

Enfeksiyöz Keratitlerin Tedavisinde Kültür ve Antibiyogramın Rolü*

Yeşim Oral (*), Yelda Özkurt (*), Özlen Rodop (**), Nur Benzonana (***), Reyhan Ustaoglu (****),
Ömer Kamil Doğan (*****)

ÖZET

Çalışmamızda, enfeksiyöz keratit tedavisinde kültür ve antibiyogram yapılmasının rolünü ve güçlendirilmiş antibiyotik kombinasyonları ile geniş spektrumlu tek bir antibiyotik kullanımının sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniğinde Haziran 1998 ve Mayıs 1999 tarihleri arasında enfeksiyöz keratit düşünülen 38 hastadan kültür için kornea kazıntı materyali alındı. Kültür sonuçları beklenmeden hastalara güçlendirilmiş aminoglikozid ve sefalosporin kombinasyonu (n:20) veya siprofloksasin oftalmik solüsyonu (n:18) başlandı. Bu başlangıç tedavilerine cevap alınmadığı durumlarda antibiyogram sonucuna göre tedavi değiştirildi (n:20).

Toplam 38 olgunun 18'inde kültürde üreme saptandı. Kuvvetlendirilmiş kombine antibiyotik tedavisi başlanan 20 olgunun 10'unda (% 50), siprofloksasin tedavisi başlanan 18 olgunun ise 8'inde (%44.4) ilk tedaviye yanıt alındı. Başlangıç tedavilerine yanıt alınmayan 20 olgunun 15'inde (%75) antibiyogram sonucuna göre yeniden düzenlenen tedaviye yanıt alındı.

Enfeksiyöz keratitli hastalarda, ampirik tedaviye cevap alınmadığı durumlarda antibiyogram sonucuna göre düzenlenen yeni tedaviyle büyük oranda iyileşme sağlanması, kültür yapılmasının önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, kombine güçlendirilmiş antibiyotikler yerine yaklaşık aynı etkiye sahip geniş spektrumlu tek bir antibiyotik kullanımı bu antibiyotiklerin muhtemel toksisitelerinden ve yan etkilerinden hastalarımızı korumuş olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyöz keratit, kültür ve antibiyogram, güçlendirilmiş antibiyotik kombinasyonu, siprofloksasin

SUMMARY

Role of Culture and Antibigram in Infectious Keratitis

We aimed to examine the role of culture and antibiotic sensitivity testing in the treatment of suspected infectious keratitis and to compare the results of the therapies with fortified combined antibiotics and a broad-spectrum antibiotic.

We obtained corneal scraping materials for culture from 38 patients who were suspected of infectious keratitis between June 1998 and May 1999 in 1st Eye Department of Kartal Training

(*) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Uzm. Dr.

(**) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Asis. Dr.

(***) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hast., Uzm. Dr.

(****) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hast., Asis. Dr.

(*****) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Klinik Şefi, Prof. Dr.

* Bu çalışma TOD XXXIII. Ulusal Kongresi'nde (İzmir) bildiri olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 04.01.2000
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 07.04.2000
Kabul Tarihi: 12.10.2000

and Research Hospital. Fortified aminoglycoside and cephalosporin (n: 20) combination or ciprofloxacin ophthalmic solution 0,3% (n: 18) therapy was given to patients without waiting the results of smears and cultures. When the initial antibiotic regimen failed, treatment was changed according to the antibiotic sensitivity data. (n: 20)

Cultures results were positive in 18 of 38 cases. Ten of 20 cases (50%) that received fortified combined antibiotic therapy and 8 of 18 cases that received ciprofloxacin responded favorably to the initial treatments. Fifteen of 20 cases in which initial antibiotic regimen failed responded well to the modified treatment that was arranged according to the antibiotic sensitivity data.

