



Bakteriyel Keratit Tedavisinde Doğrudan ve Florokinolonlara Dirençli Olgularda Fortifiye Aminoglikozid/Sefalosporin Tedavisinin Değeri

The Value of Fortified Aminoglycoside/Cephalosporin Treatment as First-Line Treatment and in Fluoroquinolone-Resistant Bacterial Keratitis

Özlem Dikmetaş*, Yağmur Deniz*, Sibel Kocabeyoğlu*, Merve Başol**, Murat İrkeç*

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Florokinolon türevi geniş spektrumlu antibiyotiklerin topikal uygulamasının fortifiye uygulamalar kadar etkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada fortifiye antibiyotik tedavisi ile florokinolon tedavisinin etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde bakteriyel keratit tanısıyla hospitalize edilerek tedavi edilmiş olan 31 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yirmi (%64,5) hastaya ilk tedavi yöntemi olarak florokinolon tedavisi başlandı ve yanıt alınamaması üzerine fortifiye antibiyotik tedavisi başlandı, 11 (%35,5) hastaya ise ilk olarak fortifiye tedavisi başlandı. Tedavi öncesi tüm hastalardan alınan kültür ve yayma sonuçları kaydedildi. Lezyon derinliğine göre yüzeysel ve derin olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıt korneal infiltrat odağının derinliğinde azalma, boyutunda küçülme, kornea ödeminde gerileme, görme keskinliği değişimi ve hipopiyonda gerileme ile değerlendirildi.

Bulgular: Keratit odaklarının merkezi, merkez çevresi ve periferik yerleşimi ise sırasıyla 9 (%29,0), 10 (%32,2) ve 12 (%38,7) göz olarak saptandı. Lezyon derinliğine göre 15 (%48,3) derin ve 16 (%51,6) yüzeysel olarak saptandı. Yüzeysel lezyonların tedaviye yanıtının istatistiksel olarak daha hızlı olduğu saptandı ($p=0,037$). Korneal kültür sonuçlarına bakıldığında 9 (%29,0) gözde kültür pozitif olduğu görüldü. Tanı anında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) $0,5 \pm 0,7$ logMAR ($-0,1-2,3$) iken tedavi sonrası $0,3 \pm 0,3$ logMAR ($-0,1-0,9$) yükseldiği görüldü. Tedaviye verilen yanıt ile tedaviye başlama zamanı ve başlangıç EİDGK arasında orta düzeyde ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki saptandı ($r=0,527$, $p=0,184$; $r=0,517$, $p=0,120$). Başlangıç EİDGK düşük olanlarda tedaviye yanıt daha kötü bulundu.

Sonuç: Bakteriyel keratitlerin tedavisinde florokinolonların ilk planda tercih ediliyor olmasına rağmen, tedaviye yanıtı olmayan olgularda fortifiye antibiyotik tedavisinin etkinliğini korumakta olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak bakteriyel keratitlerin tedavisinde fortifiye antibiyotik tedavide akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel keratit, topikal tedavi, fortifiye antibiyotik

Abstract

Objectives: Topical application of fluoroquinolone antibiotics is thought to be as effective as fortified antibiotics. The aim of this study was to evaluate the efficacy of fluoroquinolones as an alternative to fortified antibiotic therapies.

Materials and Methods: The medical records of 31 patients who were hospitalized in our department due to bacterial keratitis were retrospectively reviewed. Fluoroquinolone was started as the first treatment for 20 (64.5%) patients and upon no response fortified antibiotic was initiated, and 11 (35.5%) patients were started with fortified treatment. Cultures and smears were recorded before

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem Dikmetaş, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 535 470 08 29 E-posta: ozlemdikmetas@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-5670-2384

Geliş Tarihi/Received: 20.01.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.04.2020

Cite this article as: Dikmetaş Ö, Deniz Y, Kocabeyoğlu S, Başol M, İrkeç M. The Value of Fortified Aminoglycoside/Cephalosporin Treatment as First-Line Treatment and in Fluoroquinolone-Resistant Bacterial Keratitis. Turk J Ophthalmol 2020;50:258-263

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

treatment. Lesions were evaluated as superficial or deep according to their depth. Treatment response was evaluated based on reduction of infiltrate depth and size, change in visual acuity, and regression of hypopyon.

