



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BAKTERİYEL KERATİTLİ OLGULARDA KLİNİK ÖZELLİKLERİN BELİRLENMESİ VE KORNEAL TUTULUMUN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. KEMAL DEMİRBAŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR 2022





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BAKTERİYEL KERATİTLİ OLGULARDA KLİNİK ÖZELLİKLERİN BELİRLENMESİ VE KORNEAL TUTULUMUN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. KEMAL DEMİRBAŞ

BAŞASİSTAN DR. HAKAN ÖZTÜRK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran, her konuda bana destek olan Göz Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Emre Ayıntap'a teşekkür ederim.

Tüm asistanlık eğitimim boyunca hem bilgi ve tecrübeleriyle hem de tezimin hazırlanma sürecinde ayrıyeten cerrahi tecrübeleriyle bana desteğini esirgemeyen Başasistan Op. Dr. Hakan Öztürk ve Op. Dr. Bediz Özen'e teşekkürü borç bilirim. Bilgi ve tecrübelerinin yanı sıra manevi desteğiyle her zaman yanımda olan Prof. Dr. Gamze Türe'ye teşekkürü borç bilirim. Her zaman desteğini hissettiğim, her soruma yanıt bulduğum, benimle bilgi ve becerilerini paylaşan Başasistan Op. Dr. Ekrem Talay'a, Başasistan Op. Dr. Hasan Aytoğan'a ve Op. Dr. Kutlay Kandemir'e teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleriyle uzmanlık eğitimimde katkısı olan, sabırla ve emekleriyle her zaman yanımda olan değerleri uzmanlarım Doç. Dr. Berna Yüce, Doç. Dr. Atılım Armağan Demirtaş, Doç. Dr. Seda Karaca Adıyeke, Op. Dr. Neslişah Kutlu Uzakgider, Op. Dr. Duygu İnci Bozbıyık, Op. Dr. Mehmet Özbahçıvan, Op. Dr. Emine Kaya Güner, Op. Dr. Esin Tunca Kırıkkaya ve Op. Dr. İpek Çıkmazkara'ya saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım. Göz Hastalıkları Kliniği'nin tüm hemşire, sekreter ve çalışanlarına ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca keyifle çalıştığım, her gittiğim yerde eksikliklerini hissedeceğim, güzel dostluklar edindiğim sevgili asistan hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde asıl pay sahibi olan, her türlü destekleriyle ilk günden beri yanımda olan annem, babam ve kardeşime en içten teşekkürlerimi sunarım. Ve son olarak bu süreçte sevgisini ve desteğini benden hiç eksik etmeyen sevgili biricik eşim, hayat arkadaşım Nazlıcan Demirbaş'a sonsuz teşekkürler….

Dr. Kemal Demirbaş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR DİZİNİ iv
ŞEKİLLER DİZİNİ v
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. KORNEA ANATOMİSİ 3
2.1.1. Epitel Tabakası 4
2.1.2. Bowman Tabakası 5
2.1.3. Stroma 5
2.1.4. Dua Tabakası 6
2.1.5. Descemet Membranı 6
2.1.6. Endotel 6
2.2. BAKTERİYEL KERATİT 7
2.2.1. Direnç Mekanizmaları 8
2.2.2. Risk Faktörleri 8
2.2.2.1. Travma: 8
2.2.2.2. Kontakt lens kullanımı: 9
2.2.2.3. Oküler yüzey hastalıkları: 10
2.2.2.4. Geçirilmiş korneal cerrahiler: 10
2.2.2.5. İmmün yetersizlik ve sistemik hastalıklar: 10
2.2.2.6. Topikal kortikosteroid kullanımı: 11
2.2.2.7. Göz kapağı anomalileri: 11
2.3.3. Patogenez 11
2.3.3.1.Bakteriyel adezyon: 11
2.3.3.2. Bakteriyel invazyon: 11
2.3.3.3. Korneal inflamasyon ve doku hasarı: 12
2.3.4. Bakteriyel Keratitlerin Klinik Özellikleri 12

2.3.5.Tanı 16
2.3.6.Tedavi 18
2.3. ÖN SEGMENT OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ 22
3.GEREÇ VE YÖNTEM 23
4. BULGULAR 27
5.TARTIŞMA 42
6. SONUÇ 48
7. KAYNAKLAR 49

TABLOLAR DİZİNİ

- **Tablo 1.** ABD'de yaygın görülen bakteriyel keratit etkenleri (American Academy of Oftalmology/2000)
- **Tablo 2.** Korneal kazıntılarda kullanılan kültür besiyerleri
- **Tablo 3.** Kornea kazıntılarında kullanılan boyalar
- **Tablo 4.** Antibiyotik tedavisi ve dozları
- **Tablo 5.** Risk faktörlerinin dağılımı
- **Tablo 6.** Hastaların demografik ve bazı klinik özellikleri
- **Tablo 7.** Kültürde üreyen bakteriler
- **Tablo 8.** Gram pozitif /gram negatif üreme olan hastaların değerlendirilmesi
- **Tablo 9.** ÖS-OKT çekilen hastaların verileri
- **Tablo 10.** Üç grup arasında ÖS-OKT verilerinin karşılaştırılması
- **Tablo 11.** Üç grup arasında korelasyon analiz sonuçları

ŞEKİLLER DİZİNİ

- **Şekil 1.** Korneanın tabakaları
- **Şekil 2.** Kornea epitel tabakası
- **Şekil 3.** Endotel hücrelerinin speküler mikroskopideki görünümü
- **Şekil 4.** Pseudomonas aeruginosa keratitinin biyomikroskopik görünümü
- **Şekil 5.** Spectralis ÖS-OKT cihazıyla çekilmiş kornea görüntüsü
- **Şekil 6.** ÖS-OKT'de İG'nin ölçülmesi
- **Şekil 7.** ÖS-OKT'de İK ve KK'nın ölçülmesi
- **Şekil 8.** ÖS-OKT'de KK, İK ve İG'nin beraber gösterilmesi
- **Şekil 9.** Hastaların cinsiyet dağılımı
- **Şekil 10.** Yaşa göre hasta dağılımı
- **Şekil 11.** Hastaneye başvuru süresine göre hasta dağılımı
- **Şekil 12.** Üç grubun infiltrasyon genişliğinin karşılaştırılması
- **Şekil 13.** Üç grubun infiltrasyon kalınlığının karşılaştırılması
- **Şekil 14.** Üç grubun kornea kalınlığının karşılaştırılması
- **Şekil 15.** Üç grubun İK/KK oranının karşılaştırılması

SİMGELER VE KISALTMALAR

D: Diyoptri

IL: Interlökin

İG: İnfiltrasyon Genişliği

İK: İnfiltrasyon Kalınlığı

İK/KK: İnfiltrasyon Kalınlığı/Kornea Kalınlığı

KK: Kornea Kalınlığı

LASİK: Laser İn Situ Keratomileusis

OKT: Optik Koherens Tomografi

ÖS-OKT: Ön Segment Optik Koherens Tomografi

PAS: Periodic-Asid-Schiff

ÖZET

Amaç: Bakteriyel keratitli olgularda klinik ve demografik özelliklerin belirlenmesi ve korneal tutulumun ön segment optik koherens tomografi (ÖS-OKT) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak erken dönemde etken ajanın tahmininde, ÖS-OKT'nin spesifik veriler sağlayıp sağlamadığı da incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde, Ocak 2013-Haziran 2022 tarihleri arasında, geçirilmiş bakteriyel keratit nedeniyle takipli, 18-85 yaş arası olguların bulguları dosya ve sistem kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Toplam 117 hastanın 117 gözü çalışmaya dahil edildi. Yaş ve cinsiyet dağılımları, hastaneye başvuru öncesi geçen süre, etkilenen göz, hipopiyon varlığı ve risk faktörlerinin olup olmadığı belirlendi. Korneal lezyon bölgesi, santral veya periferik olarak not edildi. ÖS-OKT kayıtlarından, korneal lezyon parametreleri incelendi. İnfiltrasyon genişliği (İG), infiltrasyon kalınlığı (İK), infiltrasyon alanındaki kornea kalınlığı (KK) ve İK/KK oranı hesaplandı. Olgular, kayıtlardaki kültür sonuçlarına göre; kültürde üreme olmayanlar, Gr (+) üremesi olanlar ve Gr (-) üremesi olanlar olarak üç gruba ayrıldı. Kültürde üremesi olan olguların spesifik bakteri tipleri belirlendi. Grupların demografik özellikleri, klinik bulguları ve ÖS-OKT parametreleri karşılaştırıldı. ÖS-OKT parametreleri arasındaki korelasyonlar incelendi.

Bulgular: Olguların 42 (%35.9)'si kadın, 75 (%64.1)'i erkekti. Hastaların ortalama yaşı 50.4±18.6 yıl ve hastaneye başvuru süresi 3.97±3.46 gündü. 117 olgunun 81 (%69.2)'inde risk faktörü vardı. En sık görülen risk faktörü travma (%69.1) idi. Olguların 45 (%38.5)'inde kültürde üreme izlendi; 29 (%64.4)'u Gr (+) ve 16 (%35.6)'sı Gr (-) bakteriydi. En sık izlenen bakteriler koagülaz negatif stafilokok (%31.1) ve Pseudomonas aeruginosa (%24.4) idi. Gr (-) keratitli olguların 10 (%62.5)'unda ve Gr (+) keratitli olguların 8 (%27.6)'inde hipopiyon mevcuttu (p=0.049). ÖS-OKT verileri olan 40 hastanın ortalama yaşı 51.2±19.2 yıl ve hastaneye başvuru süresi 2.88±1.20 gündü. Bunların 15 (%37.5)'inde kültürde üreme olmazken, 14 (%35)'ünde Gr (+) üreme ve 11 (%27.5)'inde Gr (-) üreme saptandı. Korneal lezyon bölgelerine bakıldığında; kültürde üreme olmayan olguların 12 (%80)'sinin, Gr

(+) üreme olanların 7 (%50)'sinin ve Gr (-) üreme olanların 11(%100)'inin kornea santralini tuttuğu izlendi (p=0.014). Grupların ÖS-OKT verileri karşılaştırıldı. Gr (-) grubun İG ölçümleri; Gr (+) gruba (p=0.002) ve kültürde üreme olmayan gruba (p=0.010) kıyasla, anlamlı daha fazlaydı. Gr (-) grubun İK ölçümleri; Gr (+) gruba (p=0.002) ve kültürde üreme olmayan gruba (p<0.001) kıyasla, anlamlı daha fazlaydı. Gr (-) grubun KK ölçümleri; Gr (+) gruba (p=0.040) ve kültürde üreme olmayan gruba (p=0.002) kıyasla, anlamlı daha fazlaydı. Gr (-) grubun İK/KK oranları; Gr (+) gruba (p=0.002) ve kültürde üreme olmayan gruba (p=0.033) kıyasla, anlamlı daha fazlaydı. Her üç grupta da İK ve KK arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (kültürde üreme olmayan grup için r=0.59, p=0.020; Gr (+) grup için r=0.55, p=0.040; Gr (-) grup için r=0.78, p<0.001). Ek olarak Gr (-) grupta ve Gr (+) grupta, İK ve İG arasında da anlamlı pozitif korelasyon vardı (sırasıyla r=0.65, p=0.030; r=0.80, p<0.001).

Sonuç: Çalışmamızda kültürde üreme olmayanlara ve Gr (+) bakteriyel keratitlere kıyasla; Gr (-) bakteriyel keratitlerin İG, İK, KK ölçümlerini ve İK/KK oranını anlamlı daha fazla saptadık. Ayrıca her üç grupta da İK arttıkça KK de artmaktaydı. Ek olarak Gr (-) ve Gr (+) üreme olan olgularda, İK arttıkça İG de artmaktaydı. Bu sonuçlardan yola çıkarak, bakteriyel keratitten şüphelenilen olgularda, kültür sonucu çıkana kadar geçen süreçte, erken dönemde yapılan bir ÖS-OKT, bize hızlı ve objektif veriler sunarak faydalı olabilir. Erken dönemde santral yerleşimli lezyonu olan, ÖS-OKT'de geniş ve derin bir infiltratı bulunan ve kornea kalınlığı artmış olan olguların, Gr (-) bakteriyel keratit olma ihtimali de daha fazladır. Bu bulgular, erken dönemde uygun spesifik tedavi seçiminde hekime, yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel keratit, İnfiltrasyon kalınlığı, İnfiltrasyon genişliği, Kornea kalınlığı, Ön segment optik koherens tomografi

ABSTRACT

Aim: It was aimed to determine the clinical and demographic characteristics of patients with bacterial keratitis and to evaluate the corneal involvement with anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT). In addition, whether AS-OCT provides specific data for the estimation of the causative agent in the early period was also examined.

Materials and Methods: The findings of patients aged 18-85 years, who were followed up due to previous bacterial keratitis in Izmir Tepecik Training and Research Hospital Ophthalmology Clinic, between January 2013 and June 2022, were analyzed retrospectively from their files and system records. A total of 117 eyes of 117 patients were included in the study. Age and gender distributions, admission time to the hospital, affected eye, presence of hypopyon and risk factors were determined. The corneal lesion site was noted either centrally or peripherally. Corneal lesion parameters were analyzed from AS-OCT recordings. Infiltration width (IW), infiltration thickness (IT), corneal thickness (CT) in infiltrated area and IT/CT ratio were calculated. According to the culture results in the records; the cases were divided into three groups as no growth in the culture, Gr (+) growth and Gr (-) growth. Specific bacterial types were determined in cases with growth in the culture. Demographic characteristics, clinical findings and AS-OCT parameters of the groups were compared. Correlations between AS-OCT parameters were investigated.

Results: Forty-two (35.9%) of the cases were female and 75 (64.1%) were male. The mean age of the patients was 50.4±18.6 years and the mean admission time to hospital was 3.97±3.46 days. There were risk factors in 81 (69.2%) of 117 cases. The most common risk factor was trauma (69.1%). Culture growth was observed in 45 (38.5%) of the cases; 29 (64.4%) were Gr (+) and 16 (35.6%) were Gr (-) bacteria. The most common bacteria were coagulase-negative staphylococci (31.1%) and Pseudomonas aeruginosa (24.4%). Hypopyon was present in 10 (62.5%) cases with Gr (-) keratitis and in 8 (27.6%) cases with Gr (+) keratitis (p=0.049). The mean age was 51.2±19.2 years and the admission time to the hospital was 2.88±1.20 days in 40 patients with AS-OCT data. While there was no growth in culture in 15 (37.5%) of them; Gr (+) growth was detected in 14 (35%) and Gr (-) growth was detected in 11

(27.5%). When the corneal lesion areas were examined; it was observed that 12 (80%) of the cases with no growth in culture, 7 (50%) of the cases with Gr (+) growth and 11 (100%) of the cases with Gr (-) growth involved the central cornea (p=0.014). The AS-OCT data of the groups were compared. IW measurements of the Gr (-) group were significantly higher than those of the Gr (+) group (p=0.002) and the group with no growth in culture (p=0.010). IT measurements of the Gr (-) group were significantly higher than those of the Gr (+) group (p=0.002) and the group with no growth in culture (p<0.001). CT measurements of the Gr (-) group were significantly higher than those of the Gr (+) group (p=0.040) and the group with no growth in culture (p=0.002). IT/CT ratio of the Gr (-) group were significantly higher than those of the Gr (+) group (p=0.002) and the group with no growth in culture (p=0.033). In all three groups, there was a significant positive correlation between IT and CT (r=0.59, p=0.020 for the group with no growth in culture; r=0.55, p=0.040 for the Gr (+) group; r=0.78, p<0.001 for the Gr (-) group). In addition, there was a significant positive correlation between IT and IW in the Gr (-) group and the Gr (+) group (r=0.65, p=0.003; r=0.80, p<0.001, respectively).

