edilmedi.

Tablo 1. Mantar keratiti olgularında belirlenen predispozan faktörler

Predispozan Faktör	Olgu Sayısı	Yüzde
Travma	17	38,6
Birkisel yaralanma (dal, diken, ot)	8	18,2
Hayvansal yaralanma (boynuz, kuyruk)	2	4,5
Diğer (metal, taş, toz)	7	15,9
Oküler Yüzey İmmünesini Bozan Risk Faktörleri	25	56,8
Lokal Faktörler	15	34,1
Kronik oküler yüzey hastalığı†	7	15,9
Topikal steroid kullanımı	3	6,8
Geçirilmiş oküler yüzey cerrahisi‡	4	9,1
Uzun süreli topikal ilaç kullanımı§ (> 6 ay)	1	2,3
Sistemik Hastalıklar	10	22,7
DM	8	18,2
Diğer¶	2	4,5
Kontakt Lens Kullanımı	2	4,6
Toplam	44*	100

†Kronik blefarit, kuru göz, atopik keratokonjonktivit, herpes simpleks keratiti, lagofthalmik keratopati

‡Penetran keratoplasti, pterijum cerrahisi, pars plana vitrektomi

§Topikal antiglokomatöz, topikal antibiyotik

¶Büllöz pemfigoid, genetik sendroma ikincil immün yetmezlik

*Yedi olguda oküler yüzey immünesini bozan birden çok faktör mevcut idi.

İlk başvuru anında görme seviyesi 23 olguda ışık hissi (+) ile el hareketleri seviyesinde, 2 olguda 1 metreden parmak sayar (mps) – 5 mps aralığında, 10 olguda ise $\geq 0,1$ seviyesindeydi. Bir olguda ilk muayenede ışık hissi mevcut değilken, 2 olguda görme keskinliği değerlendirilemedi (1 çocuk olgu ve 1 mental gelişme geriliği bulunan olgu). Tedaviye yanıt veren olgular (n=19) içerisinde 8 (%42,1) olguda, tedavi sonrası son klinik muayenede ilk başvurudaki görme keskinliğine göre 1 sıra ve üzerinde görme artışı elde edildi. Altı (%31,5) olguda tedavi sonrası görme keskinliği değişmezken, 3 (%15,7) olguda sonuç görme, tedavi öncesine göre daha düşük saptandı (1 çocuk hastada görme keskinliği ölçülemedi, ışık hissi olmayan bir olgu değerlendirilmeye alınmadı). Tedavi sonrası görme artışı saptanan 8 olgu ile diğer 9 olgu ilk başvurudaki veriler açısından karşılaştırıldı ancak iki grup arasında demografik ve klinik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (tümü için $p>0,05$). PK yapılan olguların 4'ünde (%50) son muayenede başvurudaki görme keskinliğine göre 1 sıra ve üzerinde görme artışı saptandı. İki olguda (%25) PK sonrası görme keskinliği ilk başvuruya göre değişmezken, 2 (%25) olguda son muayenedeki görme keskinliği ilk başvuruya göre daha düşük saptandı.

Tartışma

Mantar keratitleri, gelişmekte olan ülkelerde görme kaybının önde gelen sebeplerindedir.¹ Gerek mikolojik gerekse klinik tanıdaki güçlükler ve antifungal ilaçların etkinliğinin sınırlı olması, bu enfeksiyonlarda tedavi başarısının azalmasına ve görme keskinliği açısından olumsuz sonuçlara sebep olabilmektedir.⁹ Mantar keratiti konusunda deneyimi olan bir referans merkezinin verilerini içeren bu çalışmada, mantar keratiti olgularındaki demografik özellikler, predispozan faktörler, etken mikroorganizmalar ve tedavi sonuçlarına ilişkin detaylı veriler sunulmaktadır.

Mantar keratitlerinin görülme sıklığı, bölgelerin sosyoekonomik özelliklerine, iklimsel ve çevresel koşullarına göre değişkenlik göstermektedir.¹⁰ Özellikle tarım işçilerinin yoğun bulunduğu alanlarda, sıcak ve nemli bölgelerde mantar enfeksiyonları mikrobiyal keratitlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.¹ Hindistan'da yapılan farklı çalışmalarda hastalığın enfeksiyöz keratitler içerisindeki oranının %8-47 arasında değiştiği bildirilmiştir.^{10,11} Ülkemizin batısında bulunan bir merkezdeki mikrobiyal keratitlerin incelendiği bir çalışmada, Yılmaz ve ark., mantar keratitlerinin oranını %24,2 olarak bildirmişlerdir.¹² Hilmioğlu-Polat ve ark., güncel bir çalışmada Türkiye'deki yıllık mantar keratiti insidansını 33/100.000 olarak tahmin etmişlerdir.¹³ Çukurova bölgesi subtropikal iklimi ve tarım arazilerinin genişliği ile mantar enfeksiyonlarına yatkınlığın görüldüğü bir coğrafyadır. Bu bölgedeki 3. basamak bir hastanenin verilerini içeren bu çalışmada, 6 yıllık dönemde 559 mikrobiyal keratit olgusu içerisinde mantar keratitlerinin oranı %12,8 olarak bulundu.