In conclusion, when the patients with infectious keratitis who had treatment failure they were cured successfully with antibiogram guided therapy. This confirms that to make culture is very essential in all corneal infections. In addition, using a broad-spectrum antibiotic, which has approximately the same efficiency instead of combined fortified antibiotics, will prevent developing unwanted side effects and possible toxicities

Key Words: Infectious keratitis, culture and antibiogram, fortified antibiotic combinations, ciprofloxacin

GİRİŞ

Enfeksiyöz keratit, göz doktorlarının sıkça karşılaştığı, ani başlayıp hızla stroma enflamasyonuna yol açarak görmeyi tehdit edebilen bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde ilerleyici doku kaybı sonucu kornea perforasyonu ya da enfeksiyonun komşu dokulara yayılması ile ciddi problemlere yol açabilir. Hastalar genellikle ani başlayan şiddetli ağrı, konjonktival hiperemi, fotofobi ve görme azalması şikayetiyle başvururlar. Bakteriyel kornea ülserlerinde, tipik olarak epitelde keskin sınırlı bir ülser ve onun altında yoğun, sınırları belirsiz stroma enflamasyonu ile bunu çevreleyen stroma ödemi görülür. Ön kamara reaksiyonu ve hipopiyon da sıklıkla eşlik eder.

Enfeksiyöz keratitlere neden olan patojenler çok çeşitli olabildiği için, şüphelenilen olgularda ampirik tedavi olarak ya güçlendirilmiş kombine antibiyotik kombinasyonları ya da geniş spektrumlu tek bir antibiyotik kullanılır. Fakat, her iki yöntemin de çeşitli dezavantajları olması nedeniyle hangisinin daha uygun olduğu halen tartışmalıdır. Biz de bu duruma açıklık getirmek amacıyla iki grup tedavinin ve bu tedavilere cevap alınmadığı durumlarda antibiyogramın sonucuna göre düzenlenen yeni tedavinin sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz kliniğinde Nisan 1998 ile Mayıs 1999 tarihleri arasında bakteriyel keratitten şüphelenilen 38 hastaya kültür ve antibiyogram yapıldı. Olguların 18'i kadın, 20'si erkekti. Yaşları 17 ile 80 arasında değişmekteydi (ortalama 42.74±18.56). Ortalama takip süresi 42±17 gündü. Olgulardan 7 tanesi kliniğimize başvurduğu dönemde topikal ve/veya sistemik ilaç tedavisi alıyordu. Olgularımızın ön tanıları tablo 1'de görülmektedir.

Hastalar rastlantısal olarak iki gruba ayrıldı. 1. grup 20 olgudan 2. grup ise 18 olgudan oluşmaktaydı.

Tüm enfeksiyon şüphesi olan kornea ülserlerinden tedaviye başlamadan önce laboratuvar çalışmaları için Kimura spatülü kullanılarak kornea kazıntı örneği alındı. Mantar enfeksiyonu şüphesi olan hastalara lokal anestetik madde damlatılmadı, diğerlerinde kornea anestezisi % 0,1 proparakain hidroklorür damla ile sağlandı ve kirpiklerden kontaminasyonu engellemek için kapak spekulumu kullanıldı. Örnekler ülserin kenarından ve tabanından alındı.

Kornea kazıntılarının kültürleri kan ve çikolatalı agar ekilerek %5 karbondioksit içinde 35°C'de, tiyoglikolatlı besiyerine ekilerek 35°C'de, Sabouraud agar besiyerine ekilerek 25°C'de saklandı. Bakteri ve mantarlar standart teknikler kullanılarak tanımlandı ve antibiyotik duyarlılık testleri minimal inhibisyon yapan konsantrasyon kullanılarak yapıldı.

Olgulardan kültür için materyal alındıktan sonra, 1. gruba topikal güçlendirilmiş aminoglikozid (gentamisin 14mg/ml) ve sefazolin 50mg/ml kombinasyonu ile klasik tedaviye başlandı, 2. gruba ise yine geniş spektruma sahip topikal %0,3 siprofloksasin başlandı. Mantar enfeksiyonundan şüphelenilen 1 olguya ek olarak topikal (natamisin) ve oral antimikotik (itakonazol) eklendi. Bu olguda antibakteriyel tedaviye mikrobiyal kültürler saf

Tablo 1. Olguların ön tanıları

TANI	OLGU SAYISI
Kornea ülseri	17
Mikroabse	10
Hipopiyonlu kornea ülseri	9
Grefon absesi	1
Mantar keratiti	1
Toplam	38

fungus enfeksiyonu destekleyene kadar devam edildi. Tüm olgulara topikal antibiyotiğe ilave olarak siklopleji yapıldı ve gözleri kapatıldı.