Conclusion: In our study, we found that IW, IT, CT measurements and IT/CT ratio of Gr (-) bacterial keratitis were significantly higher than those of the keratitis with no growth in culture and the Gr (+) bacterial keratitis. In addition, as IT increased, CT also increased in all three groups. Besides, in Gr (-) group and Gr (+) group, as IT increased, IW also increased. Based on these results, in cases with suspected bacterial keratitis, the AS-OCT performed in early period can be helpful by providing us with rapid and objective data, during the period until the culture result. Patients with a centrally located lesion, a wide and deep infiltrate on AS-OCT, and increased corneal thickness in early period are also more likely to have Gr (-) bacterial keratitis. These findings may guide the physician in choosing the appropriate specific treatment in early period.

Keywords: Bacterial keratitis, Corneal Thickness, Infiltration width, Infıltration thickness, Anterior segment optical coherence tomography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Keratit, korneanın inflamasyonla seyreden enfeksiyöz bir hastalığıdır. Keratit tek taraflı körlüğün önde gelen sebeplerinden biridir. Genelde ani ve hızlı gelişen bir inflamasyonla seyreder. Morbiditenin azaltılması için olabildiğince hızlı tedavi edilmesi gerekir. Bu nedenle tanının hızlı ve doğru şekilde konulması önem taşır.

Oküler yüzeyde enfeksiyon oluşumunu engellemek amacıyla bazı savunma mekanizmaları mevcuttur. Kornea epitelinin sağlamlığı, göz yaşında bulunan enzim ve immunoglobulinler ve göz kapağının açılıp kapanmasıyla oluşan temizleme hareketi bu mekanizmalar arasındadır. Kornea epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar bakterilere karşı bariyer görevi görür. Ek olarak epitel hücrelerinin fagositoz yeteneği de bu savunma mekanizmalarına katkı sağlar. Bakterilerin çoğu sağlam kornea epitelini geçemezler. Sağlam kornea epitel yapısı bozulduğunda bakteriyel keratitlere yatkınlık artar. Biyomikroskopik muayenede gram negatif bakterilerin neden olduğu keratitlerin gram pozitiflere kıyasla, daha geniş infiltrasyona ve daha şiddetli inflamatuar yanıta neden olduğu bildirilmiştir.

Anamnez ve biyomikroskopik muayene bulguları, bakteriyel keratitlerin ön tanısında yardımcı olabilir. Biyomikroskopik muayene; lezyonun kalınlığını ve genişliğini belirlemede ve tıbbi tedaviye verilen yanıtı tam olarak değerlendirmede erken dönemde yetersiz kalabilir. Ek olarak biyomikroskopik muayene yöntemleri, kişiye bağımlı olduğundan tanıda yetersiz olabilir. Tanıyı doğrulamada mikrobiyolojik yöntemlerden de yararlanabilir. Fakat bunun sonuçlanması belli bir süreyi gerektirir. Patojenitesi yüksek bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda gelişebilecek ağır klinik tablonun ve morbiditenin engellenmesi için olabildiğince erken ve etkili bir tedavi başlamak önemlidir.

Ön segment optik koherens tomografi (ÖS-OKT), yüksek çözünürlüğü olan ve dokularının kesitsel görüntülenmesine olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Kornea ve diğer ön segment yapılarının objektif olarak gösterilmesinde önemli bir yere sahiptir. Aynı zamanda hızlı ve non-invaziv özelliği nedeniyle de kullanım alanı giderek artmaktadır. Bu nedenlerle ÖS-OKT, bakteriyel keratitli olgularda etken ajanın tahmininde ve uygun spesifik tedavi seçiminde hekime, başlangıçtan itibaren faydalı bilgiler sağlayabilir.

Çalışmamızda, bakteriyel keratitli olgularda klinik ve demografik özelliklerin belirlenmesi ve korneal tutulumun ÖS-OKT ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak erken dönemde etken ajanın tahmininde, ÖS-OKT'nin spesifik veriler sağlayıp sağlamadığı da incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KORNEA ANATOMİSİ

Kornea, gözün ön tabakasında yer alır ve perifere doğru kalınlaşarak sklera ile devam eder. Göz küresinin ön 1/6`sını oluşturur. Avasküler, saydam ve konveks bir yapıdır.

Kornea gözün kırıcılık gücü en yüksek yapısı olup, ön tabakası +48.8 diyoptri (D), arka tabakası -5.8 D kırma gücüne sahiptir ve toplam kırma gücü +43 D'ye denk gelir. Refraktif indeksi 1.376`dır.

Kornea kalınlığı merkezde ortalama 520 μm, periferde 650 μm'dir. Korneanın vertikal çapı 11.7 mm, horizontal çapı 12.6 mm`dir. Anterior kurvatür yarıçapı 7,8 mm ve posterior kurvatür yarıçapı 6,8 mm`dir (8).

Korneanın duyusal inervasyonu trigeminal sinirin (5. CN) oftalmik dalından (V1) gelen uzun posterior siliyer sinirler ile alınır. Lifler korneaya girdikten sonra myelin kılıflarını kaybeder ve epitel bazal membranında sonlanır. Vücutta sinir uçlarının en yoğun bulunduğu yerlerden biri olan korneada, sinir uçlarının sayısı deridekinden 300 – 400 kat fazladır (21). Endotel tabakada sinir lifi bulunmaz (22).

Kornea, fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli olan glikozu endotel tabakası aracılığıyla aköz sıvıdan, oksijeni gözyaşı tabakasından sağlar.

Kornea anatomik olarak 5 tabakadan oluşur. (Şekil 1)

1- Epitel tabakası (30-50 mikron)

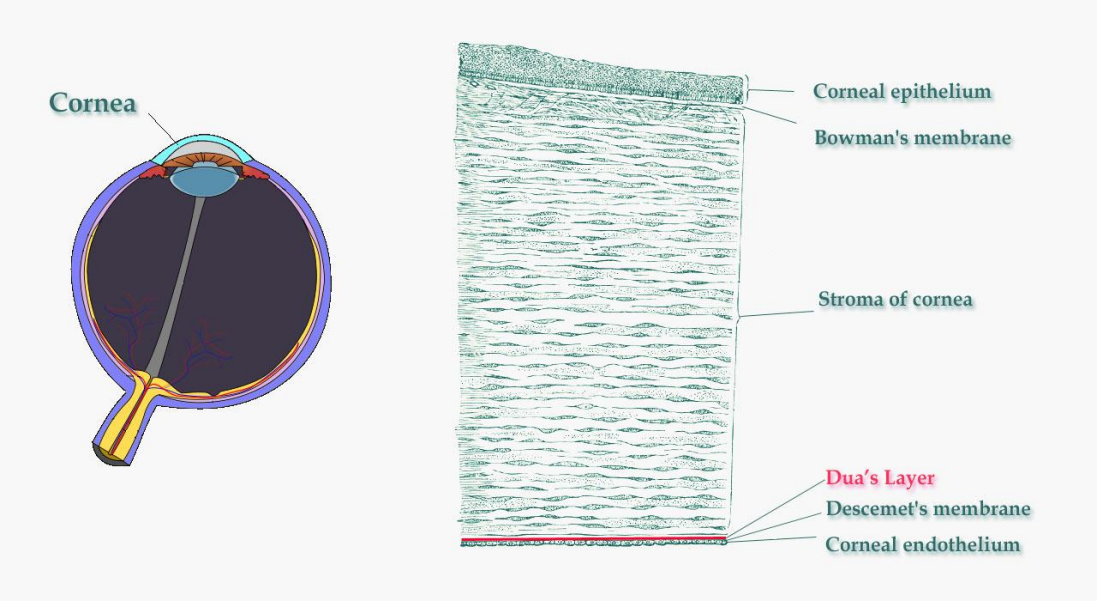
2- Bowman tabakası (8-14 mikron)

3- Stroma (400-700 mikron)

4- Dua tabakası

5- Descemet membranı (3-12 mikron)

6- Endotel tabakası (4-6 mikron)



Şekil 1: Kornea tabakaları

2.1.1. Epitel Tabakası

Kornea epiteli çok katlı keratinize olmayan hücrelerden oluşur ve yaklaşık 50 mikron kalınlığındadır. 3 ile 7 sıra hücre tabakasından meydana gelir. Kornea kalınlığının %10`unu oluşturur.

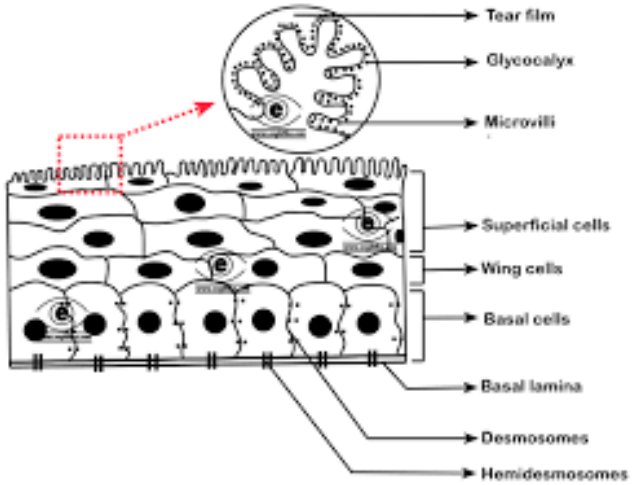
Epitel tabakası 3 tip hücreden oluşur (9) (Şekil 2).

a. Yüzeyel hücreler: Yassı hücreler olup 2-3 sıradan meydana gelir. İçerdikleri glikoprotein ve hidrofilik yapıdaki mikrovilluslar ile gözyaşı film tabakasının dağılımında ve stabilizasyonunda oldukça büyük önem taşır. Hücreler birbirleriyle, desmozomlar aracılığıyla, sıkı bağlantı yaparak dış etkenlere karşı bariyer oluştururlar.

b. Poligonal kanatsı hücreler: 2-3 sıra halinde bulunurlar.

c. Bazal kolumnar hücreler: Tek sıra halinde bazal membran üzerinde dizilmiş olup epitel kalınlığının %50'sini oluşturur. Bu hücreler mitoz ile çoğalıp öne doğru ilerleyerek diğer tabakalardaki hücreleri oluştururlar. Hemidesmozomlarla alttaki bazal membran tabakasına bağlanırlar (10,11).

Bazal membran: Epitelin bazal hücreleri tarafından salgılanır. Gerçek bir membran yapısında olup, PAS (+) boyanır. Başlıca görevleri epitel tabakaya çatı olmak ve epiteli alt tabakalardan ayırmaktır. İçerdiği laminin, integrin, kalinin, tip 3 ve tip 4 kollajenler ile epitel göçünde ve adezyonunda görev alır (12-13).



Şekil 2: Kornea epitel tabakası

2.1.2. Bowman Tabakası

Epitel tabasının altında, hücre içermeyen, 8-14 mikron kalınlığında ve düzenli dağılım göstermeyen tip 1 kollajen fibrillerinden oluşan tabakadır (14). Travmaya dirençli bir tabaka olup, ayrıca mikroorganizma ve tümör hücrelerinin penetrasyonuna karşı koruyucu tabakadır (15). Çoğalma yeteneği bulunmadığından dolayı yaşam boyu kalınlığı değişmez. Descemet tabakasından farkı, hasar aldıklarında rejenere olamaz ve skar dokusu bırakarak iyileşirler.

2.1.3. Stroma

Korneal kalınlığının %90'unu oluşturur ve 500 mikron kalınlığına sahiptir (14). Bu tabakanın %78`i su olup, geri kalan ağırlığının %80'ini kollajenler oluşturur. Bu kollejenlerin büyük bir kısmını tip 1 kollajen oluşturmakta olup, az miktarda tip 3,

tip 4 ve tip 6 kollajen bulunmaktadır (23). Bu kollajen liflerinin lamellar ve düzenli tarzda dizilmiş olması stromal saydamlığı sağlar.

Kollajen liflerin arasında başlıca keratan sülfat (%50) olmak üzere, kondroitin sülfat ve kondroitin sülfat-A gibi glikozaminoglikanlar da bulunur (15,16). Glikozaminoglikanların üretiminden mezenşimal kökenli olan keratositler sorumludur ve bu hücreler stroma içerisinde bulunur. Keratositler yaralanma durumunda fibroblastlara dönüşerek onarımı sağlar ve bu nedenle yaralanma durumlarında stromada ödem ve skar dokusuna sebep olur.

2.1.4. Dua Tabakası

Ağırlıklı olarak tip 1 kollajenden oluşan bu tabaka ilk defa 2013 yılında Dua ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hücre içermeyen, 10-15 ± 3.6 μm kalınlığında ve düzenli bir tabakadır (24).

2.1.5. Descemet Membranı

Stroma ile endotel arasında ve 10 mikron kalınlığında olup, başlıca tip 4 kollajenden oluşur (14). Bu yapı limbusta sonlanır ve iridokorneal açıda Schwalbe çizgisini oluşturur (15). Endotel hücreleri tarafından tekrar salgılanarak rejenere olabilirler. Endotelin bazal membranıdır.

2.1.6. Endotel

Hekzagonal yapılı tek katlı hücrelerden oluşur (Şekil 3). Yenidoğan döneminde 10 mikron olan kalınlık yaşla beraber azalarak 5 mikrona kadar düşer. Aynı şekilde yenidoğanda yaklaşık 4000 hücre/mm2 olan hücre sayısı yaşla beraber azalarak erişkinde yaklaşık 2500-3000 hücre/mm2 seviyesine düşer. Hücre sayısı 600 hücre/mm2 seviyesinin altına düştüğünde ise kornea ödemi gelişir. Rejenerasyon özelliği olmamasından dolayı travma durumunda kayıp hücrelerin yerleri, sağlam endotel hücrelerinin kendilerini hacmen büyüterek boşlukları doldurmasıyla sonuçlanır (17). Ön kamaradaki aköz sıvıyla temasından dolayı korneanın

beslenmesinden sorumludur. Arka yüzlerinde bulundurdukları Na-K ATPaz ve Na-HCO3 aktif iyon pompaları ile fazla suyu stromadan uzaklaştırırlar ve korneanın saydamlığını sağlarlar. Üzerindeki descemet membranına hemidesmozomlarla bağlanırlar (18-20).



Şekil 3: Endotel hücrelerinin speküler mikroskopide görüntüsü

2.2. BAKTERİYEL KERATİT

Keratit korneanın inflamasyonla karakterize enfeksiyonudur. Korneanın bütün katmanlarını etkileyebilir. Genelde konjonktivitten daha ciddi olma eğilimindedir, çünkü görme kaybına sebep olabilir.

Bakteriyel keratit monooküler görme kaybının başlıca nedenleri arasındadır (25). Genelde enfeksiyon akut bir klinik tablo ile başlar. Enfeksiyonun ilk safhalarında müdahale edilmezse korneal skara, bu da belirgin görme kaybına neden olabilir. Tedavisiz durumlarda ise yaygın göz ve orbita enfeksiyonuna, hatta korneal perforasyona sebep olabilir.

Epidemiyolojik veriler yeterli olmamakla beraber, gelişmekte olan ülkelerde oküler travma sonucu gelişen körlüğün büyük çoğunluğunun sebebinin bakteriyel keratit olduğu belirtilmektedir (26).

2.2.1. Direnç Mekanizmaları

Bakteriyel keratitler, genelde korneanın sağlıklı yapısının bozulması ve altta yatan predispozan durumlar sonucunda gelişir (25). Korneanın normal sağlıklı yapısının devam etmesi için normal oküler flora, göz yaşı tabakasında bulunan enzim ve immünoglobulinler, göz kapağının açılıp kapanmasıyla oluşan temizleme hareketi ve kornea epitelinin sağlamlığı büyük önem taşır.

Sağlam kornea epitelinin olması birçok bakterinin invazyonu engeller fakat Cornynebacterium diphtheria, gonokoklar, haemophilus ve listeria türleri sağlam kornea epitelini invaze edebilirler. Sağlam epitelinin hasara uğraması sonucu alttaki stroma ve bowman tabakası mikroorganizmalara karşı savunmasız hale gelir.