Mantar keratitlerinin görülme sıklığı ve predispozan faktörler cinsiyet ve yaş ile ilişki göstermektedir.^{4,10,14,15} Hindistan'ın farklı

bölgelerinde gerçekleştirilen çalışmalarda en yüksek prevalans 50-60 yaş arası erkeklerde bulunmuştur.^{11,16,17} Gelişmekte olan ülkelerde hastalığın prevalansı erkeklerde kadınlara oranla 2-5 kat fazla bildirilirken^{10,11}; Tanure ve ark., Kuzey Amerika'dan bildirilen olgularda kadın ve erkek oranını benzer bulmuştur.¹⁸ Çalışmamızda erkek olguların sayısı daha fazla (K/E, %36,8-%63,2) ve olguların büyük kısmı (27/38, %71) 40 yaş üzeri idi. Kırk yaş altı olgularda erkek cinsiyet hakimiyeti daha belirgin olup (8/11; %72,7), buna paralel olarak bu yaş grubunda travma (7/11; %63,6) en sık belirlenen predispozan faktör idi. Genel olarak, 20-40 yaş aralığı en aktif çalışılan, dolayısıyla tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar için travma riskinin en fazla olduğu yaş aralığıdır.¹⁰ Bu yaş grubunda, erkekler fiziksel güce dayalı iş kollarında daha çok çalıştığından kadınlara göre oküler travmaya daha sık maruz kalmaktadır.¹⁰ Çalışmamızda travma öyküsü olan 17 olgudan 13'ü (%76,4) erkek idi. Kırk yaş sonrası olgularımızda ise cinsiyet dağılımı daha dengeli idi (kadın %40,7 - erkek %59,2) ve travma öyküsü oranı daha düşük bulundu (10/27; %37). Bu yaş grubunda, oküler yüzey immünesini bozan lokal ve sistemik patolojiler (13/27;

Tablo 2. Mantar izolatlarına ilişkin veriler

Mantar İzolatları	İzolat Sayısı (%)	CBS / MI No.
Küf mantarları	34 (89,5)	
Sitoloji ile tanı	12 (31,5)	
Kültür ile tanı	22 (57,8)	
Aspergillus türleri	11 (28,9)	
Aspergillus fumigatus	4 (10,5)	CBS 145410 / CBS 145409 / MI 198905
Aspergillus flavus	3 (7,8)	
Aspergillus terreus	1 (2,6)	CBS 135845
Aspergillus spp.	3 (7,8)	
Fusarium türleri	8 (21)	
Fusarium solani	3 (7,8)	CBS 143255 / CBS 138564 / MI 198906
Fusarium falciforme	2 (5,2)	CBS 198901 / CBS 143254
Fusarium spp.	3 (7,8)	CBS 145411
Tanımlanmamış esmer mantar	1 (2,6)	
Tanımlanmamış küf mantarı	2(5,2)	
Maya mantarları	4 (10,5)	
Sitoloji ile tanı	Yok	
Kültür ile tanı	4(10,5)	
Candida türleri	3 (7,8)	
Candida albicans	0 (0)	
Candida tropicalis	1 (2,6)	
Candida spp.	2 (5,2)	
Tanımlanmamış maya mantarı	1 (2,6)	
Toplam izolat	38 (100)	
CBS, Centraalbureau voor Schimmelcultures; MI, Macit Ilkit Working Collection		

%48,1) predispozan faktörler içerisinde ilk sırayı almakta idi. İlerleyen yaşla beraber vücudun immün direnci azalmakta, korneal epitelizasyon yavaşlamakta, kronik oküler ve sistemik hastalıklara yatkınlık artmaktadır.¹⁹ Tüm bu faktörler mantar keratitinin oluşumu için zemin hazırlamaktadır.