İlk gruba güçlendirilmiş gentamisin ve sefazolin damlaları ilk 6 saat 30 dakika arayla uygulandı, 6. saat-ten itibaren 2 gün boyunca her saat başı, 2. ve 5. günler arası her 2 saatte bir, bunu takip eden 6 ve 14. günler arasında ise her 4 saatte bir uygulandı. 2. gruba ise siprofloksasin damla ilk 6 saat 15 dakikada bir, sonraki 24 saat boyunca 30 dakikada bir, ikinci 24 saat boyunca saat başı, 3. ve 5.günler arası her 2 saatte bir bunu takip eden 6 ve 14.günler arasında ise her 4 saatte bir olarak uygulandı.

Tedaviye yanıt, boya alan bölgenin, kornea infiltrasyonunun ve ön kamara reaksiyonunun kaybolması olarak kabul edildi. Her iki grupta da başlangıç tedavisine yanıt alınmadığı durumlarda, antibiyogram sonucuna göre yeni bir antibakteriyel tedavi protokolü hazırlandı.

SONUÇLAR

Çalışmamıza dahil edilen toplam 38 olgunun 19'un-da (% 50) kültürde üreme saptandı. Üreyen mikroorganizmalar ve bunların gruplara göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir. Üreme saptanmayan 19 olgudan 7'si kliniğimize başvurduğu sırada düzensiz ilaç kullanmaktaydı.

Tablo 3'de de görüldüğü gibi kuvvetlendirilmiş sefazolin+gentamisinle tedaviye başlanan 1. gruptaki 20 olgunun 10'unda (%50) başlangıç tedavisine cevap alındı. Cevap alınan 10 olgunun 2'sinde, diğer cevap alınmayan 10 olgunun ise 8'inde kültürde mikroorganizma üretildi. Bu başlangıç tedavisine cevap alınmayan 10 olgunun 7'sinde (%35) antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenen tedaviye cevap alınırken, 3'ünde ise herhangi bir düzelme saptanmadı. Siprofloksasin kullanılan 2.grupta ise, 18 olgudan 8'inde (%44.4) başlangıç tedavisine cevap alındı. Cevap alınan 8 olgunun 2'sinde, ce-

Tablo 2. Kültürde üreyen mikroorganizmalar

MİKROORGANİZMALAR	1. Grup	2. Grup	Toplam
S.epidermidis	5	3	8
Staf. Aureus	3	2	5
Enterobacter	0	2	2
Pseudomonas	1	0	1
Corinobacter	1	0	1
Alfa-hemolitik streptokok	0	1	1
Pseudallescheria boydii	0	1	1
Toplam	10	9	19

Tablo 3. Tedavi sonuçları

TEDAVİYE YANIT	OLGU SAYISI (%)
Sefazolin + Aminoglikozid	10 (%50)
Siprofloksasin	8 (%44.4)
Antibiyogram sonucuna göre	15 (%75)
Yanıt yok	5 (%13.2)
Toplam	38

vap alınmayan 10 olgunun ise 6'sında kültürde üreme saptandı. İlk tedaviye cevap alınmayan 10 olgunun 8'inde (%40) antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenen yeni tedaviye cevap alındı. 2'sinde ise herhangi bir düzelme saptanmadı. Toplam 38 olgunun 5'inde (%13.2) başlangıç ve antibiyograma göre düzenlenen hiçbir tedaviye yanıt alınmadı.

TARTIŞMA

Enfeksiyöz keratitlerin zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmesi görsel prognoz açısından çok önemlidir. Etkili tedavinin en can alıcı noktası da uygun antibiyotik seçimidir. Şimdiye kadar yapılmış tüm çalışmalarda genel kabul görmüş tedavi protokolü, hasta ilk görüldüğünde hem gram (+) hem de gram (-) mikroorganizmaları kapsayan tedaviye başlanıp; kültür ve antibiyogram yapılması ve bunun sonucuna göre gerekirse yeni tedavi protokolünün hazırlanmasıdır (1-4).