2.2.2. Risk Faktörleri

Bakteriyel keratitlerin birçoğunda altta yatan risk faktörüne rastlanır. Fakat %10 kadarı belirgin bir risk faktörü içermeyebilir. Başlıca risk faktörleri şunlardır;

-Travma

-Kontakt lens kullanımı

-Oküler yüzey hastalıkları

-Geçirilmiş korneal cerrahiler

-İmmün yetersizlik ve sistemik hastalıklar

-Topikal kortikosteroid kullanımı

-Göz kapağı anomalileri

2.2.2.1. Travma:

Travma, kornea epitel bütünlüğünü bozarak stroma, bowman gibi korneanın alt tabakalarını bakterilere açık hale getirir. Topikal anesteziklerin aşırı ve düzensiz kullanılması da kornea epitel bütünlüğünü etkileyerek enfeksiyona zemin hazırlayabilir (27).

Yapılan bir çalışmada fungal keratitlerin %35'inde, bakteriyel keratitli olguların %52'sinde travmaya rastlanmıştır (28).

2.2.2.2. Kontakt lens kullanımı:

Kontakt lens kullanımı sağlıklı gözlerde keratit riskini artıran en önemli durumlardan biridir. Gelişmiş ülkelerde en sık risk faktörü kontakt lens kullanımı olarak tespit edilmişken, gelişmekte olan ülkelerde travma önde gelen sebeplerdendir (6). Gelişmiş ülkelerde bakteriyel keratit için, gelişmekte olan ülkelerde ise Acanthamoeba keratiti için başlıca risk faktörüdür (29).

Yumuşak, sert-gaz geçirgen, silikon, hidrojel ve renkli kozmetik kontakt lensler gibi tüm kontakt lens çeşitleri keratit için risk oluşturur. Fakat kıyaslanacak olursa yumuşak kontakt lensler sertlere göre, uzun süreli kullanılan kontakt lensler ise günlük lenslere göre daha fazla risk barındırırlar (30). Kontakt lens kullanan bir kişide keratit gelişme riski %1.5'dur (31-33).

Kontakt lensi takıp çıkartırken kornea epitelinin zarar görmesi, önerilen kullanım süresine uygun kullanmamak, gerekli hijyen kurallarına uymamak, gece lensle uyumak ve sigara kullanmak kontakt lens kullanıcılarında keratit riskini artıran başlıca etmenlerdir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde özel lens solüsyonları yerine çeşme suyu kullanılması Acanthamoeba keratiti için risk oluşturmaktadır (34-37). Kontakt lensin uzun süreli gözde kalması korneanın oksijensiz kalmasına sebep olur ve epitel proliferasyonuna engel olarak epitelyal hemostazı yavaşlatırlar.

Bakteriler direkt olarak kontakt lense yapışabilirler ve kontakt lens kaplarında canlılığını idame ettirebilirler (38,39). Uzun süre ve özensiz kullanılan yıpranmış lensler, yüzeyindeki protein ve müsin birikintileri ile beraber bakterilerin kendi polisakkarit yapıları bakteri adezyonu açısından uygun ortam oluşturur.

Kontakt lens kullanıcılarında gelişen keratitlerde izole edilen en sık bakteri Pseudomonas aeruginosa olarak tespit edilmiştir (40).

2.2.2.3. Oküler yüzey hastalıkları:

Skatrisyel pemfigoid, Steven Johnson sendromu, kimyasal hasar, radyasyon, vitamin A eksikliği, vernal keratokonjonktivit, atopik keratokonjonktivit ve kronik herpes simpleks keratiti gibi hastalıklar kornea epitelinde skuamöz metaplazi ve gözyaşı tabakasında değişikliklere sebep olmaktadır (41). Böylece korneanın koruyucu mekanizmaları ortadan kalkarak bakteri adezyonuna uygun ortam oluşur ve keratit gelişir.

2.2.2.4. Geçirilmiş korneal cerrahiler:

Kornea nakli sonrası yaşam boyu bakteriyel keratit görülme riski, yapılan bir çalışmada %2-5 insidansında görülmüştür (42). Keratoplasti sonrası bakteriyel keratit için de belirgin predispozan faktörler vardır. Bunlar; operasyon sonrası uzun süre kontakt lens kullanımı, iyileşmeyen epitel defektleri, uzun süreli topikal kortikosteroid kullanımı, korneal sütürlara bağlı sorunlar ve kuru göz sendromunun bulunmasıdır (43).

Laser in situ keratomileusis (LASİK) ve radyal keratotomi gibi refraktif cerrahilerin günümüzde uygulaması oldukça artmıştır. Refraktif cerrahi sonrası da bakteriyel keratit görülme riski mevcuttur ve bu operasyon sonrası herhangi bir dönemde olabilir. Korneal hassasiyette azalma ve rekürren korneal epitel hasarları bakteriyel keratit gelişimine zemin hazırlar. LASİK sonrası gelişen bakteriyel keratitlerde en sık izole edilen patojen Mycobacterium'dur (44).

2.2.2.5. İmmün yetersizlik ve sistemik hastalıklar:

Edinilmiş immün yetmezlik sendromu ve diğer immün yetmezlik sendromlarında bakteriyel keratit sıklığı normale göre yüksek izlenmemiştir. Fakat enfeksiyon daha şiddetli, daha uzun ve tedaviye direnci fazla olmaktadır (45).

Beslenme yetersizliği, sürekli ve uzun süre alkol kullanımı, bağ doku hastalıkları, vasküler hastalıklar korneal yüzeyi bozarak keratite zemin oluştururlar. Bu hastalarda gelişen keratitlerde Moraxella enfeksiyonun saptanma oranı yükselmiştir (46).

2.2.2.6. Topikal kortikosteroid kullanımı:

Topikal steroidler özellikle fungal keratitler için risk faktörüdür. Mikrobiyal keratit gelişen olguların %30'unda topikal steroid kullanım öyküsü mevcuttur (47,48).

2.2.2.7. Göz kapağı anomalileri:

Entropion, ektropion ve lagoftalmus gibi durumlar kornea epitelinin açıkta kalmasına neden olarak oküler yüzey savunmasını bozarlar.

Trikiyazis, distikiyazis gibi kapak patolojileri ise tekrarlayan epitel hasarlarına sebep olurlar.

2.3.3. Patogenez

2.3.3.1.Bakteriyel adezyon:

Bakteriler epitel hasarı olan korneanın kenarlarına, bu bölgelerin yakınındaki stromaya ve bazal membrana yapışır. Özellikle hasarlanmış epitelin bulunduğu yerdeki glikokaliks tabakası bakterilerin adezyonu için oldukça duyarlıdır. Glikokaliks tabakasına yapışan bakteri böylece göz kapağının ve gözyaşı tabakasının savunma mekanizmasını ekarte etmiş olur. Bu adezyon bakteriyel adezinler ve oküler yüzeydeki glikoprotein reseptörleri arasında olur (49).

2.3.3.2. Bakteriyel invazyon:

Bakteri yüzeyindeki invasin ve integrin gibi proteinler ile epitel yüzeyindeki proteinler invazyona aracılık eder. Bakterilerin salgıladığı proteazlar da bu olaya katılır. Bu süreçte antibiyotik başlanmadığı koşulda bakteriler invaze olmaya ve stromada çoğalmaya devam ederler.

Bakterilerin çoğu sağlam epitele invaze olamazlar. Fakat Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Cornynebacterium diphtheria, Listeria monocytgones, Haemophilus gibi bakteriler özel reseptörleriyle sağlam korneayı invaze edebilirler.

2.3.3.3. Korneal inflamasyon ve doku hasarı:

İnvazyon sonrası immünoglobulinler, sitokinler, eikozanoidler, vazoaktif aminler, nöropeptidler, fibronolitik sistem ve kompleman komponentleri gibi mediatörlerin salgılanmasıyla korneal inflamasyon başlar. Korneal inflamasyon da doku hasarına sebep olur.

2.3.4. Bakteriyel Keratitlerin Klinik Özellikleri

Eskiden bakteriyel keratitli olgularda Streptococcus pneumoniae en sık saptanan etken iken, kontakt lens kullanımının hızla artmasıyla Pseudomonas ve Staphylococcus oranı yükselmiştir. Diyabetik ve malnütrisyonu olan hastalarda ise Moraxella sıklığı yüksektir (46).

Bakteriyel keratite sebep olan birçok bakteri mevcuttur. Gelişmiş ülkelerde en sık etken Pseudomonas ve Staphylococcus, gelişmekte olan ülkelerde Streptococcus oranı yüksektir (50,51). Etkenlerin sıklığı Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. ABD'de yaygın görülen bakteriyel keratit etkenleri (American Academy of Oftalmology/2000)

Organizma	**Etken Bakteriler**	**Oranlar (%)**
Gram pozitif		**50-90**
Gram pozitif kok	Staphylococcus aureus	11-30
	Koagulaz negatif stafilokoklar	5-40
	Streptococcus pneumoniae	5-25
	Streptococcus viridans	1-15
Gram pozitif basil	Cornybacterium türleri	1-5
	Propionibacteriium türleri	1-5
	Mycobacterium türleri	1-2
Gram negatif		**10-50**
Gram negatif basil	Pseudomonas aeruginosa	5-45
	Serratia marcescens	1-8
	Proteus mirabilis	1-5
	Enterik gram negatif basil	1-10
Gram negatif kokobasil	Haemophilus influenzae	1-6
	Moraxella türleri	1-5
Gram negatif kok	Neisseria türleri	1

Bakteriyel keratitlerde klinik birçok faktöre bağlıdır. Bunlar patojenin virülansı, konağın immün sistemi, daha önceden veya mevcut kullanılan topikal damlar, mevcut korneal ve göz kapağı patolojileri ve enfeksiyonun süresi gibi durumlardır. Hastalar genelde görme keskinliğinde azalma, ağrı, fotofobi, akıntı ve konjonktival hiperemi gibi şikayetle başvururlar ve bu bulgular genelde ortak şikayetlerdir (52). Tanıda bakteriyel keratiti düşündüren başlıca bulgular düzensiz sınırlı korneal infiltrasyon, etrafında stromal ödem ve üzerinde epitel defekti olmasıdır.

Şiddetli keratiti düşündürecek başlıca bulgular şunlardır; (53)

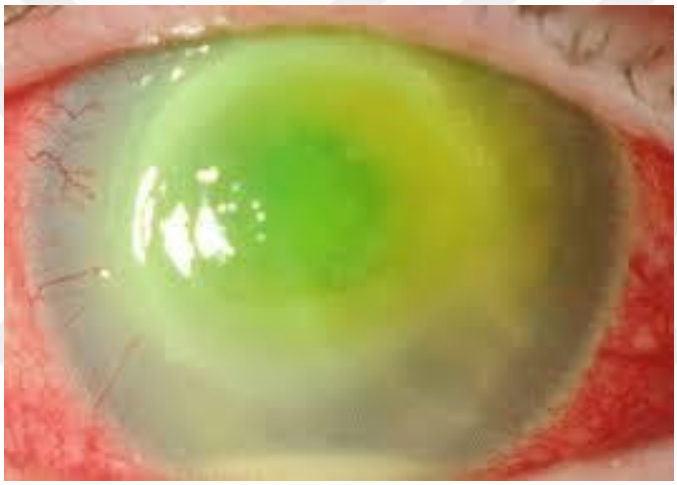
- İnfiltrasyonun kornea kalınlığının 1/3'ünden fazla olması
- İnfiltrasyon boyutunun 6 mm'den fazla olması
- Progresyonun hızlı olması
- Skleral tutulum olması veya perforasyon riski içermesi

Şiddetli ve hızlı ilerleyen keratite sebep olan patojenler çoğunlukla S. aureus, S. pneumoniae, Beta hemolitik Streptococcus ve P. Aeruginosa gibi bakterilerdir.

Staphylococcus normal göz florasında bulunur ve fırsatçı patojenlerdendir. Büllöz keratopati, herpetik keratit veya iyileşmeyen epitel defektleri gibi korneal savunmanın etkilendiği durumlarda keratite neden olurlar. Genelde gri-beyaz ve düzgün sınırlı lezyonlara sebep olurlar. S. aureus bağlı keratitlerde diğerlerinin aksine daha hızlı ilerleyen, daha şiddetli ve derin yerleşimli infiltrasyona neden olan, endotelyal plak ve abse ile ilerleyen bir tablo oluşur.

Streptococcus pneumoniae, çoğunlukla travma sonrası gelişip akut ve hızlı şekilde ilerler. Derin korneal ülser, abse, endotelyal plak, yoğun ön kamara reaksiyonu, belirgin hipopiyon ve posterior sineşiler izlenebilir. Geç tedavi başlanan veya tedavisiz olgular korneal perforasyonla sonuçlanabilir. S. pyogenes sıklığı daha az fakat aynı şekilde ağır tablolara neden olabilirler.

Pseudomonas aeruginosa, kontakt lens kullanıcılarında ve ağır tablo ile seyreden bakteriyel keratitlerde en sık izole edilen gram negatif etkendir. Bakımı kötü olan havuzlarda, lens kutularında ve lens solüsyon kaplarında kontamine olabilirler. Hasarlanmış kornea epiteline tutunarak hızla korneanın derin katmanlarına invaze olur. Yeterli tedavinin sağlanamadığı durumlarda tüm kornea katmanlarını tutabilir. Halka şeklinde derin korneal infiltrata sebep olurlar. İnfiltrat etrafında kornea, yoğun ödeme bağlı buzlu cam görünümündedir (Şekil 4). Çoğunlukla yoğun ön kamara reaksiyonu ve belirgin hipopiyon izlenir. Hızlı bir şekilde desmatosel oluşumu ve perforasyon gelişmesi karakteristik özelliklerindendir.



Şekil 4: *Pseudomonas aeruginosa* keratitinin biyomikroskopik görünümü

Nocardia asteroides, ağrısız infiltratlara sebep olurlar. Gram pozitif basil olup genelde toprak bağlantılı travmalar sonucunda gelişir. Korneal infiltratlar genelde yüzeyeldir, fakat satellit lezyon ve filament görülebilmesi nedeniyle fungal keratitlerle ayrımın iyi yapılması gerekir.

N. gonorrhoeae, genelde hiperpürülan konjonktivitle sebep olur fakat oftalmia neonatorum ve erişkinlerde uzamış konjonktivit sonrası kendini keratit ile gösterir. Genelde infiltratlar periferik yerleşimlidir. Tabloya yoğun kemozis eşlik eder. Halka şeklinde ülser karakteristik özelliği olup hızlı bir şekilde korneal perforasyona sebep olabilir.

Bacillus cereus, toprakta bulunan bir patojen olup kontamine olduğu bir korneal travma durumunda kemozis, proptozis ve yoğun kapak ödeminin eşlik ettiği keratite sebep olur. Halka şeklinde infiltrat yaparlar. Virülansının oldukça yüksek olmasında dolayı saatler içinde perforasyona ilerleyebilir.

İnfeksiyöz kristalin keratopati, alışılagelmişin dışında kornea epitelinin sağlam olduğu, stromada iğne şeklinde infiltratlarla karakterize bir patolojidir. En sık etken S. viridans olarak izlenmiştir. Keratoplasti sonrası terapötik yumuşak kontakt lens kullanımı ve topikal kortikosteroidlerin uzun süre kullanılması başlıca predispozan faktörlerdendir (54).

2.3.5.Tanı

Bakteriyel keratitlerde tanı için başta ayrıntılı anamnez alınmalı ardından kapsamlı oftalmolojik muayene yapılmalıdır. İnfeksiyöz ve steril infiltrasyon ayrımı ve etkenin belirlenmesi ancak korneal kazıntı yapılıp materyalin kültürde üretilmesiyle yapılabilir. Fakat klinikte öncelikle başlanan ampirik antibiyotik tedavisine yeterli yanıt alınamadığında etken tespiti ve antibiyogram çalışması yapılır.

Aşağıdaki durumlarda ise yayma ve kültür mutlaka yapılmalıdır.