Mantar keratitlerinde etken mantarın türü, tıbbi öykü ve predispozan faktörler ile yakın ilişki göstermektedir.⁴ Maya mantarı enfeksiyonları büyük oranda altta yatan oküler ya da sistemik hastalığı bulunan olgularda enfeksiyona sebep olurken, küf mantarları sıklıkla oküler travma ile ilişkilidir.^{20,21}

Çalışmada küf mantarlarının etken olduğu 34 olgunun 16'sında (%47) travma öyküsü mevcutken, maya mantarı enfeksiyonu olan olgulardan yalnızca birinde (%25) travma öyküsü vardı. Diğer maya mantarı olgularının tümünde kronik oküler yüzey hastalığı saptandı, iki olguda sistemik hastalık (bir olguda genetik sendroma ikincil immün yetmezlik, bir olguda ise büllöz pemfigoid) öyküsü de eşlik etmekteydi.

Mantar keratiti etkenleri iklim ve çevresel şartlara bağlı olarak coğrafi değişkenlikler gösterebilmektedir.²² Gelişmekte olan ve tropikal ya da subtropikal iklime sahip pek çok ülkeden yapılan

Tablo 3. Olguların ilk başvurudaki veriler açısından etken mantar türüne göre karşılaştırılması

	Küf mantarı (n=34)		Maya mantarı (n=4)	
	n	%	n	%
Cinsiyet				
K	12	35,3	2	50,0
E	22	64,7	2	50,0
Başvuru Yılı				
2012-2015	18	52,9	0	0,0
2016-2018	16	47,1	4	100,0
Başvuru Mevsimi				
İlkbahar	2	5,9	0	0,0
Yaz	9	26,5	0	0,0
Sonbahar	15	44,1	1	25,0
Kış	8	23,5	3	75,0
Predispozan Faktör				
Travma	12	35,3	1	25,0
Oküler Yüzey İmmünesini Bozan Durumlar	8	23,5	3	75,0
KL Kullanımı	1	2,9	0	0,0
Çoklu Etken Varlığı	5	14,7	0	0,0
Saptanamayan	8	23,5	0	0,0
Hipopiyon Varlığı	14	41,2	2	50,0
Merkezi Lezyon Varlığı	20	58,8	2	50,0
Derin Lezyon Varlığı	25	73,5	2	50,0
Uydu Lezyon Varlığı	13	38,2	1	25,0
Halkasal İnfiltrat Varlığı	5	14,7	0	0,0
Başlangıç Görme Seviyesi[†]				
≤ El hareketleri seviyesi	22	66,6	2	66,7
1-5 mps aralığı	4	12,1	1	33,3
0,1-1 aralığı	7	21,2	0	0,0
	Ort. ± Std. Sapma (Min-Max)		Ort. ± Std. Sapma (Min-Max)	
Yaş	46±18,33 (7-80)		55±27,86 (2-62)	
Semptom Süresi	13±25,65 (1-120)		22±10,9 (13-35)	
İnfiltrat Alanı [‡]	30±34,68 (1,3-143,7)		20,2±19,12 (16,4-20,2)	
Tablodaki değişkenler açısından etken mantar türleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Maya mantarı saptanan olgu sayısının az olması nedeniyle tabloda p değerlerine yer verilmemiştir. KL: Kontakt lens				
[†] Her gruptan birer hastada görme seviyesi değerlendirilemedi.				
[‡] İnfiltrat alanı 2 olguda ölçülemedi.				

çalışmalarda küf mantarları keratit olgularında en sık saptanan izolatlardır.²³ Küf mantarları içerisinde, *Aspergillus* türleri subtropikal bölgelerde ön plana çıkarken, *Fusarium*'un tropikal

bölgelerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^{11,24-27} Binnani ve ark., çalışmalarında 180 mantar izolatının %63,3'ünün *Aspergillus* türleri olduğunu, bunların çoğunun (%55)