Results: Central, paracentral, and peripheral location were detected in 9 (29.0%), 10 (32.2%) and 12 (38.7%) eyes, respectively. According to lesion depth, 15 (48.3%) were deep and 16 (51.6%) were superficial. Response of superficial lesions was found to be statistically earlier ($p=0.037$). Culture was positive in 9 (29.0%) eyes. The initial best corrected visual acuity (BCVA) was 0.5 ± 0.7 logMAR (-0.1-2.3) and 0.3 ± 0.3 logMAR (-0.1-0.9) after treatment. Treatment response showed moderate but statistically nonsignificant correlation with time to treatment initiation and initial BCVA ($r=0.527$, $p=0.184$; $r=0.517$, $p=0.120$).

Conclusion: Although fluoroquinolones are the first choice for the treatment of bacterial keratitis, fortified antibiotics have been shown to be effective in patients who do not respond to treatment. Fortified therapy should be kept in mind in the treatment of bacterial keratitis.

Keywords: Bacterial keratitis, topical treatment, fortified antibiotics

Giriş

Enfeksiyöz keratitler, korneada çeşitli nedenlerle savunma mekanizmalarının bozulması sonucu bakteri, virüs, fungus ve parazitlerin çoğalması ile karakterize kontrolsüz enflamasyonla giden durumlardır.^{1,2,3} Doğru tanı ve erken tedavi yapılmaması durumunda ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilmektedir.³ Kontakt lenslerle artmakla birlikte yılda 100.000'de 6,3-710 oranında görülmektedir.^{1,4,5,6,7,8} Keratit tanısının konulmasında kültür ve yayma sıklıkla kullanılmakla birlikte son dönemde doğru ve hızlı tanı polimeraz zincir reaksiyonu ve *in vivo* konfokal mikroskopisi ile konulmaktadır.⁷

Enfeksiyöz keratitlerden olan bakteriyel keratitler, bakterilere bağlı gelişmektedir. Sıklıkla kapaklar ve gözyaşı problemlerine eşlik eden *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* ile kontakt lens kullanımı sonucu sıklıkla görülen *Pseudomonas aeruginosa* etken olarak görülmektedir.¹ Tanı konulmasının ardından hastaya hızlı ve etkili bir tedavi gerekeceğinden hastanın hastaneye yatırılması tercih edilebilen bir yöntemdir. Özellikle korneanın merkezinin tutulduğu, hızlı ilerleme gösteren, virülan bakteri kliniği olan, evde yeterli bakım yapabilmekle olasılığı düşük olan hastaların yatırılarak tedavi edilmesi daha uygundur.⁹ Tedavide amaç, etkeni ortadan kaldırmak ve yapısal hasarı en az düzeyde tutabilmektir.⁹ Tedaviye korneadan örnek alındıktan hemen sonra başlanmalıdır. Klinik olarak etkeni belli olmayan hastalarda, hızlı ilerleme olasılığı ve kötü prognoz nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Keratit tedavisinde birçok antibiyotik kullanılabilir. Bu antibiyotikler bakterisidal olmalı ve göz dokularına toksisitesi az olmalıdır. Bu nedenle gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere etkinlikleri araştırılarak fortifiye kombine antibiyotik tedavileri kullanılmaktadır.⁹ Gram-pozitif bakteriler için birinci kuşak sefalosporinler (özellikle sefazolin), glikopeptidler (vankomisin), aminoglikozidler ve florokinolonlar kullanılırken gram-negatiflere yönelik aminoglikozidler ve florokinolonlar kullanılmaktadır.^{10,11} Florokinolonlar hem gram-pozitif hem gram-negatif bakterilere karşı etkili olmaları ve tek ilaç ile yüksek başarı sağlanması nedeniyle kullanılmaya başlanmıştır.^{10,11} Ancak her ne kadar direnç gelişim olasılığının diğer bakterilere göre daha düşük olması beklendiye de daha hızlı direnç gelişmektedir. Florokinolonların gram-pozitif bakterilere, özellikle de streptokoklara karşı etkinliklerinin düşük olması en önemli dezavantajını oluşturmaktaydı, dördüncü kuşak florokinolonların geliştirilmesi ile bu etkinlik artırıldı.^{10,11}