- Derin ve geniş çaplı infiltrasyonlar
- Santral tutulum
- Uzun süren ve tedaviye yanıt vermeyen olgular
- Amip, fungal, mikobakteri veya gonokok düşündürecek karakteristik bulguların varlığı
- Birden fazla odağın olduğu olgular

Korneal kazıntı inflamasyonun en yoğun olduğu yerden yapılmalıdır. Sadece pürülan materyal değil yara yerinin kenarındaki korneadan da örnek alınmalı hatta verimliliği artırmak için birden fazla örnek alınmalıdır. Üreme oranını yükseltmek amacıyla mümkünse hasta başında uygun besiyerlerine ekim yapılmalıdır. Hasta kontakt lens kullanıcıysa kontakt lens, lens kutusu ve lens solüsyonu kültürleri de alınmalıdır. Sık kullanılan besiyerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Korneal kazıntılarda kullanılan kültür besiyerleri

Kültür Besiyeri	**İzole Edilen Organizma**
Kanlı agar	Aerobik ve fakültatif anaerobik bakteriler (P. aeruginosa, S. aureus, S. epidermidis, S. pneumoniae)
Çikolata agar	Aerobik ve fakültatif anaerobik bakteriler (H. influenza, N. gonorrhea, Bartonella türleri)
Thioglikolat besiyeri	Aerobik ve fakültatif anaerobik bakteriler
Anaerobik kanlı agar	P. acnes, peptostreptococcus
Lowenstein-Jensen agar	Mycobacterium ve Nocardia türleri
Sabouraud dekstroz agar	Mantarlar
Middlebrook agar	Mycobacterium türleri
Thayer-Martin agar	Patojenik Neisseria türleri

Korneal kazıntı boyamalarında en sık kullanılan boyalar Gram ve Giemsa boyalarıdır. En sık kullanılan boyalar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Kornea kazıntılarında kullanılan boyalar

Boya	Organizma
Gram	Bakteriler, mantarlar, Acanthamoeba
Giemsa	Bakteriler, mantarlar, Chlamydia, Acanthamoeba
Kalkoflor beyazı	Mantarlar, Acanthamoeba
Asit-fast boya	Mycobacterium, Nocardia
Akridin orange	Bakteriler, mantarlar, Acanthamoeba

Tekrarlanan kültürlerde sonuç alınamamışsa, tedaviye yanıt yeterli değil ise ve klinik tablo gürültülü bir şekilde ilerliyorsa korneal biyopsi yapmak gerekir. Alınan parçanın bir kısmı histopatolojik inceleme için patolojiye, diğer kısmı ise kültür ve boyama için gönderilmelidir.

2.3.6.Tedavi

Bakteriyel keratitlerde erken tedavi morbidite açısından çok önemlidir. Bundan dolayı şüphe duyulduğu anda patojenin gösterilmesine gerek duyulmadan etkili bir tedavi başlanmalıdır. Tedavide, şüpheli etken ve predispozan faktörler göz önüne alınarak enfeksiyonu baskılamak, hastanın şikayetlerini ve ağrısını azaltmak, korneal inflamasyonu baskılayarak hasarı azaltmak ve kornea epitelinin iyileşmesi amaçlanmalıdır.

Enfeksiyon bölgesine ulaşabilirlik ve yüksek konsantrasyon açısından en etkili tedavi topikal antibiyotiklerdir. Pomad veya merhemler gece yatmadan kullanılabilir fakat eş zamanlı kullanılması penetrasyonu etkilemesinden dolayı önerilmez. Sağlıklı bireylerde kornea epiteli topikal antibiyotikler açısından bariyer görevi görür. Fakat keratitli olgularda epitelin hasarlı olması stromaya erişimi kolaylaştırır.

Sağlıklı gözlerde sistemik antibiyotiklerin emilimi zayıftır. Ancak yoğun inflamasyonun eşlik ettiği bakteriyel keratitlerde sistemik antibiyotiğin göze geçişi artar. Aşağıdaki durumlarda topikal tedaviye ek olarak sistemik antibiyotikler eklenmelidir (55-57).

- Ciddi gonokokkal keratokonjonktivitler
- H. influenza ve P. aeruginosa keratitleri
- Korneal perforasyonun eşlik etmesi
- Korneal perforasyon riski olan keratitler
- Skleral tutulum
- Korneaskleral travma sonrası gelişen keratitler

Önerilen antibiyotikler ve topikal-subkonjonktival dozları Tablo 4'de belirtilmiştir.

Tablo 4. Antibiyotik tedavisi ve dozları

Mikroorganizma	**Antibiyotik**	**Topikal Konsantrasyon**
Mikrobik ajanın tespit edilemediği veya polimikrobiyal keratitlerde	Sefazolin + Tobramisin veya Gentamisin veya Florokinolon	50 mg/ml 9-14 mg/ml Değişken
Gram pozitif kok	Sefazolin Vankomisin Basitrasin Florokinolon	50 mg/ml 15-50 mg/ml 10.000 IU Değişken
Gram negatif basil	Tobramisin veya Gentamisin Seftazidim Florokinolon	9-14 mg/ml 50 mg/ml Değişken
Gram negatif kok	Seftriakson Seftazidim Florokinolon	50 mg/ml 50 mg/ml Değişken
Nontuberküloz mikobakteri	Amikasin Klaritromisin Azitromisin Florokinolon	20-40 mg/ml 10 mg/ml 10 mg/ml Değişken
Nocardia	Sülfasetamid Amikasin Trimethoprim/sülfametoksazol	100 mg/ml 20-40 mg/ml 16 mg/ml- 80mg/ml

Şiddetli ağrısı olan hastalarda analjezik tedavi sağlanmalıdır. Sikloplejik ajanlar hem siliyer spazmı engelleyerek ağrıyı azaltırlar hem de arka sineşi oluşumunu engellerler. Göz içi basıncının kontrolü sık olarak yapılmalı gerekli durumlarda müdahale edilmelidir.

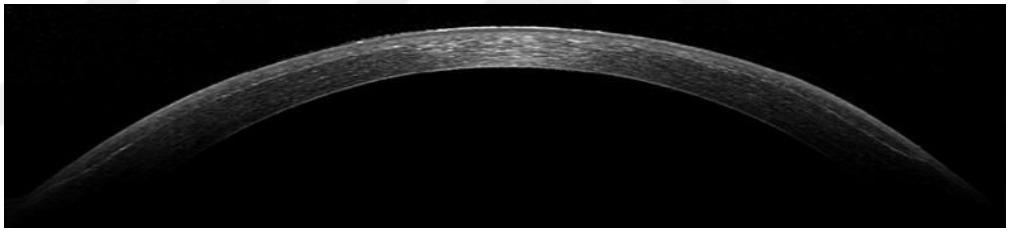
Akut safhada bakteri kolonizasyonunu artıracağı için kapama tedavisi uygulanmamalıdır. Fakat eradikasyon sağlandıktan sonra göz kapama ve yumuşak kontakt lens uygulaması korneal epitel iyileşmesini hızlandırır (55).

Topikal kortikosteroidler korneal inflamasyonu baskılamak amacıyla kullanılabilir. Fakat immunsupresyon yaparak bakterilerin tekrar çoğalması ve nüks riskinin artması, kollajen sentezini baskılayarak yara iyileşmesinde bozulma, göz içi basıncının yükselmesi ve katarakt gelişimi gibi durumlara sebep olabileceği için dikkatli olunmalıdır. Yapılan bir çalışmaya göre Nocardia haricindeki patojenler bağlı bakteriyel keratitlerde, ilk 48 saat antibiyotik tedavisinin ardından başlanan topikal kortikosteroidlerin inflamasyonu baskılayarak skar oluşumu azalttığı izlenmiş ve bu da hastaların enfeksiyon sonrası görme keskinliklerinde belirgin artış sağlamıştır (58).

Korneal perforasyonla sonuçlanan durumlarda cerrahi tedavi gereksinimi mevcuttur. Perforasyonun lokalizasyonunu ve boyutuna göre çeşitli tedaviler uygulanabilir. Eğer perforasyon periferik yerleşimli ise konjonktiva flepleri kullanılabilir. Küçük bir perforasyon alanı mevcutsa siyanoakrilat doku yapıştırıcıları ile müdahale edilebilir. Perforasyon alanı geniş ve yaygın nekroz eşlik ediyorsa penetran keratoplasti yapılmalıdır.

2.3. ÖN SEGMENT OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

Optik koherens tomografi (OKT), non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. İlk OKT Carl Zeiss Meditec tarafından 1995 yılında piyasaya sunuldu. En başlarda bu teknoloji ile retina görüntülemesi yapıldı. Daha sonrasında retinal OKT ile aynı dalga boyunu kullanarak (810 nm) ön segment değerlendiren ön segment OKT(ÖS-OKT) geliştirildi. Fakat bu dalga boyunda ön segment yapılarına penetrasyonun iyi olmaması ve saçılmalardan dolayı yeterli verim alınamamıştır. Skleral penetrasyonu artırmak ve ön segment yapılarını daha iyi görüntülemek için dalga boyu 1310 nm olarak geliştirilmiştir. Dalga boyunun yükselmesiyle ışığı yüksek oranda saçan dokulara penetrasyonu artırılmıştır. Diğer dalga boylarına oranla ölçüm 20 kat daha hızlı olmasından dolayı hasta kaynaklı artefaktlar çok az düzeye indirilmiştir (Şekil 5). Oküler ortam 1310 nm dalga boyunun %90'ını emer ve retinaya ulaşan miktar az olduğundan dolayı daha güvenlidir.



Şekil 5: Spectralis ÖS-OKT cihazıyla çekilmiş kornea görüntüsü

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18/07/2022 tarih ve 2022/07-02 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak yapılmış ve Helsinki Bildirgesi'nin etik standartlarına uyulmuştur. Çalışmaya katılan hasta ve/veya hasta yakınlardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

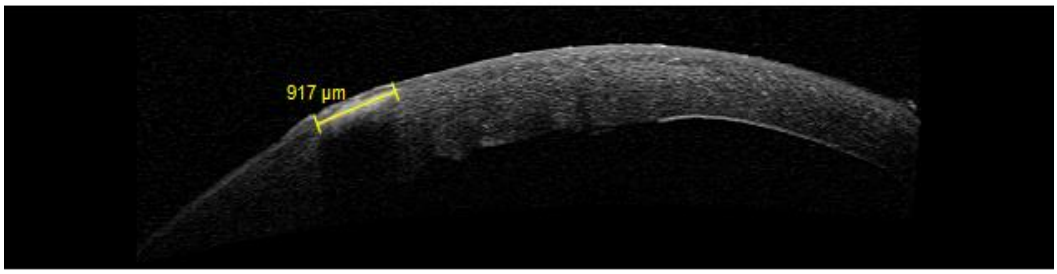
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde, 01.01.2013- 31.06.2022 tarihleri arasında, geçirilmiş bakteriyel keratit nedeniyle takipli olan, 18-85 yaş arası olguların bulguları dosya ve sistem kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Toplam 117 hastanın 117 gözü çalışmaya dahil edildi. Bakteriyel keratit tanısıyla takipli, dosya ve sistem kaydı olan, kültür ekimi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Kronik göz hastalığı olanlar, oküler cerrahi geçirmiş olanlar, tekrarlayan keratit öyküsü olanlar, 18 yaşın altında ve 85 yaşın üstünde olanlar, hastanemize başvuru öncesi antibakteriyel tedavi başlanmış olgular, sistemik ve oküler sekonder enfeksiyonu olanlar, kültürde polimikrobiyal üreme olan ve dosya takiplerinde viral keratit tanısı konan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

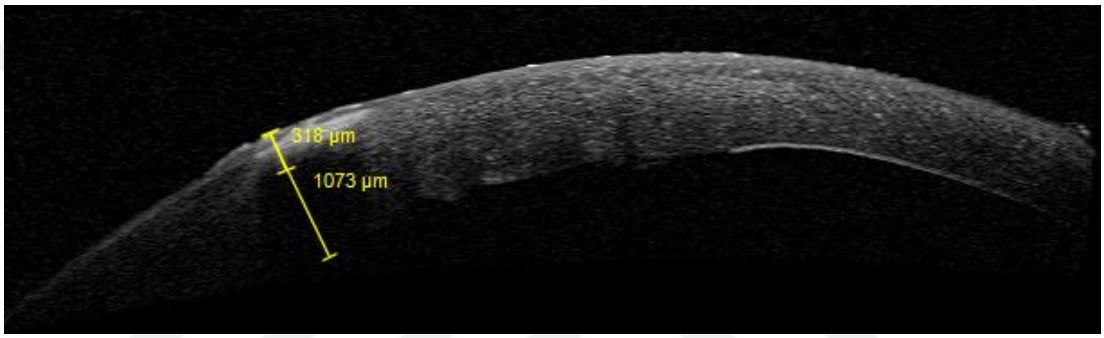
Olguların dosyaları incelenerek yaş ve cinsiyet dağılımları, hastaneye başvuru öncesi geçen süre, etkilenen göz, hipopiyon varlığı, keratit oluşumuna neden olabilecek risk faktörlerinin (kontakt lens kullanımı, travma varlığı, göz kapağı hastalığı, oküler yüzey hastalığı) olup olmadığı belirlendi. Sistemdeki ön segment fotoğraflarına ve dosya kayıtlarına bakılarak; korneal lezyon bölgesi, santral veya periferik olarak not edildi. Beş mm çaplı kornea merkezli bölgedeki lezyonlar santral olarak tanımlanırken, bu bölgenin dışında kalan lezyonlar periferik olarak kaydedildi. Birden çok bölgeyi kapsayan keratitli olgular çalışmaya alınmadı.

Hastaların sistemde kayıtlı ÖS-OKT görüntülemelerine bakılarak korneal lezyon parametreleri incelendi. Görüntülerde endotelyal plağı olan, korneal ülser ve/veya perforasyon gelişmiş olgular çalışmaya dahil edilmedi. Lezyonların infiltrasyon genişliği (İG), infiltrasyon kalınlığı (İK) ve infiltrasyon alanındaki kornea kalınlığı (KK) ölçülerek kaydedildi. İK ve KK ölçümleri infiltrasyonun vertikal olarak en derin yerleşimli bölgesinden yapıldı. İK/KK oranı hesaplandı (Şekil 6,7,8).

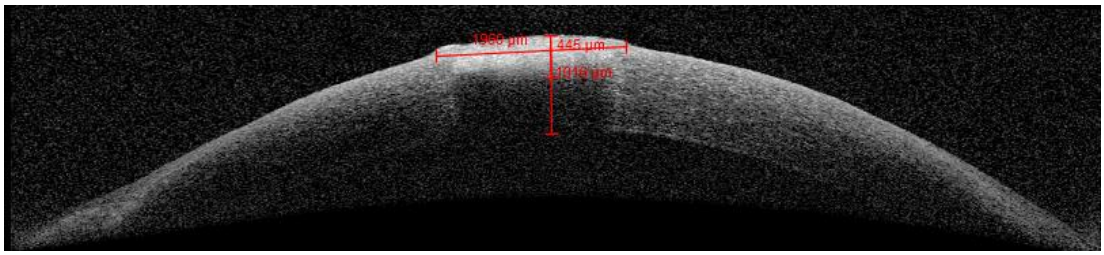
Tüm hesaplamalar klinik bulgulara kör olan ve aynı kişi tarafından yapıldı. Hesaplamalarda en az 3 ölçüm alındı ve bu ölçümlerin ortalama değeri kullanıldı. ÖS-OKT taramaları için Spectralis OKT cihazının (SD-OCT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) ön segment modülü (Spectralis Anterior Segment Module) kullanıldı. Hiper-reflektif korneal lezyonun horizontal (İG) (Şekil 6) ve vertikal (İK) (Şekil 7) eksende en geniş uzanımı, ölçümlerde kullanıldı.



Şekil 6: ÖS-OKT'de İG'nin ölçülmesi



Şekil 7: ÖS-OKT'de İK ve KK'nın ölçülmesi



Şekil 8: ÖS-OKT'de KK, İK ve İG'nin beraber gösterilmesi.

Hastaların dosya ve sistem kayıtlarına bakıldığında, kültür alımının OKT çekimi sonrası yapıldığı görüldü. Bu kayıtlardan kültür sonuçları incelendi. Kültür sonuçlarına göre; üreme olmayanlar olgular, gram pozitif üremesi olanlar ve gram negatif üremesi olanlar olarak üç gruba ayrıldı. Ayrıca gram pozitif ve gram negatif üreme olan olguların spesifik bakteri tiplerine göre alt grupları belirlendi.