Tablo 4. Tedavi yanıtına göre gruplandırılan olguların karşılaştırılması

	Tedavi Sonucu¶				p	
	Tedaviye Yanıt (+) (n=19)		Tedaviye Yanıt (-) (n=14)			
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
K	7	36,8	5	35,7	1	
E	12	63,2	9	64,3		
Başvuru Yılı						
2012-2015	10	52,6	5	35,7	0,482	
2016-2018	9	47,4	9	64,3		
Başvuru Mevsimi						
İlkbahar	1	5,3	1	7,1	0,755	
Yaz	4	21,1	4	28,6		
Sonbahar	9	47,4	4	28,6		
Kış	5	26,3	5	35,7		
Predispozan Faktör						
Travma	4	21,1	6	42,9	0,218	
Oküler Yüzey İmmünesini Bozan Durumlar	7	36,8	2	14,3		
KL Kullanımı	0	0,0	1	7,1		
Çoklu Etken Varlığı	2	10,5	3	21,4		
Saptanamayan	6	31,6	2	14,3		
Etken Mantar Türü						
Küf mantarı§	17	89,5	13	92,9	0,616	1
Fusarium	2	10,5	4	28,6		
Aspergillus	7	36,8	4	28,6		
Maya Mantarı	2	10,5	1	7,1		
Hipopiyon Varlığı	7	36,8	7	50,0	0,497	
Merkezi Lezyon Varlığı	8	42,1	12	85,7	0,036	
Derin Lezyon Varlığı	12	63,2	10	71,4	0,719	
Uydu Lezyon Varlığı	6	31,6	5	35,7	1	
Halkasal İnfiltrat Varlığı	2	10,5	2	14,3	1	
Başlangıç Görme Seviyesi†						
≤ El hareketleri seviyesi	10	55,6	12	92,3	0,086	
1-5 mps aralığı	4	22,2	1	7,7		
0.1-1 aralığı	4	22,2	0	0,0		
	Ort. ± Std. Sapma (Min-Max)		Ort. ± Std. Sapma (Min-Max)			
Yaş	47 ± 20,41 (2-80)		47 ± 16,08 (7-45)		0,747	
Semptom Süresi	10 ± 17 (1-60)		20 ± 21,56 (4-90)		0,209	
İnfiltrat Alanı‡	28,2 ± 24,51 (1,3-110,0)		45,5 ± 50,83 (2,0-143,7)		0,540	
KL: Kontakt lens						
¶Klinik takip süresi yetersiz olan 5 olgu tabloda gösterilmemektedir.						
§Tür düzeyinde tanımlanan olgular						
†Her gruptan birer hastada görme seviyesi değerlendirilemedi.						
‡İnfiltrat alanı 2 olguda ölçülemedi.						

Aspergillus fumigatus olarak saptandığını bildirmişlerdir.¹⁴ Yazarlar, *Aspergillus* sporlarının havada yoğun olduğu bölgelerde, enfeksiyona yatkın durumdaki gözlerle temasının enfeksiyona yol açtığını ifade etmişlerdir.¹⁴ Çalışmamızda, 34 (%89,4) olguda etken küf mantarları idi. Üreme görülen mantar kültürlerinde en çok tanımlanan etken *Aspergillus* türleri (11/26, %42,3) oldu. Dört olguda saptanan *Aspergillus fumigatus* en sık izole edilen *Aspergillus* türü idi. Çalışmamızda 8 (%30,7) olguda saptanan *Fusarium* türleri ise gelişmekte olan ve sıcak iklime sahip pek çok ülkeden bildirilen sonuçlarla benzer şekilde ikinci en sık izole edilen etken olarak tespit edildi.^{28,29} Ilıman iklimlerdeki ya da gelişmiş ülkelerdeki mantar keratiti olgularında ön sıralarda yer alan maya mantarları, çalışmamızda 4 (%10,6) olguda etken olarak saptandı. Çalışmamızdaki olguların sosyoekonomik düzeyi, bölgemizin coğrafik şartları ve olgularımızda saptanan en sık risk faktörünün travma olduğu göz önünde bulundurulduğunda, mantar izolatlarının bu sayısal dağılımı beklenen bir sonuç olarak kabul edilebilir.

Mantar keratitinin tedavisi güçtür ve pek çok çalışmada tedavi başarısının sınırlı olduğu bildirilmiştir.^{16,17,30} Benzer çalışmalarda tıbbi tedaviye yanıtızlık ve keratoplasti ihtiyacı, gelişmekte olan ülkelerde %40-47,^{17,31} gelişmiş ülkelerde ise %21-25 aralığında bildirilmiştir.^{4,18,32,33} Nielsen ve ark., çalışmalarında tıbbi tedavi ile olguların sadece %36'sının başarı ile tedavi edilebildiğini ve olguların %52'sine keratoplasti uygulandığını bildirmişlerdir.³ Literatürde bildirilen oranlara benzer şekilde, çalışmamızda tıbbi tedavi ve minör cerrahi girişimler (AMT ve korneal yama greft) ile olguların %50'sinde anatomik başarı (19/38; tedaviye yanıt veren hastalar) sağlandı.