Bu çalışmada günümüzde artık florokinolonların kullanımı ile geri planda kalan fortifiye kombine antibiyotik tedavisinin etkinliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.¹² Başlangıç tedavisi olarak dördüncü kuşak florokinolon veya doğrudan fortifiye aminoglikozid/sefalosporin tedavisi uygulanan bakteriyel keratit olgularında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nin GO 17/624 sayılı onayı alınarak yapıldı. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalınmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Kornea Birimi'ne başvuran bakteriyel keratit tanısı alan hastaların tıbbi verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan daha önce tedavisi başlanmış olanlar, dış merkezde tedavisi başlanmış olanlar, ek sistemik hastalıkları olanlar, kontakt lens kullanıcıları ile diğer oküler yüzey hastalıkları olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Keratit nedenleri arasında büllöz keratopati, rekürren kornea epitel defekti, travmaya bağlı epitel defekti, blefarit yer almaktadır. Hastanemize direkt başvuruda bulunup daha önce tedavi almamış olan, kliniğimizde tedavi edilen 31 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalara dördüncü kuşak florokinolon (5 mg/mL moksifloksasin) veya fortifiye sefalosporin (50 mg/mL sefazolin) ve aminoglikozid (14 mg/mL gentamisin) kombinasyon tedavisi başlandı. Fortifiye antibiyotikler günlük olarak hazırlanarak kullanıldı. Tüm hastalara ilk 6 saat 15 dakikada bir 1 damla, 48 saat boyunca gece ve gündüz saat başı ardından üç gün boyunca gündüz saat başı ve ardından klinik gidişe göre azaltılarak uygulandı. İlk 72 saat florokinolon tedavisine yanıt vermeyen olgularda fortifiye antibiyotik tedavisine geçildi.¹³ Bu her olgu için aynı uygulandı. Hastalara bu medikal tedaviler öncesi herhangi bir tedavi verilmedi. Herhangi bir olguya steroid tedavisi uygulanmadı.

Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), göz içi basıncı ölçümleri, ön ve arka segment muayene bulguları değerlendirildi. Ayrıca hastaların kültür ve yayma sonuçları incelendi. Derin ve yüzeysel ayrımı, korneal infiltrat odağının biyomikroskopik muayene ile tüm korneal kalınlığının yarısının veya daha fazlasının tutulmasına göre yapıldı.¹⁴ Tedaviye verilen yanıt, korneal infiltrat odağının derinliğinde azalma, boyutunda küçülme, kornea ödeminde gerileme, görme keskinliği

değişimi, ön kamara enflamasyonu ve hipopiyonda gerileme ile değerlendirildi.¹⁵ Kornea merkezinde yer alan ve 2 mm'den büyük olan infiltratların ve tüm fortifiye antibiyotik tedavisi başlanan hastaların hospitalizasyonu yapılarak tedavi altına alındı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler için sayısal değişkenlerde ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde değerleri verildi. Kategorik değişkenler (lezyon derinliği, hipopiyon varlığı, lezyon lokalizasyonu) arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı ki-kare testi ile incelendi. Kategorik değişkenler ile sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemede de eta korelasyon katsayısı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır. Analizler IBM SPSS v.21 kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Tanı anında hastaların (18 erkek ve 13 kadın) yaş ortalaması $49,1 \pm 24,2$ yıl (3-88) idi. EİDGK tedavi öncesi $0,5 \pm 0,7$ en küçük ayırdedici görme keskinliğinin logaritması (logMAR) (-0,1-2,3) iken tedavi sonrası $0,3 \pm 0,3$ logMAR (-0,1-0,9)