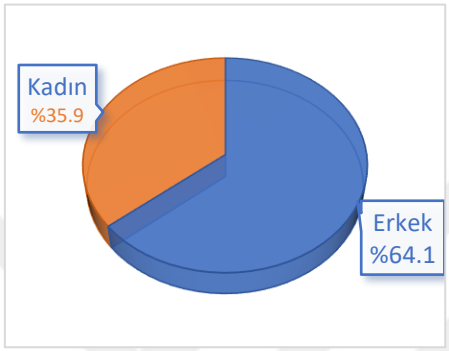
Üç grubun demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet dağılımları, hastaneye başvuru öncesi geçen süre, etkilenen göz ve olası risk faktörleri), klinik bulguları (korneal lezyon bölgesi, hipopiyon varlığı) ve ÖS-OKT' de bakılan parametreleri (İG, İK, KK, İK/KK) karşılaştırıldı. Her üç grup için İK değerinin İG ve KK değerleri ile korelasyonlarına ve İG değerinin KK değeri ile korelasyonuna bakıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 20 programı kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce olgu sayısına yönelik güç analizi yapıldı ve toplam örneklem büyüklüğünün en az 34 olması gerekliliği belirlendi (0.05 alfa hatası ve 0.80 etki büyüklüğü ile). Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ya da ortanca (interquartile range: %25-%75) olarak sunuldu. Normal dağılım varlığına, histogramlar, Q-Q plotlar ve Shapiro-Wilk testine göre karar verildi. Sürekli değişkenler iki grup arasında karşılaştırılırken normal dağılım olup olmamasına göre bağımsız gruplarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testinde anlamlılık olması halinde post-hoc Bonferroni düzeltmeli Dunn testi kullanıldı. İki değişken arasındaki doğrusal ilişkiler Spearman korelasyon analiziyle bakıldı. P değerinin <0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bakteriyal keratit tanısı almış, toplam 117 hastanın 117 gözü çalışmaya alındı.

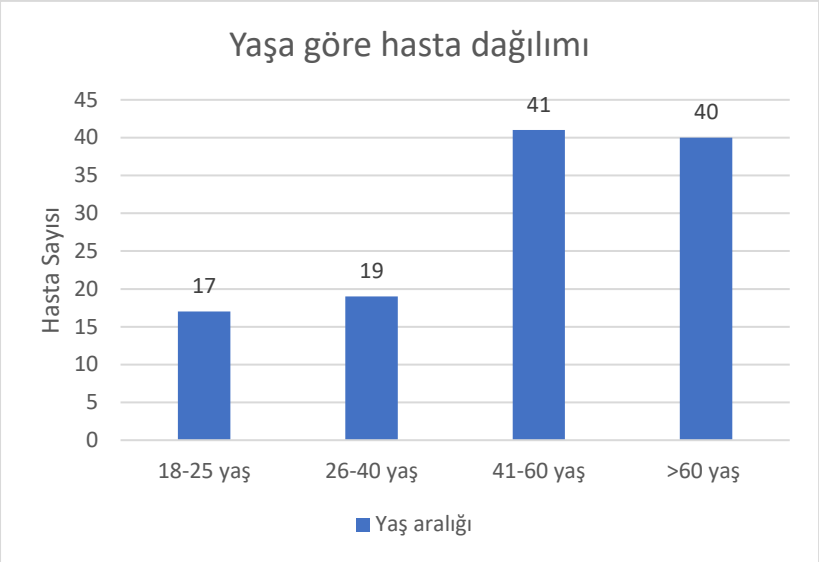
Hastaların yaş ortalaması 50.4±18.6 (18-85) yıl idi. Hastaların 75 (%64.1)'i erkek, 42 (%35.9)'si kadındı (Şekil 9).



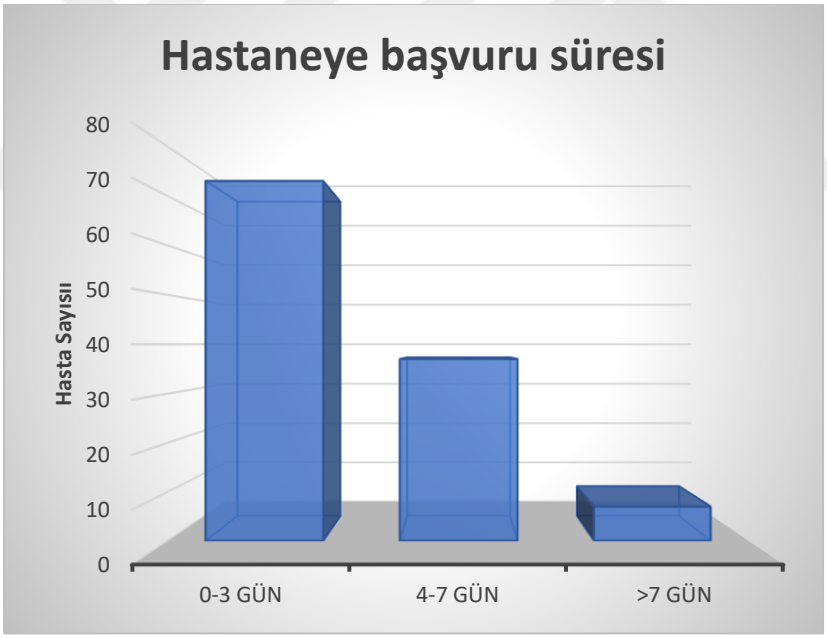
Şekil 9: Hastaların cinsiyet dağılımı

Olguların 17 (%14.5)'si 18-25 yaş arasında, 19 (%16.2)'u 26-40 yaş arasında, 41 (%35.0)'i 41-60 yaş arasında ve 40 (%34.2)'ı 60 yaş üzerindeydi. (Şekil 10)

Hastaların hastaneye ortalama başvuru süresi 3.97 (±3.46) gün idi. Bunların 73 (%62.4)'ü 0-3 gün içinde, 37 (%31.6)'si 4-7 gün içinde, 7 (%5.98)'si 7 günden sonra hastaneye başvurmuştu (Şekil 11).



Şekil 10: Yaşa göre hasta dağılımı



Şekil 11: Hastaneye başvuru süresine göre hasta dağılımı

Hastalar risk faktörleri açısından incelendiğinde, 117 olgunun 81 (%69.2)'inde risk faktörü tespit edildi. Bunların 56 (%69.1)'sı travma, 16 (%19.8)'sı kontakt lens kullanımı, 3 (%3.70)'ü kuru göz, 2 (%2.47)'si ektropium, 2 (%2.47)'si trikiazis, 1 (%1.23)'i entropium, 1 (%1.23)'i lagoftalmi olarak belirlendi. Risk faktörlerinin dağılımı Tablo 5'de gösterildi.

Tablo 5: Risk faktörlerinin dağılımı

	n (%)
Travma	56 (69.1%)
Kontakt lens	16 (19.8%)
Kuru göz	3 (3.70%)
Ektropium	2 (2.47%)
Trikiazis	2 (2.47%)
Entropium	1 (1.23%)
Lagoftalmi	1 (1.23%)

Hastaların demografik ve bazı klinik verileri Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Hastaların demografik ve bazı klinik özellikleri

	[ALL] *n (%)*
Yaş, ort±SS	50.4±18.6
Yaş kategorileri	
18-25 yaş	17 (14.5%)
26-40 yaş	19 (16.2%)
41-60 yaş	41 (35.0%)
>60 yaş	40 (34.2%)
Cinsiyet	
erkek	75 (64.1%)
kadın	42 (35.9%)
Etkilenen göz	
sağ	67 (57.3%)
sol	50 (42.7%)
Başvuru öncesi süre	3.97 (3.46)
0-3 gün	73 (62.4%)
4-7 gün	37 (31.6%)
>7 gün	7 (5.98%)
Risk Faktörü	81 (69.2%)
Hipopiyon	34 (29.1%)

Hastaların tamamından kültür alınmıştı. Alınan kültürlerin 72 (%61.5)'sinde üreme olmazken 45 (%38.5)'inde üreme saptanmıştı.

Kültürde üreme olan 45 hastanın; 29 (%64.4)'unda gram pozitif bakteri tespit edilmişken, 16 (%35.6)'sında gram negatif bakteri tespit edilmişti. Kültürde üreme olan 45 bakterinin 14 (%31.1)'ü koagülaz negatif stafilokok (KNS), 11 (%24.4)'i Pseudomonas aeruginosa, 8 (%17,8)'i Staphylococcus aureus, 6 (%13.3)'sı Streptococcus pneumoniae, 1 (%2.22)'i Corynebacterium, 1 (%2.22)'i Eikenella corrodens, 1 (%2.22)'i gram negatif kokobasil, 1 (%2.22)'i Klebsiella, 1 (%2.22)'i Moraxella catarrhalis ve 1 (%2.22)'i Serratia olarak izlenmiştir. Kültürde üreyen bakteriler Tablo 7'de gösterildi.

Tablo 7. Kültürde üreyen bakteriler

	n (%)
Gram pozitif üreme	29 (64.4%)
Koagülaz negatif stafilokok	14 (31.1%)
Staphylococcus aureus	8 (17.8%)
Streptococcus pneumonia	6 (13.3%)
Corynebacterium	1 (2.22%)
Gram negatif üreme	16 (35.6%)
Pseudomonas aeruginosa	11 (24.4%)
Eikenella corrodens	1 (2.22%)
Gram negatif kokobasil	1 (2.22%)
Klebsiella	1 (2.22%)
Moraxella catarrhalis	1 (2.22%)
Serratia	1 (2.22%)

Gram pozitif üreme olanların yaş ortalaması 48.6 ±18.4 yıl iken, gram negatif üreme olanların yaş ortalaması 64.1±14.2 yıl idi. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.012).

Gram negatif üreme olan 16 hastanın 10 (%62.5)'u 60 yaşın üzerindeyken, gram pozitif üreme olan 29 hastanın 9 (%31.0)'u 60 yaşın üzerindeydi.

Gram negatif ve gram pozitif üreme olan olguların cinsiyet dağılımları benzerdi (p=0.807).

Gram pozitiflerin ortalama başvuru süresi 3.19±1.11 gün iken, gram negatiflerin 3.41±1.90 gün idi. Gram negatif ve gram pozitif üreme olan olguların ortalama başvuru süreleri benzerdi (p=0.922).

Hastaların lezyon bölgesi incelendiğinde, gram negatif bakterilerle ilişkili korneal lezyonun daha çok kornea santraline yerleştiği tespit edildi. Gram negatif üreme olan 16 hastadan 13 (%81.2)'ü santrale, 3 (%18.8)'ü perifere yerleşmişti. Gram pozitif üreme olan olgularda ise korneal lezyonun santral ve periferik bölgede benzer dağıldığı saptandı. Gram pozitif bakteriyel keratitli 29 hastadan 14 (%48.3)'ü santrale, 15 (%51.7)'i perifere yerleşmişti.

Gram negatif üreme olan 16 hastanın 10 (%62.5)'unda hipopiyon izlenmişken, gram pozitif 29 hastanın 8 (%27.6)'inde hipopiyon görülmüştü. Gram pozitiflerinkilere kıyasla, gram negatif bakterilere bağlı keratitli olgularda hipopiyon saptanma oranı daha yüksek idi (p=0.049).

Gram negatif üreme olan olgular ile gram pozitif üreme olan olguların demografik ve klinik özelliklerinin kıyaslanması Tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Gram pozitif /gram negatif üreme olan hastaların değerlendirilmesi

	gram negatif *N=16*	**gram pozitif** *N=29*	**p.overall**	**N**
Yaş	64.1±14.2	48.6±18.4	0.012	45
Yaş kategorileri:			0.120	45
18-25	0 (0.00%)	5 (17.2%)		
26-40	1 (6.25%)	5 (17.2%)		
41-60	5 (31.2%)	10 (34.5%)		
>60	10 (62.5%)	9 (31.0%)		
Cinsiyet:			0.807	45
erkek	8 (50.0%)	17 (58.6%)		
kadın	8 (50.0%)	12 (41.4%)		
Etkilenen göz			0.034	45
sağ	5 (31.2%)	20 (69.0%)		
sol	11 (68.8%)	9 (31.0%)		
Başvuru öncesi süre:	3.19 ±1.11	3.41±1.90	0.922	45
Risk faktörü:			0.743	45
yok	4 (25.0%)	9 (31.0%)		
var	12 (75.0%)	20 (69.0%)		
Hipopiyon:			0.049	45
yok	6 (37.5%)	21 (72.4%)		
var	10 (62.5%)	8 (27.6%)		
Lezyon bölgesi:			0.065	45
perifer	3 (18.8%)	15 (51.7%)		
santral	13 (81.2%)	14 (48.3%)		

Sistem kayıtlarında, bakteriyel keratit tanısı ile çalışmaya alınan 117 hastanın 40 (%34.18)'ının başvuru anında ÖS-OKT görüntüleri mevcuttu. Bu 40 olgunun yaş ortalaması 51.2 ± 19.2 yıl olarak bulundu. Sistem kayıtlarında ÖS-OKT görüntüleri olan hastaların tamamı ilk 7 gün içinde başvuran olgulardan oluşuyordu. Ortalama başvuru süresi 2.88 (1.20) gündü. Bunların 34 (%85)'ü 0-3 gün içinde, 6 (%15)'sı 4-7 gün içinde başvuran hastalardı. Olguların 23 (%57.5)'ü erkek, 17 (%42.5)'si kadındı. Etkilenen gözlerin 20 (%50)'si sağ göz, 20 (%50)'si sol göz idi.

ÖS-OKT çekilen 40 hastanın 15 (%37.5)'inde kültürde üreme olmazken, 14 (%35)'ünde gram pozitif üreme, 11 (%27.5)'inde gram negatif üreme saptandı.

Bu 3 grubun lezyon bölgelerine bakıldığında; kültürde üreme olmayan 15 hastanın 12 (%80)'sinin santrali, 3 (%20)'ünün periferi; gram pozitif üreme olan 14 hastanın 7 (%50)'sinin santrali, 7 (%50)'sinin periferi; gram negatif üreme olan 11 hastanın ise tamamının (%100) santrali tuttuğu izlendi.

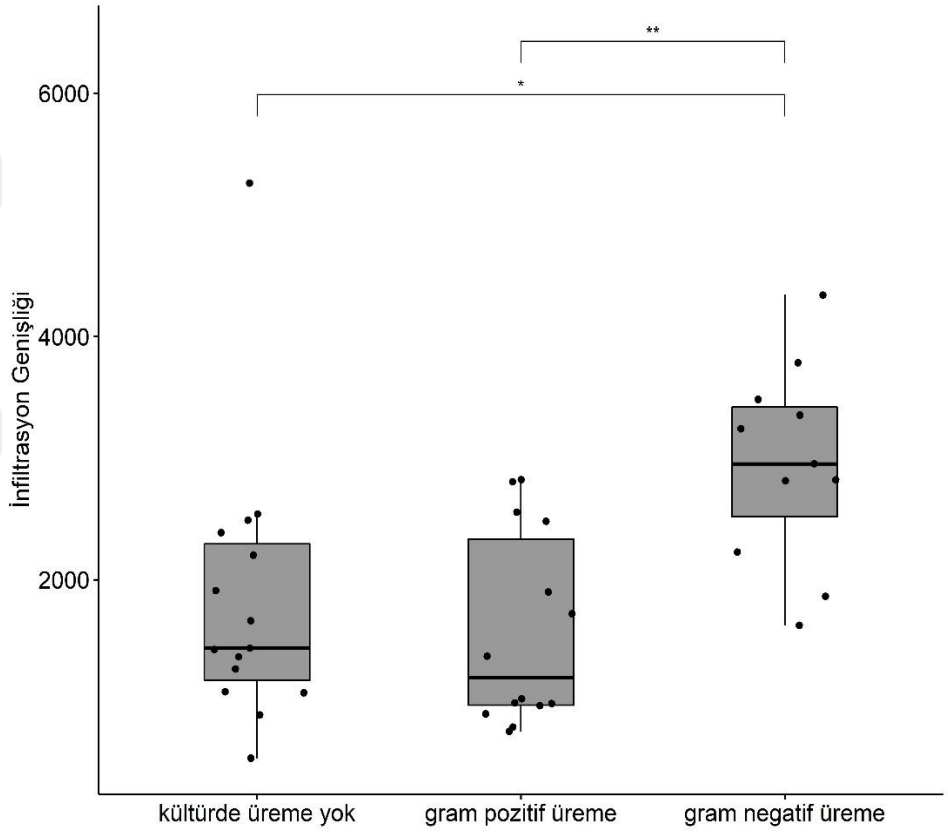
Hipopiyon varlığı bu 3 grup arasında incelendi. Kültürde üreme olmayan 15 hastanın 7 (%46.7)'sinde; gram pozitif üreme olan 14 hastanın 3 (%21.4)'ünde ve gram negatif üreme olan 11 hastanın 9 (%81.8)'unda hipopiyon görüldü.