Fusarium türlerinin pek çok antifungal ilaca karşı dirençli olması, *Fusarium* keratitlerinde tedavi başarısını gerek anatomik bütünlüğün korunması gerekse görme seviyesi açısından sınırlandırmaktadır.^{34,35} *Fusarium* keratitinde, topikal natamisin etkinliği ve vorikonazole üstünlüğü pek çok çalışmada gösterilmiştir.^{36,37} Perez-Balbuena ve ark., 61 *Fusarium* keratiti olgusunun 14'üne (%23) tektonik PK, 14'üne ise (%23) eviserasyon uygulandığını bildirmişlerdir.³⁴ Yazarlar, natamisin tedavisi uygulanan olguların hiçbirinde eviserasyon gereksinimi ortaya çıkmadığını ifade etmişler, çalışma periyodunun önemli bir kısmında Meksika'da natamisine ulaşılamaması sebebiyle pek çok olguda diğer antifungal ilaçların kullanıldığını belirtmişlerdir.³⁴ Waltner ve ark., çalışmalarında 15 *Fusarium* keratiti olgusunun 9'una (%60) keratoplasti, 3'üne (%20) ise eviserasyon uygulandığını bildirmişlerdir.³⁵ Yazarlar bu olumsuz klinik sonucu, natamisinin Almanya'da ticari ürün olarak bulunmaması ile ilişkilendirmişlerdir.³⁵

Olgu sayılarının düşük olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanamamış olsa da, çalışmamızdaki *Fusarium* olgularında iyileşme oranı diğer mantar keratitlerine kıyasla daha düşük idi (Tablo 4). Altı *Fusarium* olgusunun (iki olgu klinik takip süresinin yetersiz olması sebebiyle değerlendirmeye alınmadı) sadece ikisi (%33,3) tıbbi tedavi ile iyileşme gösterdi. Bu oran *Aspergillus* olgularında %63,6; *Candida* olgularında ise %66,6 olarak belirlendi (Tablo 4). *Fusarium* olgularından 2'sine PK, 2'sine ise eviserasyon uygulandı. Çalışmamızda korneal

enfeksiyonun ilk başvuru anındaki ciddiyetini gösteren klinik bulgular etken mantarın türüne göre farklılık göstermedi. Bu sebeple *Fusarium* olgularının kötü prognozu, bu mantarın uygulanan antifungallere karşı görülen çoklu ilaç direnci ile ilişkilendirilebilir. Natamisinin ülkemizde ticari ürün olarak bulunmaması, bu zorlu olguların tedavisinde önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer taraftan, sistemik ve topikal posakonazolün klasik antifungal tedavilere dirençli *Fusarium* keratitindeki etkinliği gösterilmiştir.^{38,39} Yüksek lipofilik özelliği, bu ilacın oküler dokulara geçişini ve dolayısıyla etkinliğini artırmaktadır.³⁸ Çalışmamızda konvansiyonel antifungal tedaviye yanıt vermeyen 4 *Fusarium* olgusunun ikisine *Fusarium* tanısı konulduğunda tıbbi tedavi şanslarını kaybetmiş oldukları için, 1 olguya ise ilacın o dönemde temin edilememesi sebebiyle posakonazol tedavisi verilemedi ve bu 3 olgunun 2'sine eviserasyon uygulandı.

Mikrobiyal keratitler içerisinde polimikrobiyal enfeksiyonların oranı %1,9-15,8 aralığında rapor edilmiştir.^{40,41} Mantar keratitlerinde ise bu oranın daha yüksek değerleri de içerecek şekilde geniş bir aralıkta (%5-60 aralığı) bildirildiği dikkat çekmektedir.^{6,42,43} Fernandes ve ark., 94 mantar keratiti olgusu içinde polimikrobiyal enfeksiyon oranını %36,1 olarak bildirirken; Ahn ve ark., 7 yıllık olgu serilerinde bu oranı %39,7 olarak rapor etmişlerdir.^{6,42} Çalışmamızda, 6 yıllık dönem içerisinde, 65 mantar keratiti olgusunun 27'sinde (%41,5) polimikrobiyal etioloji mevcuttu ve bu oran literatür ile uyumlu bulundu. Hem küf hem de maya mantarlarının biyofilm oluşturabilmeleri ve antibiyozis, bakteri-mantar etkileşimi konusunda öne çıkan özellikler olup, polimikrobiyal enfeksiyonlardaki rolleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.^{44,45}