Başlangıç tedavisinin kombine geniş spektrumlu güçlendirilmiş antibiyotiklerle yapılması bazı çalışmalarda tavsiye edilmektedir (5). Ancak güçlendirilmiş antibiyotik kullanımı bazı nedenlerden dolayı hala tartışmalıdır. Bunun nedeni, konsantre ilaçların artmış toksisitesinin refleks sulanmaya neden olması, aynı anda birkaç antibiyotiğin kullanılması ve sık damlatılmasının göz yüzey epitelinde toksisiteye neden olarak iyileşmeyi geciktirmesidir, fakat, ilaçların sulandırılması ise korneaya penetrasyonu azaltmaktadır (5). Bu nedenle hazır pazarlanan florokinolon preparatları tek başına yeterli etki spektrumuna sahip olmaları nedeniyle başlangıç enfeksiyöz keratit tedavisinde oldukça popüler olmaya başlamış ve geniş spektrumlu aktiviteleriyle etkili oldukları ispatlanmıştır (6,7). Siprofloksasin florokinolon grubu geniş spektrumlu bir antibiyotiktir, daha çok aerobik gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı etkilidir (8,9). Biz de bu çalışmada, etkilerini karşılaştırmak amacıyla enfeksiyöz keratitli olgulardan oluşan gruplardan birine güçlendirilmiş gentamisin ve sefazolin kombinasyonu, diğerine ise siprofloksasin tedavisini uyguladık. Direkt yayma sonuçları her zaman kültür sonuçları ile uyumlu olmadığından çalışmamızda direkt yayma sonuçlarını

dikkate almadık (10). Bu sebeple kültür sonuçları alınana kadar bu geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine devam ettik.

Güçlendirilmiş kombine tedavi uygulanan 1. gruptaki olguların %50'sinde başlangıç tedavisine cevap alınırken siprofloksasin grubundakilerin %44'ünde tedaviye cevap alındı. Her iki grupta da ampirik tedaviye yanıt yaklaşık yarı yarıyadır. Buna karşılık, başlangıç tedavisine cevap alınmayan 1. gruptaki olgularımızın %70'inde, 2. gruptakilerin ise %80'inde antibiyogram sonucuna göre düzenlenen tedaviye cevap alındı. Yani kültür ve antibiyogram yapılması sayesinde ilave olarak %20-30'luk bir grup hasta tedavi edilebilmiş oldu. Her iki grupta da toplam 5 (%13,1) olguda hiçbir tedaviye cevap alınmadı. Tedaviye cevap vermeyenlerin oranı Yalçın ve arkadaşlarının serisinde % 24;2; McLeod ve arkadaşlarının serisinde %4; Wilhelmis ve arkadaşlarının serisinde ise %7 olarak bildirilmiştir (10-12). Bu çalışmaların her birinde kullanılan antibiyotiklerin konsantrasyonları birbirinden farklıdır, iyileşme oranlarının farklı oranlarda bildirilmesi muhtemelen buna bağlıdır.

Çalışmamızda, Parks ve arkadaşlarının sonuçlarına paralel olarak topikal siprofloksasinle güçlendirilmiş aminoglikozid ve sefalosporin kombinasyonunun tedavide başarılı olma oranlarını birbirine çok yakın bulduk (8,13). Oftalmik kullanıma uygun florokinolonların anaerob türlerle ve *S. pneumoniae*'ye karşı zayıf ya da orta derecede aktiviteye sahip oldukları bilinmekle birlikte bazı yayınlarda *Pseudomonas* ve stafilokok keratitinde topikal siprofloksasinin; güçlendirilmiş aminoglikozid ve sefalosporinden daha etkili olduğu bildirilmiştir, buna karşılık, son yıllarda özellikle *Pseudomonas* suşlarının siprofloksasine karşı yüksek oranda direnç geliştirdiğini gösteren yayınlar da mevcuttur (9,14-17).