ÖS-OKT çekilen hastaların demografik ve bazı klinik bulgularının incelenmesi Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. ÖS-OKT çekilen hastaların verileri

	[ALL]	**kültürde üreme yok**	**gram pozitif üreme**	**gram negatif üreme**	**p**
	N=40	***N=15(%37.5)***	***N=14(%35)***	***N=11(%27.5)***	
Yaş	51.2 ±19.2	50.1 ±21.6	44.7 ±17.9	61.2 ±14.3	0.128
Yaş kategorileri:					0.426
18-25	7 (17.5%)	4 (26.7%)	3 (21.4%)	0 (0.00%)	
26-40	5 (12.5%)	1 (6.67%)	3 (21.4%)	1 (9.09%)	
41-60	14 (35.0%)	5 (33.3%)	5 (35.7%)	4 (36.4%)	
>60	14 (35.0%)	5 (33.3%)	3 (21.4%)	6 (54.5%)	
Cinsiyet:					0.441
erkek	23 (57.5%)	8 (53.3%)	10 (71.4%)	5 (45.5%)	
kadın	17 (42.5%)	7 (46.7%)	4 (28.6%)	6 (54.5%)	
Etkilenen göz:					0.175
sağ	20 (50.0%)	8 (53.3%)	9 (64.3%)	3 (27.3%)	
sol	20 (50.0%)	7 (46.7%)	5 (35.7%)	8 (72.7%)	
Başvuru öncesi süre:	2.88 ±1.20	2.87 ±1.30	2.71 ±1.20	3.09 ±1.14	0.781
0-3 gün	34 (85.0%)	13 (86.7%)	13 (92.9%)	8 (72.7%)	
4-7 gün	6 (15.0%)	2 (13.3%)	1 (7.14%)	3 (27.3%)	
Risk faktörü:					0.824
yok	11 (27.5%)	5 (33.3%)	4 (28.6%)	2 (18.2%)	
var	29 (72.5%)	10 (66.7%)	10 (71.4%)	9 (81.8%)	
Hipopiyon:					0.011
yok	21 (52.5%)	8 (53.3%)	11 (78.6%)	2 (18.2%)	
var	19 (47.5%)	7 (46.7%)	3 (21.4%)	9 (81.8%)	
Lezyon bölgesi					0.014
perifer	10 (25.0%)	3 (20.0%)	7 (50.0%)	0 (0.00%)	
santral	30 (75.0%)	12 (80.0%)	7 (50.0%)	11 (100%)	

İnfiltrasyon genişliği; gram negatif olgularda 2956±816 µm, kültürde üreme olmayanlarda 1835 ±1126 µm ve gram pozitif olgularda 1575±792 µm olarak saptandı. İG; gram negatif üreme olanlar, kültürde üreme olmayanlar ve gram pozitif üreme olanlar arasında karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Post hoc karşılaştırmalarda gram negatif üreme olanların İG'si, gram pozitif üreme olanlarınkinden (p=0.002) ve kültürde üreme olmayanlarınkinden (p=0.010) anlamlı olarak daha fazlaydı (Şekil 12).

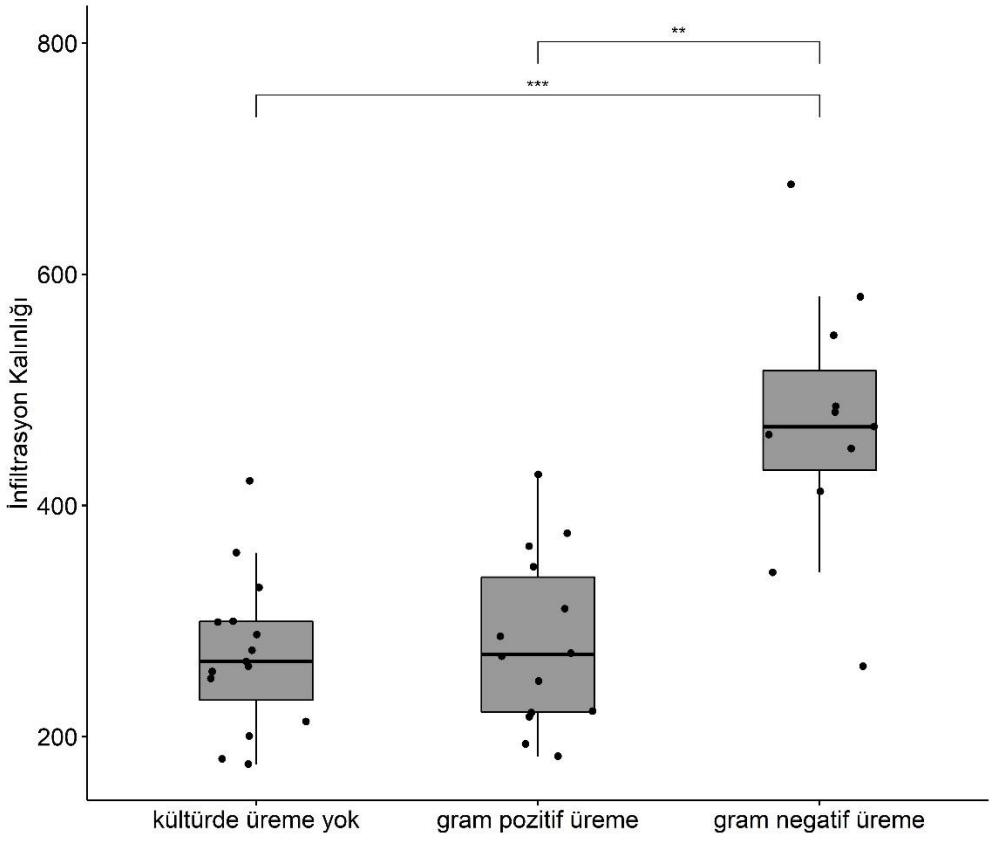


Şekil 12: Üç grubun infiltrasyon genişliğinin karşılaştırılması.

* p=0.010

**p=0.002

İnfiltrasyon kalınlığı (İK); gram negatif olgularda 470±112 µm, kültürde üreme olmayanlarda 272 ±66.4 µm ve gram pozitif olgularda 281 ±74.6 µm olarak izlendi. İK; gram negatif üreme olanlar, kültürde üreme olmayanlar ve gram pozitif üreme olanlar arasında karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Post hoc karşılaştırmalarda gram negatif üreme olanların İK'sı, gram pozitif üreme olanlarınkinden (p=0.002) ve kültürde üreme olmayanlarınkinden (p<0.001) anlamlı olarak daha fazlaydı (Şekil 13).

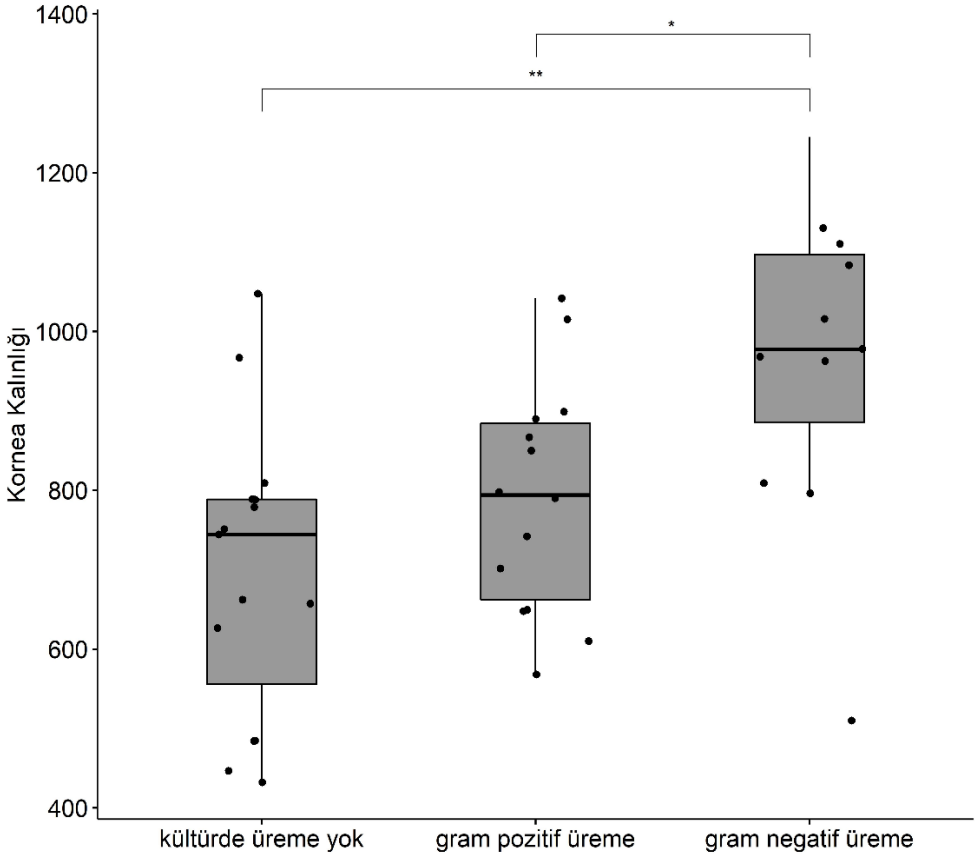


Şekil 13: Üç grubun infiltrasyon kalınlığının karşılaştırılması.

** p=0.002

***p<0.001

Kornea kalınlığı (KK); gram negatif olgularda 968 ±207 µm, kültürde üreme olmayanlarda 698 ±183 µm ve gram pozitif olgularda 791±146 µm olarak izlendi. KK; gram negatif üreme olanlar, kültürde üreme olmayanlar ve gram pozitif üreme olanlar arasında karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.003). Post hoc karşılaştırmalarda gram negatif üreme olanların KK'sı, gram pozitif üreme olanlarınkinden (p=0.040) ve kültürde üreme olmayanlarınkinden (p=0.002) anlamlı olarak daha fazlaydı (Şekil 14).

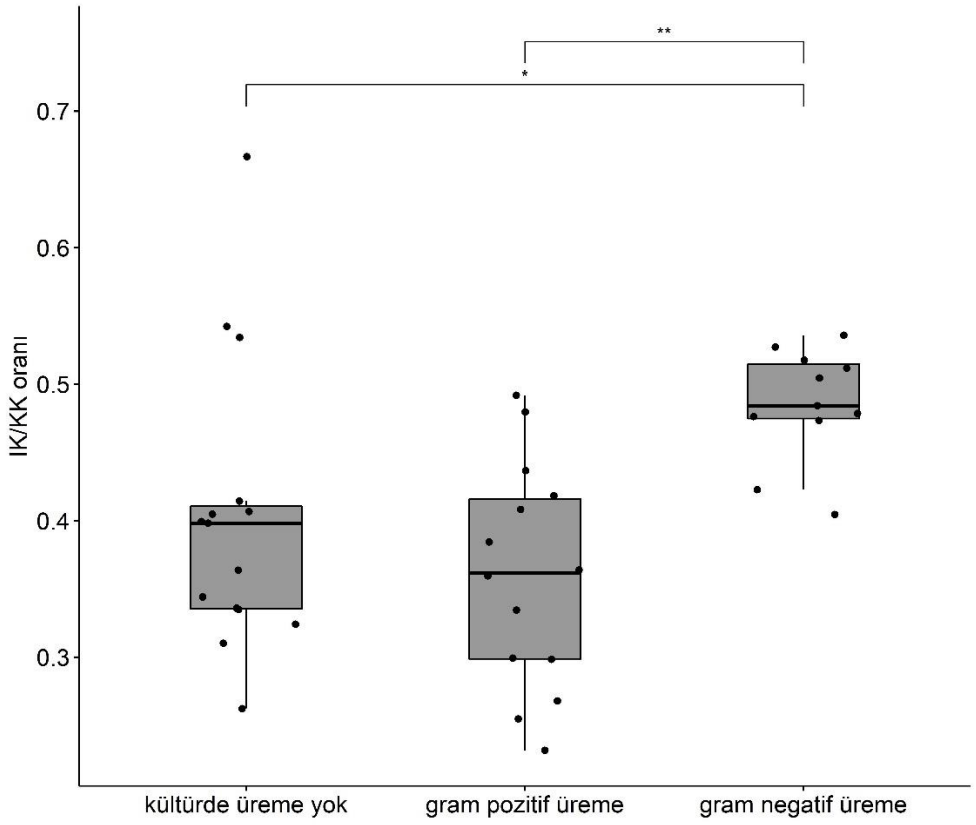


Şekil 14: Üç grubun kornea kalınlığının karşılaştırılması.

* p=0.040

**p=0.002

İnfiltrasyon kalınlığının kornea kalınlığına oranı (İK/KK) hesaplandı. İK/KK oranı; gram negatif olgularda 0.49±0.04, kültürde üreme olmayanlarda 0.40±0.11 ve gram pozitif olgularda 0.36±0.08 olarak bulundu. İK/KK, gram negatif üreme olanlar, kültürde üreme olmayanlar ve gram pozitif üreme olanlar arasında karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.003). Post hoc karşılaştırmalarda gram negatif üreme olanların İK/KK'sı, gram pozitif üreme olanlarınkinden (p=0.002) ve kültürde üreme olmayanlarınkinden (p=0.033) anlamlı olarak daha fazlaydı (Şekil 15).



Şekil 15: Üç grubun İK/KK karşılaştırılması

* p=0.033

**p=0.002

Üç grubun ÖS-OKT verilerinin karşılaştırılması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Üç grup arasında ÖS-OKT verilerinin karşılaştırılması

	kültürde üreme olmayanlar ***N=15***	**gram pozitif olgular** ***N=14***	**gram negatif olgular** ***N=11***	**p.overall**	**N**
İG	1835±1126 µm	1575±792 µm	2956±816 µm	0.001	40
İK	272±66.4 µm	281±74.6 µm	470±112 µm	<0.001	40
KK	698±183 µm	791±146 µm	968±207 µm	0.003	40
İK/KK	0.40 (±0.11)	0.36 (±0.08)	0.49 (±0.04)	0.003	40

İnfiltrasyon kalınlığı; gram negatif üreme olan (r=0.78 p<0.001), gram pozitif üreme olan (r=0.55, p=0.040) ve kültürde üreme olmayan (r=0.59, p=0.020) olgularda kornea kalınlığı ile anlamlı pozitif korele idi.

İnfiltrasyon kalınlığı, gram negatif (r=0.65, p=0.030) ve gram pozitif üreme olan olgularda (r=0.80, p<0.001) infiltrasyon genişliği ile anlamlı pozitif korele idi. Kültürde üreme olmayan olgularda ise infiltrasyon kalınlığı ile infiltrasyon genişliği arasında korelasyon saptanmadı (r= -0.31, p=0.260).

Gram negatif üreme olan (r= 0.55, p=0.080), gram pozitif üreme olan (r=0.35, p=0.220) ve kültürde üreme olmayan (r= -0.24, p=0.400) olgularda kornea kalınlığı ile infiltrasyon genişliği arasında korelasyon saptanmadı.