yükseldiği görüldü. Yaş gruplarına göre 0-16, 17-50, 51-80, 81 yaş ve üstü olarak dört alt grupta yapılan analizlerde başlangıç ve sonuç EİDGK ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($r=0,325$, $p=0,074$; $r=-0,254$, $p=0,201$). Yaş grupları arasında başlangıç ve sonuç EİDGK açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,695$, $p=0,096$). Ortalama tedavi süresi $3,2 \pm 0,3$ (1-10) hafta olarak saptandı. Kısa süreli izlemi olan 3 hastamız olup bu hastaların periferik ve yüzeysel infiltratları bulunan hastalar olduğu görüldü. Bu hastaların izlemlerinde son muayenedeki EİDGK değerinin tam olduğu ve lezyonların kaybolduğu saptandı. Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalara %64,5 (20/31) oranında ilk tedavi yöntemi olarak dördüncü kuşak florokinolon tedavisi kullanıldı ve yanıt alınamaması üzerine fortifiye aminoglikozid/sefalosporin tedavisi başlandı. Bu 20 gözüün 12 (%60) tanesinin periferik yerleşimli infiltrat, 8 (%40) tanesinin merkez çevresi olduğu hiçbirinin merkezde lezyonunun olmadığı görüldü. Bu gözlerde tedavi öncesi EİDGK $0,3 \pm 0,2$ (-0,1-0,7) logMAR, tedavi sonrası ise $0,2 \pm 0,3$ (-0,1-0,9) logMAR olduğu görüldü. Bu hastalarda ortalama izlem süresi $3,5 \pm 0,3$ (3-6) hafta olarak saptandı.

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

	Dördüncü kuşak FQ tedavisi başlanıp fortifiye aminoglikozid/sefalosporin tedavisi ile devam edenler (n=20)	Başlangıçtan itibaren fortifiye aminoglikozid/sefalosporin tedavisi alanlar (n=11)
Cinsiyet (erkek/kadın)	13/7	5/6
Ortalama yaş (yıl), (ortalama $\pm$ SS, aralık)	$46,9 \pm 22,3$ (3-80)	$50,3 \pm 20,4$ (8-88)
Başlangıç GK (logMAR), (ortalama $\pm$ SS, aralık)	$0,3 \pm 0,2$ (-0,1-0,7)	$0,9 \pm 0,7$ (-0,1-2,3)
<0,7 (n, %)	12 (60)	7 (63,7)
0,25-0,7 (n, %)	7 (35)	0 (0)
>0,25 (n, %)	1 (5)	4 (36,3)
Son GK (logMAR), (ortalama $\pm$ SS, aralık)	$0,2 \pm 0,3$ (-0,1-0,9)	$0,3 \pm 0,3$ (-0,1-0,9)
Tedavi süresi (hafta), (ortalama $\pm$ SS, aralık)	$3,5 \pm 0,3$ (3-6)	$4,6 \pm 1,5$ (1-10)
Keratin lokasyonu (n, %)		
Merkezi	0 (0)	9 (81,8)
Merkez çevresi	8 (40)	2 (18,2)
Periferik	12 (60)	0 (0)
Ülser derinliği (n, %)		
Derin	4 (20)	11 (100)
Yüzeysel	16 (80)	0 (0)
Üreme gösteren etken (n, %)	7 (35) <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	2 (18,1) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus mitis</i>
Antibiyogram	1 olgu piperasilin ve imipenem direnci, 3 olgu sefalosporin, aminoglikozid ve florokinolonlara duyarlı, 3 olgu sefalosporin ve aminoglikozidlere duyarlı	2 olgu sefalosporin, aminoglikozid ve florokinolonlara duyarlı

FQ: Florokinolon, SS: Standart sapma, GK: Görme keskinliği, logMAR: En küçük ayırdedici görme keskinliğinin logaritması, n: sayı

Tüm çalışma grubunda tedaviye verilen yanıt ile tedaviye başlama zamanı ve başlangıç EİDGK arasında orta düzeyde ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki saptandı ($r=0,527$, $p=0,184$; $r=0,517$, $p=0,120$). Tedaviye ne kadar erken başlanırsa tedaviye alınan yanıt o kadar iyi saptandı. Başlangıç EİDGK düşük olan hastalarda hem sonuç EİDGK hem de korneal infiltratların tedaviye yanıtının düşük olduğu görüldü.