Çalışmamızda başarı oranları arasında anlamlı fark bulunmadığından, uygulama kolaylığı ve tek ilacın toksisitesinin azlığı nedeniyle topikal florokinolonlar, güçlendirilmiş antibiyotik kombinasyonlarıyla yapılan klasik tedaviye alternatif olarak uygulanabilirler. Fakat, özellikle klinik olarak *Pseudomonas* keratiti düşünülen olgularda fluorokinolonlarla monoterapide hastalar direnç açısından yakından izlenmelidir.

Sonuç olarak, enfeksiyöz keratit tedavisinin kültür ve antibiyogram sonucuna ve klinik cevaba göre yönlendirilmesi en doğru yöntemdir. Böylece, antibiyotiklerin muhtemel toksisitelerinden ve direnç gelişimlerinden korunulmuş olur. Sonuçlar elde edilene kadar gereken geniş spektrumlu antibiyotikler için de kombine kuvvetlendirilmiş antibiyotikler yerine yaklaşık aynı etkiye sahip tek bir antibiyotiğin kullanımının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Jené DB: Decision-making in the management of microbial keratitis. *Ophthalmology*. 1981;88:8. 14-20.
2. Liesegang TJ: Bacterial and fungal keratitis. In *The Cornea*. Chap.10. Eds: Kaufman HE, Mc Donald MB, Barren BA, Waltman SR. New York, Churchill Livingstone, 1988; 217-38.
3. Amsterdam D, Stevens RW, Bottone EJ: Diagnostic technologies in clinical microbiology. In *Manual of clinical microbiology*. Bolows A, Hausler Wj Jr., Hermann KL, Isenberg HD, et al., eds.. Washington, DC. American Society for Microbiology; 1991;59-146.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Villanova, PA:1991. (Document M100-S3, vol 3).
5. Gwon A: Ofloxacin vs tobramycin for the treatment of external ocular infection. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1234-1237.
6. Boum JL: Initial therapy of suspected microbial corneal ulcers. Broad antibiotic therapy based on prevalence of organisms. *Surv Ophthalmol*. 1979;24:97-105.
7. Hyndiuk RA, Eiferman RA, Caldwell DR and et al: Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0,3% to fortified tobramycin-cefazoline in treating bacterial corneal ulcers. *Ophthalmology* 1996;103:1854-63.
8. Parks Dj, Abrams DA, Sarfarazi FA, Katz HR: Comparison of topical ciprofloxacin to conventional antibiotic therapy in the treatment of ulcerative keratitis. *Am j Ophthalmol* 1993;115:471-7.
9. Frieden TR, Mongi RJ: Inappropriate use of oral ciprofloxacin. *JAMA* 1990; 264:1438-40.
10. McLeod SD, Isfahani AK, Rosteimien K, Flewers CW, Lee PP, Mc Donnell PJ: The role of smears, cultures and antibiotic sensitivity testing in the management of suspected infectious keratitis. *Ophthalmology* 1996;103:23-28.
11. Yalçın E, Karel F, Karaaslan A, Tekali A: Kornea enfeksiyonlarının tanısında direkt yayma, kültür ve antibiyogramın önemi. *MN Oftalmoloji*, mart 1998. Cilt 5 Sayı 1; 42-46.
12. Wilhelmus KR, Hyndiuk RA, Caldwell DR, et al: 0,3% ciprofloxacin ointment in the treatment of bacterial keratitis: The ciprofloxacin ointment/bacterial keratitis study group. *Arch ophthalmol* 1993;111:1210-8.
13. Arffa, RC: Infectious keratitis: Bacterial. In *Grayson's Diseases of the Cornea*. Chapter 10. Eds: Craven L, Cox KJ. St. Louis, Mosby Company. 1997; 211-56.
14. Ciprofloxacin. *Med Lett. Drugs Therapy* 1988; 30:11-13.
15. Hobden JA, o'Callaghan RJ, Insler MS, Hill JM: Ciprofloxacin drops for therapy of experimental *Pseudomonas* keratitis. *Cornea* 1993;12:138-41.
16. Mossin IC: Efficiency and ocular penetration of ciprofloxacin in experimental streptococcal endophthalmitis. *Antimicrobial agents*. *Chemotherapy* 1993;37:633-6.
17. Garg P, Sharma S, Rao GN: Ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas* keratitis. *Ophthalmology* 1999 jul; 106: 1319-23