Her 3 grupta da infiltrasyon kalınlığı arttıkça lezyon bölgesindeki kornea kalınlığı artmaktaydı. Ek olarak gram negatif ve gram pozitif olgularda infiltrasyon kalınlığı arttıkça infiltrasyon genişliği de artmaktaydı. Grupların korelasyon analiz sonuçları Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11. Üç grup arasında korelasyon analiz sonuçları

Değişkenler	Kültürde üreme olmayan olgular	Gram pozitif olgular	Gram negatif olgular
İK-KK	r= 0.59; p=0.020	r= 0.55; p=0.040	r= 0.78; p<0.001
İK-İG	r= -0.31; p=0,260	r= 0.80; p<0.001	r= 0.65; p=0.030
KK-İG	r= -0.24; p=0,400	r= 0.35, p=0.220	r= 0.55; p=0.080

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda bakteriyel keratit tanısı ile takipli, kültür istemi yapılan 117 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Olguların klinik ve demografik özellikleri incelenmiştir. Olguların ortalama yaşı 50.4 yıl idi. Bu hastaların %64.1'i erkek, %35.9'u kadın idi. Bakteriyel keratitli hastalarda risk faktörleri arasında en sık görülen %69.1 oranıyla travmaydı. Olguların %38.5'inde kültürde üreme saptandı. Kültürde üreme olan bakteriyel keratitli olguların %64.4'ünü Gr (+), %35.6'sını Gr (-) bakteriler oluşturmaktaydı. Gr (+) bakteriler arasında en sık etken koagülaz negatif stafilokok iken, Gr (-) bakteriler arasında en sık etken Pseudomonas aeruginosa idi. Gr (-) üreme olan olgularda, Gr (+) üreme olan olgulara kıyasla anlamlı daha yüksek hipopiyon oranı saptandı. Gr (-) üreme olan olguların %62.5'inde hipopiyon izlenirken, Gr (+) üreme olan olguların %27.6'sında hipopiyon vardı. Gr (-) bakteriyel keratitli olguların çoğunluğu (%81.2) kornea santralini tutarken, Gr (+) bakteriyel keratitli olgularda santral (%48.3) ve periferik (%51.7) bölge tutulumları benzerdi. ÖS- OKT görüntüleri mevcut olan 40 hasta; kültür sonuçlarına göre, kültürde üreme olmayanlar, Gr (+) üremesi olanlar ve Gr (-) üremesi olanlar olarak üç gruba ayrıldı. ÖS-OKT parametrelerine göre 3 grup arasında İG ($p=0.001$), İK ($p<0.001$), KK ($p=0.003$), ve İK/KK ($p=0.003$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Gr (-) bakteriyel keratitli olgularda; kültürde üreme olmayanlara ve Gr (+) bakteriyel keratitlere kıyasla, daha geniş ve daha derin infiltrasyon ve artmış korneal kalınlık saptandı. Her üç grupta da İK arttıkça KK de artmaktaydı. Ek olarak Gr (-) ve Gr (+) üreme olan olgularda, İK arttıkça İG de artmaktaydı.

Literatürde keratitli olguların cinsiyet dağılımına yönelik farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda cinsiyet dağılımları benzerken (25,34,70), diğer bazı çalışmalarda erkeklerin oranı daha fazla saptanmıştır (65,68,69,71). Çalışmamızda da olguların çoğunluğu erkek idi. Keratit her yaş grubunu etkileyebilen bir hastalıktır. Literatürde keratitli olguların ortalama yaşı 49.9-55.9 olarak bildirilmiştir (68,72,73). Çalışmamızdaki ortalama yaş (50.4 yıl) literatüre benzerdi.

Önceki çalışmalarda keratitli olgular yaş gruplarına ayrılarak da incelenmiştir. Lam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %9'unu 20 yaş altı, %34'ünü 21-39 yaş arası, %28'ini 40-64 yaş arası ve %29'unu 65 yaş üzeri oluşturmuştur (34). Uyar Göğüş ve arkadaşları da, keratitli hastaların %9.4'ünün 20 yaş altında, %33.3'ünün 21-40 yaş aralığında, %23'ünün 41-60 yaş aralığında, %28'inin 61-80 yaş aralığında ve %6.2'sinin 81 yaş üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (74). Bizim çalışmamızda da olguların %14.5'i 18-25 yaş arasında, %16.2'si 26-40 yaş arasında, %35.0'ı 41-60 yaş arasında ve %34.2'si 60 yaş üzerindeydi ve literatürle uyumluydu. Çalışmamızda özellikle 40 yaş üstü olgular ön plandaydı. Bu durum, ilerleyen yaşla birlikte lokal ve sistemik savunma mekanizmalarının zayıflaması ile ilişkili olabilir (86).

Literatürde bakteriyel keratitli olguların %65.4-85.4 'ünde, altta yatan risk faktörü belirtilmiştir (26,74,77). Literatüre uyumlu olarak çalışmamızda da risk faktörü tespit edilme oranı %69.2 idi. Bu risk faktörleri, yaşanılan coğrafyadan, sosyoekonomik düzeyden ve yaşam koşullarından etkilenebilir. Sosyoekonomik düzey ile ilişkili olarak; gelişmekte olan ülkelerde en sık risk faktörü oküler travma iken, gelişmiş ülkelerde en sık kontakt lens kullanımı olduğu bildirilmiştir (78). Avrupa ve Amerika'da yapılan birçok çalışmalarda, kontakt lens kullanımı en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir (25,32,72,75,76). Güney Asya (Hindistan ve Nepal)'da yapılan çalışmalarda ise travma en sık risk faktörü olarak bulunmuştur (26,77). Yine başka bir çalışmada kırsal kesimlerde ve gelişmekte olan ülkelerde oküler travmanın en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (79). Ülkemizden yapılan çalışmaların bazılarında travma (62) en önemli risk faktörüyken, diğerlerinde kontakt lens kullanımı (59,74) en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bizde çalışmamızda en sık risk faktörleri olarak travma ve kontakt lens kullanımını tespit ettik.

Yapılan çalışmalarda, kültürde üreme oranı, çeşitli faktörlere göre farklılıklar göstermektedir. Önceki çalışmalarda, bakteriyel keratitli olguların, kültürde üreme oranı %34.3-35.7 arasında bildirilmiştir (62,63). Literatüre benzer olarak çalışmamızdaki kültürde üreme oranı %38.5 idi. Klinik çalışmalarda kültürde üreme olan olguların, %62.5-73'ünde Gr (+) bakteriler saptanırken, %27-35.2 'sinde Gr (-) bakteriler tespit edilmiştir (62,63,68). Çalışmamızda da kültürde üreme olan bakteriyel keratitli olguların %64.4'ünde Gr (+), %35.6'sında Gr (-) bakteriler bulundu.

Kültür sonucunda elde edilen bakterinin tipi; mevcut coğrafyaya, kırsal veya kentsel yaşamlara, ülkelerin gelişmişlik seviyelerine bağlı olarak değişiklikler gösterebilir (50,51). Yapılan çalışmalarda; en sık saptanan Gr (+) bakteriler Streptococcus pneumonia, Staphylococcus aureus, koagülaz negatif stafilokok (KNS) iken, en sık saptanan Gr (-) bakteri Pseudomonas aeruginosa olarak belirtilmiştir (59,62,65-69). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, Gr (+) bakteriler arasında en sık etken koagülaz negatif stafilokok iken, Gr (-) bakteriler arasında en sık etken Pseudomonas aeruginosa idi.

Literatürde biyomikroskopik muayenede Gr (-) bakterilerin Gr (+) bakterilere kıyasla, daha geniş infiltrasyona ve daha fazla inflamatur yanıta neden oldukları bildirilmiştir (25,60). Bourcier ve arkadaşları, keratitli olgularda Gr (-) bakterilerin Gr (+) bakterilere kıyasla daha ciddi ön kamara reaksiyonuna neden olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar bu durumun Gr (-) bakterilerin yüksek patojenitesinden kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir (25). Çalışmamızda Gr (-) üreme olan olgularda, Gr (+) üreme olan olgulara kıyasla anlamlı daha yüksek hipopiyon oranı saptadık.

Konstantopoulos ve arkadaşları ÖS-OKT ile yaptıkları çalışmada, keratitli olgularda infiltrat kalınlığını; kültür negatif grupta 301.3 (±104.7) µm, Gr (+) grupta 304.4 (±75) µm ve Gr (-) grupta 560.8 (±182.4) µm olarak saptamışlardır. Yazarlar Gr (-) olguların infiltrat kalınlıklarını; kültür negatif ve Gr (+) olgularınkinden istatiksel olarak anlamlı daha fazla belirlemişlerdir. Ek olarak kültür negatif olguların infiltrat kalınlıklarını, Gr (+) olguların infiltrat kalınlıklarına benzer bulmuşlardır (80). Bizde çalışmamızda bakteriyel keratitli olgularda infiltrat kalınlığını; kültürde üreme olmayan grupta 272 (±66.4) µm, Gr (+) grupta 281 (±74.6) µm ve Gr (-) grupta 470 (±112) µm olarak saptadık. Buna göre Gr (-) olguların infiltrat kalınlığı; kültürde üreme olmayanlara ve Gr (+) olgulara kıyasla, istatiksel olarak anlamlı daha fazlaydı. Öte yandan kültürde üreme olmayan olguların infiltrat kalınlığı, Gr (+) olguların infiltrat kalınlığına benzerdi. Gr (-) bakteriyel keratitlerdeki daha derin infiltrasyonun nedeni; bu bakterilerin yüksek patojenitesinden dolayı lezyon bölgesine daha çok nötrofil göçüne sebep olması ve bu nötrofillerden daha fazla lizozomal enzimlerin ve serbest oksijen radikallerinin salınması ile ilişkili olabilir (25,81-83).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde bakteriyel keratitli olgularda, kültür sonuçlarına göre ÖS-OKT ile infiltrasyon genişliği şu ana kadar karşılaştırılmamıştır. Çalışmamızda bakteriyel keratitli olgularda infiltrasyon genişliği kültürde üreme olmayan grupta 1835 (±1126) µm, Gr (+) grupta 1575 (±792) µm ve Gr (-) grupta 2956 (±816) µm saptandı. Gr (-) olguların infiltrasyon genişliği, kültürde üreme olmayanlara ve Gr (+) olgulara kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulundu. Ancak Gr (+) olguların infiltrasyon genişliği kültürde üreme olmayan olguların infiltrasyon genişliğine benzerdi. Bourcier ve arkadaşları yaptıkları çalışmada infiltrasyon genişliğini biyomikroskopik muayene ile değerlendirmişlerdir. Yazarlar keratitli olgularda Gr (-) bakterilerin Gr (+) bakterilere kıyasla, daha geniş infiltrasyon alanına neden olduklarını göstermişlerdir (25). Yapılan bir başka çalışmada Gr (+) bakteriyel keratitlere kıyasla, Gr (-) keratitlerde, IL-1β, IL-6, IL-8 gibi inflamatuar sitokinlerin seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (80). Gr (-) bakteriyel keratitlerdeki inflamatuar sitokinlerin aşırı artışı, bu keratitlerdeki geniş infiltrasyonun nedeni olabilir.

Konstantopoulos ve arkadaşları ÖS-OKT ile yaptıkları çalışmada, keratitli olgularda kornea kalınlığını; kültür negatif grupta 782.7 (±69.7) µm, Gr (+) grupta 840 (±104.2) µm ve Gr (-) grupta 1147 (±152.2) µm olarak saptamışlardır. Yazarlar Gr (-) olguların kornea kalınlığını; kültür negatif ve Gr (+) olgularınkinden istatiksel olarak anlamlı daha fazla belirlemişlerdir. Öte yandan kültür negatif olguların kornea kalınlığını, Gr (+) olguların kornea kalınlığına benzer bulmuşlardır (80). Bizde çalışmamızda bakteriyel keratitli olgularda kornea kalınlığını; kültürde üreme olmayan grupta 698 (±183) µm, Gr (+) grupta 791 (±146) µm ve Gr (-) grupta 968 (±207) µm olarak saptadık. Buna göre Gr (-) olguların kornea kalınlığı; kültürde üreme olmayan ve Gr (+) olguların kornea kalınlıklarından istatiksel olarak anlamlı daha fazlaydı. Fakat kültür negatif olguların kornea kalınlığı, Gr (+) olguların kornea kalınlığına benzerdi. Gr (-) bakteriyel keratitli olgulardaki daha kalın korneanın nedeni; bu bakterilerin yüksek patojenitesinden dolayı epitel hücrelerinden, fibroblast ve nötrofillerden daha fazla sitokin salınması, daha fazla nötrofil göçü, daha fazla inflamasyon ve daha yoğun korneal ödem oluşturması ile ilişkili olabilir. (25,81-83).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde, bakteriyel keratitli olgularda kültür sonuçlarına göre; ÖS-OKT ile infiltrasyon kalınlığının kornea kalınlığına oranı (İK/KK) ilk kez bizim çalışmamızla değerlendirilmiş ve üç grup arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Çalışmamızda bakteriyel keratitli olgularda İK/KK oranını; kültürde üreme olmayan grupta 0.40 (±0.11), Gr (+) grupta 0.36 (±0.08) ve Gr (-) grupta 0.49 (±0.04) olarak saptadık. Gr (-) olguların İK/KK oranı; kültürde üreme olmayanlara ve Gr (+) olgulara kıyasla, istatiksel olarak anlamlı daha yüksek idi. Öte yandan Gr (+) olguların İK/KK oranı, kültürde üreme olmayan olguların İK/KK oranına benzerdi. ÖS-OKT ile belirlenen yüksek İK/KK oranı, Gr (-) bakteriyel keratitler için bir gösterge olabilir.

Bildiğimiz kadarıyla bakteriyel keratitli olgularda ÖS-OKT ile bakılan parametrelerin korelasyon analizleri, ilk kez bizim çalışmamızda detaylı olarak değerlendirilmiştir. Grupların korelasyon analiz sonuçlarına bakıldığında; infiltrasyon kalınlığı; gram negatif üreme olan, gram pozitif üreme olan ve kültürde üreme olmayan gruplarda, kornea kalınlığı ile anlamlı pozitif korele bulundu. Ek olarak

infiltrasyon kalınlığı; gram negatif ve gram pozitif üreme olan olgularda, infiltrasyon genişliği ile anlamlı pozitif korele idi. Tüm gruplarda infiltrasyon kalınlığı arttıkça, lezyon bölgesindeki kornea kalınlığı da artmaktaydı. Ayrıca gram negatif ve gram pozitif olgularda, infiltrasyon kalınlığı arttıkça infiltrasyon genişliği de artmaktaydı.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları vardır. Çalışmanın retrospektif dizaynı ve ÖS-OKT görüntülemesi olan olgu sayısının azlığı, bu çalışmanın limitasyonları arasındadır. Diğer bir limitasyon, inflamatuar sitokinlerin seviyelerine bakılamamış olmasıdır. Daha geniş olgu serili prospektif çalışmaların planlanması, keratitli olgularda daha kapsamlı veriler sağlayabilir.