Korneal yayma ve kültür sonuçlarına bakıldığında 6 (%19,3) gözde yaymada mikroorganizma olduğu, 9 (%29) gözde kültür pozitif olduğu görüldü. Gösterilen mikroorganizmalardan 6 (%66,6) tanesinin gram-pozitif bakteri, 3 (%33,3) tanesinin gram-negatif bakteri olduğu görüldü, mantar ve parazit saptanmadı (Tablo 2). En sık saptanan patojen *Staphylococcus epidermidis* olup *Streptococcus mitis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* bunu izledi. Kültür sonuçlarına göre *S. aureus* ile ilişkili keratitler tek 1 olguda görüldü ve sonuç EİDGK başlangıca göre düşük saptandı. Keratit odaklarının merkezi, merkez çevresi ve periferik yerleşimi ise sırasıyla 9 (%29), 10 (%32,2) ve 12 (%38,7) göz olup 5 gözde (%16,1) hipopiyon saptandı. Ön kamarada hipopiyon varlığı tedaviye yanıtın kötü olması ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,001$). Lezyon derinliğine göre 15 (%48,3) derin ve 16 (%51,6) yüzeysel olarak saptandı. Yüzeysel lezyonların tedaviye yanıtının istatistiksel olarak daha hızlı olduğu saptandı ($p=0,037$). Üç (%9,6) hastada tedaviye yanıt alınamayarak amniyon membran transplantasyonu yapıldı. Amniyon membran transplantasyonu yapılan 3 hastanın tedavi öncesi görme keskinlikleri 2,3/2,3/0,9 logMAR ve tedavi sonrası görme keskinlikleri sırasıyla 0,9/0,9/0,9 logMAR olarak saptandı.

Tartışma

Bu çalışma ile, dördüncü kuşak florokinolon tedavisine yanıt alamadığımız veya direkt olarak uygulanan fortifiye aminoglikozid/sefalosporin kombinasyon tedavisinin bakteriyel keratit olgularında etkinliği gösterildi. Çalışmaya dahil edilen olguların %64,5'ine (20/31) dördüncü kuşak florokinolon ile tedaviye başlanırken, %35,5'ine (11/31) doğrudan fortifiye aminoglikozid/sefalosporin kombinasyonu ile başlanmıştır. Florokinolon grubunda tedaviye yanıt alınamayan olgular

fortifiye aminoglikozid/sefalosporin ile tedavi edildi. Toplam olguların %90,3'ünde (28/31) tedaviye yanıt alınırken %9,6'sında (3/31) tedaviye yanıt alınamadı. Yanıt alınamayan bu 3 olgu ise amniyon membran transplantasyonu yapılarak izlendi ve görme keskinliklerinin stabil kaldığı görüldü. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda buna neden olabilecek durumlar olarak lezyonun derin olması ve hipopiyon varlığı çalışma kapsamında anlamlı bulundu.

Karalezli ve ark.¹⁶ çalışmamızla benzer olarak ayrı ayrı iki gruba florokinolon veya aminoglikozid/sefalosporin kombine tedavisi uygulayarak iki antibiyotik uygulamasının etkinliğini karşılaştırmışlar ve bu iki antibiyotik grubu arasında etkinlik açısından istatistiksel bir fark saptamamışlardır. Biz ise çalışmamız ile diğer çalışmalardan farklı olarak dördüncü kuşak florokinolon veya doğrudan fortifiye aminoglikozid/sefalosporin kombinasyonu ile tedaviye başlanan ancak tedaviye yanıt alınamaması üzerine fortifiye aminoglikozid/sefalosporin kombinasyonu tedavisine geçilen olguların sonuçlarını değerlendirdik.