Çalışmamızda merkezi infiltrat varlığı ve infiltrat büyüklüğü tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulundu (sırası ile p=0,036 ve p=0,049). Enfeksiyöz keratitlerde merkezi infiltrat varlığının artmış PK ihtiyacı ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir.^{46,47} Prajna ve ark., mantar keratitlerinde başvurudaki lezyon özelliklerine ilişkin, infiltrat büyüklüğü ve merkezi lezyon varlığının da içinde olduğu pek çok parametrenin, perforasyon gelişimi, epitelizasyon süresi, tedavi sonrası görme seviyesi ve skar boyutu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁴⁸ Keay ve ark., kontakt lens kullanıcılarındaki mantar keratitlerinde, infiltrat büyüklüğünün görme kaybı ve cerrahi müdahale gereksinimi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.⁴ Lalitha ve ark., ise 14 mm²'yi geçen ülser boyutunun ve hipopiyon varlığının tedavi başarısızlığının tahmininde yol gösterici olabileceğini ifade etmişlerdir.⁴⁹ Enfeksiyöz keratitlerde ilk başvuruda büyük bir infiltratın varlığı; hastanın geç başvurması, ilk başvurduğu merkezdeki yetersiz tedavi ya da hastanın bu tedaviye uyum göstermemesi, patojenin tedaviye direnci ya da hastanın immün durumu ile ilişkili olabilir.⁴² Bu faktörler çoğu zaman bir arada bulunduğundan esas sebebi ayırt etmek güç olsa da infiltrat özelliklerinin tedavi sonucu ile ilişkisinin bilinmesi, büyük ve merkezi lezyonlarla başvuran olgularda agresif tedavi seçeneklerinin ön planda düşünülmesi ve bu olguların daha yakından izlenmesi açılarından önem taşıyabilir.

Retrospektif dizaynı ve hastaların tıbbi kayıtlarında yer almayan sosyoekonomik durum, meslek, yaşanılan bölge (kırsal/şehir merkezi) gibi mantar keratiti epidemiyolojisi ile ilişkili bilgilere yer verilememiş olması çalışmamızın verilerini sınırlamaktadır.

Sonuç

Mantar keratiti bölgemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur ve 40 yaş altı hastalarda oküler travma etiyojide önemli bir yer tutmaktadır. Çalışmamızda, bölgemizdeki mantar keratitlerinin en önemli etkeni küf mantarları olup *Aspergillus* türlerinin baskın olduğu görülmüştür. Yoğun topikal ve sistemik antifungal tedavi, gereken olgularda da minör cerrahi girişimler ile olguların büyük kısmında bu zorlu enfeksiyon acil keratoplasti ihtiyacı olmaksızın tedavi edilebilmektedir. Büyük ve merkezi lezyonlarla başvuran olgularda agresif tedavi seçenekleri ön planda düşünülmeli ve bu olgular daha yakından izlenmelidir.

Etik Kurul Onayı: Toplantı sayısı ve tarihi 101/03.07.2020, karar numarası 12.