6. SONUÇ

Bildiğimiz kadarıyla literatürde, bakteriyel keratitli olgularda kültür sonuçlarına göre; ÖS-OKT ile infiltrasyon kalınlığının kornea kalınlığına oranı (İK/KK) ve infiltrasyon genişliği ilk kez bizim çalışmamızla değerlendirilmiştir. Ek olarak şu ana kadar literatürde, bakteriyel keratitli olgularda ÖS-OKT ile bakılan parametrelerin korelasyon analizleri, detaylı olarak incelenmemiştir. Çalışmamızda kültürde üreme olmayan ve Gr (+) bakteriyel keratitlere kıyasla; Gr (-) bakteriyel keratitlerin İG, İK, KK ölçümlerini ve İK/KK oranını anlamlı daha fazla saptadık. Ayrıca her üç grupta da İK arttıkça KK de artmaktaydı. Ek olarak Gr (-) ve Gr (+) üreme olan olgularda, İK arttıkça İG de artmaktaydı. İlaveten Gr (-) bakteriyel keratitli olguların çoğunluğu kornea santralini tutarken, Gr (+) bakteriyel keratitli olgularda santral ve periferik bölge tutulumları benzerdi. Bu sonuçlardan yola çıkarak, bakteriyel keratitten şüphelenilen olgularda, kültür sonucu çıkana kadar geçen süreçte, erken dönemde yapılan bir ÖS-OKT, bize hızlı ve objektif veriler sunarak faydalı olabilir. Erken dönemde santral yerleşimli lezyonu olan, ÖS-OKT'de geniş ve derin bir infiltratı bulunan ve kornea kalınlığı artmış olan olguların, Gr (-) bakteriyel keratit olma ihtimali de daha fazladır. ÖS-OKT ile belirlenen yüksek İK/KK oranı, Gr (-) bakteriyel keratitler için bir gösterge olabilir. Bu bulgular, erken dönemde uygun spesifik tedavi seçiminde hekime, yol göstergesi olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Sharma S. Keratitis. Biosci R ep,2001;21(4):419–444.
2. Klotz SA, Penn CC, Negvesky GJ, Butrus SI. Fungal and parasitic infections of the eye. Clin Microbiol Rev, 2000;13(4):662–685.
3. Morgan PB, Efron N, Hill EA, Raynor MK, Whiting MA, Tullo AB. Incidence of keratitis of varying severity among contact lens wearers. Br J Ophthalmol, 2005; 89(4):430–436.
4. Oliveira MA, Rosa A, Soares M, Gil J, Costa E, Quadrado MJ, Murta J. Anterior segment optical coherence tomography in the early management of microbial keratitis: A cross-sectional study. Acta Med Port. 2020 May 4;33(5):318-325. doi: 10.20344/amp.12663. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31962057.
5. Yılmaz S, Öztürk I, Türe M. Maden A. Mikrobiyal Keratit Tedavisinde 16 Yıl Türkiye Klinikleri J Ophthalmol, 2008; 17: 1-6.
6. Al-Mujaini A, Al-Kharusi N, Thakral A, Wali UK. Bacterial keratitis: perspective on epidemiology, clinico-pathogenesis, diagnosis and treatment. Sultan Qaboos Univ Med J. 2009;9(2):184-195.
7. .Liesegang TJ, Forster RK. Spectrum of microbial keratitis in South Florida. Am J Ophthalmol. 1980;90:38-47.
8. L. A. Levin and F. H. Adler, Adler's physiology of the eye. 2011.
9. Kanski JJ: Klinik Oftalmoloji. 2001;4: 96.
10. H. S. Dua, L. A. Faraj, D. G. Said, T. Gray, and J. Lowe, "Human corneal anatomy redefined: A novel pre-Descemet's layer (Dua's Layer)," Ophthalmology, vol. 120, no. 9, pp. 1778–1785, 2013.
11. R. Singh, A. Joseph, T. Umapathy, N. L. Tint, and H. S. Dua, "Impression cytology of the ocular surface.," Br. J. Ophthalmol., vol. 89, no. 12, pp. 1655–9, Dec. 2005.
12. Randall VT, Edelhauser HF, Leibowitz HM, Freddo TF. Corneal structure and function. İn Leibowitz HM, Waring GO. Corneal Disorders: Clinical diagnosis and management, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1998;2-3.
13. Klyce SD, Beuerman RW. Structure and function of the cornea. İn Kaufman HE, Baron BA, McDonald M,eds. The Cornea, 2nd ed. Boston: Butterworth- Heinemann. 1999;3-50.
14. Katryn AH. Fundamentals and principles of Ophthalmology, Src 2; American Academy Of Ophthalmology, s.46.
15. L. M. Levine, "Fundamentals and Principles of Ophthalmology," in Fundamentals and Principles of Ophthalmology, Revised ed., San Francisco: American Academy of ophtalmology, 2017, p. 40.
16. S. H. Farjo A, McDermott M, "Corneal anatomy, physiology, and wound healing," in Ophthalmology, 4th Editio., Myron Yanoff Jay Duker, Ed. St. Louis: Elsevier lnc., 2013, p. 1428

17. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea 1997;1: 3-27.
18. H. A. (Harold A. Stein, Fitting guide for rigid and soft contact lenses : a practical approach. Mosby, 2002.
19. Y. A. Akova, Ed., "Temel Göz Hastalıkları," in Temel Göz Hastalıkları, 3. baskı., Ankara: güneş kitabevi, 2015, pp. 145–180.
20. W. M. Bourne, "Biology of the corneal endothelium in health and disease," Eye, vol. 17, no. 8, pp. 912–918, Nov. 2003.
21. Müller, L.J., et al., Corneal nerves: structure, contents and function. Experimental eye research, 2003. 76(5): p. 521-542.
22. Klyce SD. Distribution of sympathetic nerves in rabbit cornea. Invest Ophthalmol Vsi Sci 1986; 27: 35-37
23. Fini, M.E. and B.M. Stramer, How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. Cornea, 2005. 24(8): p. S2-S11.
24. Dua, H.S., et al., Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). Ophthalmology, 2013. 120(9): p. 1778-1785.
25. Bourcier, T., et al., Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. British Journal of Ophthalmology, 2003. 87(7): p. 834-838.
26. Upadhyay, M.P., et al., Epidemiologic characteristics, predisposing factors, and etiologic diagnosis of corneal ulceration in Nepal. American journal of ophthalmology, 1991. 111(1): p. 92-99.
27. Rosenwasser, G.O., et al., Topical anesthetic abuse. Ophthalmology, 1990. 97(8): p. 967-972.
28. Dunlop AA, Wright ED, Howlader SA, et al. Suppurative corneal ulceration in Bangladesh: a study of 142 cases, examining the microbiological diagnosis, clinical and epidemiological features of bacterial and fungal keratitis. Aust NZ J Ophthalmol 1994; 22: 105- 110.
29. Liesegang, T.J., Contact Lens-Related Microbial Keratitis: Part IEpidemiology. Cornea, 1997. 16(2): p. 125-131.
30. Schein OD, McNally JJ, Katz J, et al. The incidence of microbial keratitis among wearers of a 30-day silicone hydrogel extended-wear contact lens. Ophthalmology 2005; 112:2172-2179.
31. Cheng KH, Leung SL, Hoekman HW et al: İncidence of contact lens-associated microbial keratitis and its related morbidity, Lancet 1999;345:181-185.
32. Cohen EJ, Fulton JC, Hoffman CJ, et al: Trends in contact lens-associated corneal ülser. Cornea 1996;15: 566-570.
33. Lim L, Loughnan MS, Sullivan LJ: microbial keratitis associated with extended wear of silicone hydrogel contact lenses, Br J Ophthalmol 2002;86: 355-357.
34. Lam DS, Houang E, Fan DS. Incidence and risk factors for microbial keratitis in Hong Kong: comparison with Europe and North America. Eye 2002; 16: 608-618.

35. Sun X, Zhao H, Deng S, et al. Infectious keratitis related to orthokeratology. Ophthalmic Physiol Opt 2006; 26: 133-136.
36. Sun X, Zhang Y, Li R, et al. Acanthamoeba keratitis: Clinical characteristics and management. Ophthalmology 2006; 113:412-416.
37. Beattie TK, Tomlinson A, McFadyen AK. Attachment of Acanthamoeba to firstand second-generation silicone hydrogel contact lenses. Ophthalmology 2006; 113:117-125.
38. Ren DH, Yamamoto K, Ladage PM et al: Adaptive effects of 30 night wear of hyper- O2 transmissible contact lenses on bacterial binding and corneal epithelium: a 1-year clinical trial, Ophthalmology 2002;109: 27-40.
39. Lawin-Brussel CA, Refojo MF, Leong FL, Kenyon KR: Pseudomonas attachment to low-water and high-water, ionic and nonionic new and rabbit-worn soft contact lenses, Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;32: 657-662.
40. Schein, O.D., et al., Microbiology of Contact Lens—Related Keratitis. Cornea, 1989. 8(4): p. 281-285.
41. DeCarlo ID, Van Horn DL, Hyndiuk RA, Davis SD: Increased susceptibility to infection in experimental xerophthalmia, Arch Ophthalmol 1981;99: 1614-1617.
42. Akova, Y.A., et al., Microbial keratitis following penetrating keratoplasty. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina, 1999. 30(6): p. 449-455.
43. Bates, A., et al., Microbial keratitis after penetrating keratoplasty. Eye (London), 1990. 4(1): p. 74-78.
44. Solomon, A., et al., Mycobacterium interface keratitis after laser in situ keratomileusis. Ophthalmology, 2001. 108(12): p. 2201-2208.
45. Hemady, R.K., Microbial keratitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Ophthalmology, 1995. 102(7): p. 1026-1030.
46. Garg, P., et al., Treatment outcome of Moraxella keratitis: our experience with 18 cases–a retrospective review. Cornea, 1999. 18(2): p. 176.
47. Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 730-797.
48. Srinivasan M. Fungal keratitis. Curr Opin Ophthalmol 2004;15: 321-7
49. Singh, A., L. Hazlett, and R. Berk, Characterization of pseudomonal adherence to unwounded cornea. Investigative ophthalmology & visual science, 1991. 32(7): p. 2096-2104.
50. Scott, I.U., et al., Endophthalmitis associated with microbial keratitis. Ophthalmology, 1996. 103(11): p. 1864-1870.
51. Williams, G., et al., Microbiological diagnosis of suppurative keratitis in Bangladesh. British journal of ophthalmology, 1987. 71(4): p. 315-321.
52. McLeod S. Bacterial keratitis. In: Yanoff M, Duker JS, ed. Ophthalmology 2nd edition. St. Louis: Mosby;466-475.

53. Jones, D.B., Decision-making in the management of microbial keratitis. Ophthalmology, 1981. 88(8): p. 814-820.
54. Porter, A.J., G.A. Lee, and A.S. Jun, Infectious crystalline keratopathy. Surv Ophthalmol, 2018. 63(4): p. 480-499.
55. O'Brien TP. Management of bacterial keratitis: Beyond exorcism towards consideration of organism and host factors. Eye 2003;17(8):957-974.
56. Whitcher JP. Corneal ulceration. Int Ophthalmol Clin 1990;30(1):30-32.
57. Thomas PA, Geraldine P. Infectious keratitis. Curr Opin Infect Dis 2007;20(2):129-141.
58. Srinivasan, M., et al., The steroids for corneal ulcers trial (SCUT): secondary 12-month clinical outcomes of a randomized controlled trial. American journal of ophthalmology, 2014. 157(2): p. 327-333. e3.
59. Doğru M, Baykara M, Aygül F, Özmen A, Ertürk H, Özçetin H. Bakteriyel keratitli olgularda klinik deneyimimiz. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji 2003; 12: 208-214
60. Dahlgren MA, Lingappan A, Wilhelmus KR. The clinical diagnosis of microbial keratitis. Am. J. Ophthalmol. 2007;**143**:940–944.
61. Yalçın E, Karel F, Karaarslan A, Tekeli A. Kornea enfeksiyonlarının tanısında direk yayma, kültür ve antibiyogramın önemi. Medikal Network Oftalmoloji 1998; 5: 42-46.
62. Güler M, Kurt J, Evren Ö, Çeliker Ü. Yöremizdeki Bakteriyel Keratitlerin Klinik ve Mikrobiyolojik Özellikleri. Fırat Tıp Dergisi 2008; 13(4): 235-238.
63. Kaye R, Kaye A, Sueke H, Neal T, Winstanley C, Horsburgh M, et al. Recurrent bacterial keratitis. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2013;**54**:4136–9.
64. Tam ALC, Côté E, Saldanha M, Lichtinger A, Slomovic AR. Bacterial Keratitis in Toronto: a 16-Year Review of the Microorganisms Isolated and the Resistance Patterns Observed. Cornea. 2017;**36**:1528–34.
65. Cabrera-Aguas M, Khoo P, George CRR, Lahra MM, Watson S. Antimicrobial resistance trends in bacterial keratitis over 5 years in Sydney, Australia. Clin Exp Ophthalmol. 2019;**48**:183–91.
66. Acharya M, Farooqui JH, Singh A, Gandhi A, Mathur U. Bacterial isolates in microbial keratitis: three-year trend analysis from North India. Indian J Ophthalmol. 2019;**67**:1508–9
67. Lin L, Duan F, Yang Y, Lou B, Liang L, Lin X. Nine-year analysis of isolated pathogens and antibiotic susceptibilities of microbial keratitis from a large referral eye center in southern China. Infect Drug Resist. 2019;**12**:1295–302.
68. Green M, Carnt N, Apel A, Stapleton F. Queensland Microbial Keratitis Database: 2005-2015. Br J Ophthalmol. 2019;**103**:1481.
69. Zhang Y, Wang ZQ, Sun XG. [Etiological analysis and in vitro drug sensitivity of bacterial keratitis in northern China in the period of 2006-2015] Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2017;**53**:662

70. Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: A prospective clinical and microbiological study. Br JOphthalmol 2001;85: 842-847.
71. Cariello AJ, Passos RM, Yu MC, Hofling-Lima AL. Microbial keratitis at a referral center in Brazil. Int Ophthalmol. 2011;**31**:197–204.
72. Ting DSJ, Settle C, Morgan SJ, Baylis O, Ghosh S. A 10-year analysis of microbiological profiles of microbial keratitis: the North East England Study. Eye (Lond) 2018;**32**:1416
73. Ting DSJ, Ho CS, Cairns J, Elsahn A, Al-Aqaba M, Boswell T, et al. 12-year analysis of incidence, microbiological profiles and in vitro antimicrobial susceptibility of infectious keratitis: the Nottingham Infectious Keratitis Study. Br J Ophthalmol. 2020; 10.1136/bjophthalmol-2020-316128.
74. Uyar Göğüş, Müzeyyen. Mikrobiyal keratitli hastalarda epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik sonuçlar. Doktora tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi,2013
75. Coster DJ, Badenoch PR. Host, microbial, and pharmacological factors affecting the outcome of suppurative keratitis. Br J Ophthalmol 1987; 71: 96-101.
76. Dart JK, Stapleton F, Minassian D. Contact lenses and other risk factors in microbial keratitis. Lancet 1991; 338: 650-653.
77. Srinivasan M, Gonzales CA, George C, Cevallos V, Mascarenhas JM, Asokan B, Wilkins J, Smolin G, Whitcher JP. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. Br J Ophthalmol 1997;81(11):965–97.
78. Mah-Sadorra JH, Yavuz SG, Najjar DM, Laibson PR, Rapuano CJ, Cohen EJ. Trends in contact lens related corneal ulcers. Cornea 2005; 24; 51-8.
79. Vajpayee RB, Dada T, Saxena R, Vajpayee M, Taylor HR, Vankatesh P, Sharma N. Study of the first contact management profile of cases of infectious keratitis: A hospital-based study. Cornea 2000; 19: 52-56.
80. Konstantopoulos A, Cendra MDM, Tsatsos M, Elabiary M, Christodoulides M, Hossain P. Morphological and cytokine profiles as key parameters to distinguish between Gram-negative and Gram-positive bacterial keratitis. Sci Rep. 2020 Nov 18;10(1):20092. doi: 10.1038/s41598-020-77088-w. Erratum in: Sci Rep. 2021 Feb 26;11(1):5168.
81. Zaidi TS, Zaidi T, Pier GB. Role of neutrophils, MyD88-mediated neutrophil recruitment, and complement in antibody-mediated defense against Pseudomonas aeruginosa keratitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010;**51**:2085–2093.
82. Hazlett LD. Role of innate and adaptive immunity in the pathogenesis of keratitis. Ocul. Immunol. Inflamm. 2005;**13**:133–138.
83. Hazlett LD, Hendricks RL. Reviews for immune privilege in the year 2010: Immune privilege and infection. Ocul. Immunol. Inflamm. 2010;**18**:237–243.
84. Laaribi N, Abdellaoui T, Jeddou I, Debbabi Y, Reda K, Oubaaz A. Évaluation quantitative des kératites infectieuses par tomographie en cohérence optique du segment antérieur [Quantitative evaluation of infectious keratitis by anterior segment optical coherence

tomography]. J Fr Ophtalmol. 2020 Oct;43(8):731-741. French. doi: 10.1016/j.jfo.2019.11.024. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32622634.

85. Asam JS, Polzer M, Tafreshi A, Hirnschall N, Findl O. Anterior Segment OCT. In: Bille JF, ed. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics. Cham (CH): Springer; August 14, 2019.285-299.
86. Butler TKH, Spencer NA, Chan CCK, Singh Gilhotra J, McClellan K. Infective keratitis in older patients: A 4 year review, 1998–2002. Br J Ophtalmol 2005; 89: 591-596