Kaynaklar

1. Sekeroglu HT, Yar K, Erdem E, Uguz A, Yagmur M, Ersoz C, Kibar F. Cytologically diagnosed fungal keratitis: clinical features and treatment results. Turk J Ophthalmol. 2010;40:255-260.
2. Rogers GM, Goins KM, Sutphin JE, Kitzmann AS, Wagoner MD. Outcomes of treatment of fungal keratitis at the University of Iowa Hospitals and Clinics: a 10-year retrospective analysis. Cornea. 2013;32:1131-1136.
3. Nielsen SE, Nielsen E, Julian HO, Lindegaard J, Højgaard K, Ivarsen A, Hjortdal J, Heegaard S. Incidence and clinical characteristics of fungal keratitis in a Danish population from 2000 to 2013. Acta Ophthalmol. 2015;93:54-58.
4. Keay LJ, Gower EW, Iovieno A, Oechsler RA, Alfonso EC, Matoba A, Colby K, Tuli SS, Hammersmith K, Cavanagh D, Lee SM, Irvine J, Stulting RD, Mauer TF, Schein OD. Clinical and microbiological characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001-2007: a multicenter study. Ophthalmology. 2011;118:920-926.
5. Gaujoux T, Borsali E, Goldschmidt P, Chaumeil C, Baudouin C, Nordmann JP, Sahel JA, Laroche L, Borderie VM. Fungal keratitis in France. Acta Ophthalmol. 2011;89:e215-e216.
6. Ahn M, Yoon KC, Ryu SK, Cho NC, You IC. Clinical aspects and prognosis of mixed microbial (bacterial and fungal) keratitis. Cornea. 2011;30:409-413.
7. Samson RA, Visagie CM, Houbraken J, Hong SB, Hubka V, Klaassen CH, Perrone G, Seifert KA, Susca A, Tanney JB, Varga J, Kocsubé S, Szigeti G, Yaguchi T, Frisvad JC. Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. Stud Mycol. 2014;78:141-173.
8. Homa M, Shobana CS, Singh YR, Manikandan P, Selvam KP, Kredics L, Narendran V, Vágvölgyi C, Galgóczy L. *Fusarium* keratitis in South India: causative agents, their antifungal susceptibilities and a rapid identification method for the *Fusarium solani* species complex. Mycoses. 2013;56:501-511.
9. Ghosh AK, Gupta A, Rudramurthy SM, Paul S, Hallur VK, Chakrabarti A. Fungal keratitis in North India: Spectrum of agents, risk factors and treatment. Mycopathologia. 2016;181:843-850.
10. Chowdhary A, Singh K. Spectrum of fungal keratitis in North India. Cornea. 2005;24:8-15.
11. Chander J, Sharma A. Prevalence of fungal corneal ulcers in northern India. Infection. 1994;22:207-209.
12. Yilmaz S, Ozturk I, Maden A. Microbial keratitis in West Anatolia, Turkey: a retrospective review. Int Ophthalmol. 2007;27:261-268.
13. Hilmioglu-Polat S, Seyedmousavi S, Ilkit M, Hedayati MT, Inci R, Tumbay E, Denning DW. Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. Mycoses. 2019;62:22-31.
14. Binnani A, Gupta PS, Gupta A. Epidemio-clinico-microbiological study of mycotic keratitis in north-west region of Rajasthan. Mycopathologia. 2018;183:717-722.
15. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasu S, Meenakshi R, Palaniappan R. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis. A three-year study. Indian J Ophthalmol. 2003;51:315-321.
16. Rautaraya B, Sharma S, Kar S, Das S, Sahu SK. Diagnosis and treatment outcome of mycotic keratitis at a tertiary eye care center in eastern India. BMC Ophthalmol. 2011;11:39.
17. Saha S, Banerjee D, Khetan A, Sengupta J. Epidemiological profile of fungal keratitis in urban population of West Bengal, India. Oman J Ophthalmol. 2009;2:114-118.
18. Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. Cornea. 2000;19:307-312.
19. Rhim JH, Kim JH, Yeo EJ, Kim JC, Park SC. Caveolin-1 as a novel indicator of wound-healing capacity in aged human corneal epithelium. Mol Med. 2010;16:527-534.
20. Sun RL, Jones DB, Wilhelmus KR. Clinical characteristics and outcome of *Candida* keratitis. Am J Ophthalmol. 2007;143:1043-1045.
21. Tuft SJ, Tullio AB. Fungal keratitis in the United Kingdom 2003-2005. Eye (Lond). 2009;23:1308-1313.
22. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Meenakshi R, Padmavathy S, Shivakumar C, Srinivasan M. Microbial keratitis in South India: influence of risk factors, climate, and geographical variation. Ophthalmic Epidemiol. 2007;14:61-69.
23. Rondeau N, Bourcier T, Chaumeil C, Borderie V, Touzeau O, Scaï Y, Thomas F, Baudouin C, Nordmann JP, Laroche L. Les kératomycoses au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts [Fungal keratitis at the Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts: retrospective study of 19 cases]. J Fr Ophtalmol. 2002;25:890-896.
24. Upadhyay MP, Karmacharya PC, Koirala S, Shah DN, Shakya S, Shrestha JK, Bajracharya H, Gurung CK, Whitcher JP. The Bhaktapur eye study: ocular trauma and antibiotic prophylaxis for the prevention of corneal ulceration in Nepal. Br J Ophthalmol. 2001;85:388-392.
25. Houang E, Lam D, Fan D, Seal D. Microbial keratitis in Hong Kong: relationship to climate, environment and contact-lens disinfection. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2001;95:361-367.
26. Panda A, Sharma N, Das G, Kumar N, Satpathy G. Mycotic keratitis in children: epidemiologic and microbiologic evaluation. Cornea. 1997;16:295-299.
27. Srinivasan R, Kanungo R, Goyal JL. Spectrum of oculomycosis in South India. Acta Ophthalmol (Copenh). 1991;69:744-749.
28. Upadhyay MP, Karmacharya PC, Koirala S, Tuladhar NR, Bryan LE, Smolin G, Whitcher JP. Epidemiologic characteristics, predisposing factors, and etiologic diagnosis of corneal ulceration in Nepal. Am J Ophthalmol. 1991;111:92-99.
29. Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. Br J Ophthalmol. 2001;85:1070-1074.
30. Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao GN. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. Indian J Ophthalmol. 2009;57:273-279.
31. Pradhan L, Sharma S, Nalamada S, Sahu SK, Das S, Garg P. Natamycin in the treatment of keratomycosis: correlation of treatment outcome and in vitro susceptibility of fungal isolates. Indian J Ophthalmol. 2011;59:512-514.
32. Iyer SA, Tuli SS, Wagoner RC. Fungal keratitis: emerging trends and treatment outcomes. Eye Contact Lens. 2006;32:267-271.
33. Ritterband DC, Seedorf JA, Shah MK, Koplin RS, McCormick SA. Fungal keratitis at the New York eye and ear infirmary. Cornea. 2006;25:264-267.
34. Pérez-Balbuena AL, Vanzini-Rosano V, Valadéz-Virgen Jde J, Campos-Möller X. *Fusarium* keratitis in Mexico. Cornea. 2009;28:626-630.
35. Walther G, Stasch S, Kaerger K, Hamprecht A, Roth M, Cornely OA, Geerling G, Mackenzie CR, Kurzaï O, von Lilienfeld-Toal M. *Fusarium* Keratitis in Germany. J Clin Microbiol. 2017;55:2983-2995.

36. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Prajna L, Srinivasan M, Raghavan A, Oldenburg CE, Ray KJ, Zegans ME, McLeod SD, Porco TC, Acharya NR, Lietman TM. The mycotic ulcer treatment trial: A randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:422-429.
37. Sharma S, Das S, Virdi A, Fernandes M, Sahu SK, Kumar Koday N, Ali MH, Garg P, Motukupally SR. Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:1190-1195.
38. Sponsel WE, Graybill JR, Nevarez HL, Dang D. Ocular and systemic posaconazole (SCH-56592) treatment of invasive *Fusarium solani* keratitis and endophthalmitis. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:829-830.
39. Altun A, Kurna SA, Sengor T, Altun G, Olcaysu OO, Aki SF, Simsek MH. Effectiveness of posaconazole in recalcitrant fungal keratitis resistant to conventional antifungal drugs. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2014;2014:701653.
40. Ni N, Nam EM, Hammersmith KM, Nagra PK, Azari AA, Leiby BE, Dai Y, Cabrera FA, Ma JF, Lambert CE Jr, Honig SE, Rapuano CJ. Seasonal, geographic, and antimicrobial resistance patterns in microbial keratitis: 4-year experience in eastern Pennsylvania. *Cornea.* 2015;34:296-302.
41. Kalamurthy J, Kalavathy CM, Parmar P, Nelson Jesudasan CA, Thomas PA. Spectrum of bacterial keratitis at a tertiary eye care centre in India. *Biomed Res Int.* 2013;2013:181564.
42. Fernandes M, Vira D, Dey M, Tanzin T, Kumar N, Sharma S. Comparison between polymicrobial and fungal keratitis: Clinical features, risk factors, and outcome. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:873-881.e2.
43. Pate JC, Jones DB, Wilhelmus KR. Prevalence and spectrum of bacterial co-infection during fungal keratitis. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:289-292.
44. Costa-Orlandi CB, Sardi JCO, Pitangui NS, de Oliveira HC, Scorzoni L, Galeane MC, Medina-Alarcón KP, Melo WCMA, Marcelino MY, Braz JD, Fusco-Almeida AM, Mendes-Giannini MJS. Fungal biofilms and polymicrobial diseases. *J Fungi (Basel).* 2017;3:22.
45. Ponce-Angulo DG, Bautista-Hernández LA, Calvillo-Medina RP, Castro-Tecorral FI, Aparicio-Ozores G, López-Villegas EO, Ribas-Aparicio RM, Bautista-de Lucio VM. Microscopic characterization of biofilm in mixed keratitis in a novel murine model. *Microb Pathog.* 2020;140:103953.
46. McLeod SD, LaBree LD, Tayyanipour R, Flowers CW, Lee PP, McDonnell PJ. The importance of initial management in the treatment of severe infectious corneal ulcers. *Ophthalmology.* 1995;102:1943-1948.
47. Miedziak AI, Miller MR, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. Risk factors in microbial keratitis leading to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 1999;106:1166-1171.
48. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Srinivasan M, Oldenburg CE, Toutain-Kidd CM, Sy A, McLeod SD, Zegans ME, Acharya NR, Lietman TM, Porco TC. Predictors of outcome in fungal keratitis. *Eye (Lond).* 2012;26:1226-1231.
49. Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, Mahadevan K, Srinivasan M. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. *Ophthalmology.* 2006;113:526-530.