Bakteriyel keratitler, ciddi görme kayıpları ile sonuçlanabileceği için erken dönemde, kültür ve yayma sonuçları beklenmeksizin ampirik antibiyotik tedavisi başlanması gerekmektedir.¹⁵ Tüm dünyada yapılan çalışmalarda keratitlerde kültürde üreme oranları farklılık göstermekle birlikte ortalama %30-50 oranında kültürde üreme görülmektedir.^{17,18} Bizim çalışmamızda da kültürde üreme oranı %29 (9/31) olarak saptandı.

Tek başına geniş spektrumlu antibiyotikler, hem pratik olmaları hem de yan etki açısından tek bir ilaç uygulamasının yan etkileri azaltacağı düşünüldüğünden tercih edilmeye başlanmıştır. Bu amaçla sıklıkla dördüncü kuşak florokinolonlar kullanılmaktadır. Florokinolon formülasyonları geniş spektrum etkinlikleri, oda ısısında stabil olmaları, hastalar için kullanım kolaylıklarının olması, uygun maliyetli olmaları ve solüsyon kararlılık özellikleri nedeniyle de tek başına tercih edilmektedir.¹⁹ Florokinolonlar doku penetrasyonu çok iyi ve oküler toksisitesi en az olan tedavi ajanlarıdır.²⁰ Oküler yüzeye uygulanan ilaçlarda en önemli problem korneada etkili doza ulaşabilmektir. Topikal uygulanan ajanların biyoyararlanımları bu nedenle düşük olabilmektedir. Florokinolonlarda uygulanan mukozadeziv polimerik hidrojel formülasyonlar korneada tedavi edici doza ulaşmayı kolaylaştırmaktadır.²¹ Etkinliklerini bakteri DNA sentezini inhibe ederek göstermektedirler.¹⁰

Birinci kuşak florokinolonlar esas olarak gram-negatif bakterilere etki ederken, yeni kuşak florokinolonların gram-pozitif etkinliği artmış ancak *Pseudomonas* suşlarına karşı etkinliği artırılmamıştır. Halen *Pseudomonas* suşlarına karşı en etkili florokinolon ikinci kuşak florokinolonlardan siprofloksasindir.²² Kowalski ve ark.²³ dördüncü kuşak florokinolonlardan moksifloksasinin gram-pozitif,atifloksasinin ise gram-negatif bakterilere olan etkinliğinin diğer kuşak florokinolonlardan daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.

Daha önce yapılmış çalışmalar gösteriyor ki etkinliğinin yanı sıra son dönemde florokinolonlara karşı direnç gelişimi önemli bir sorundur.^{24,25} Bu antibiyotik grubu ile tüm mikroorganizmalara

Tablo 2. Olguların kültür sonuçları

Patojen	n (%)
Gram-negatif bakteri	3 (33,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3,2)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (3,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (3,2)
Gram-pozitif bakteri	6 (66,6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (12,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3,2)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (3,2)
Negatif kültür	22 (70,9)
n: Sayı	

karşı, tek başına uygulamada yeterli gram-pozitif/gram-negatif etkinliği sağlanamamakta ve erken dönem direnç gelişimi sorunu görülebilmektedir.²⁶ Florokinolonların gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere karşı farklı etki göstermelerinden ve önemli bir sorun olan antibiyotik direnci problemlerinden dolayı fortifiye aminoglikozid/sefalosporin kombine antibiyotiklerin bilinen etkinlikleri bizim çalışmamızdan da anlaşılabileceği gibi halen tercih edilmektedir.

Aminoglikozidler esas olarak gram-negatif bakterilere karşı etkilidir ve bakterilerin ribozomlarının 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedirler.²⁷ Gentamisin sıklıkla kullanılmakla birlikte direnç gelişmesi durumunda tobramisin ve amikasin tercih edilebilmektedir. Özellikle tobramisin, *P. aeruginosa*'ya karşı etkinliği belirgin olması nedeniyle tercih edilen önemli bir aminoglikozid grubu ilaç seçeneğidir.²⁷ Aminoglikozidler sıklıkla beta laktam grubu antibiyotiklerle kombine edilmekte ve bakterisidal etkinlikler böylece artmaktadır.²⁷ Sefalosporinler beta laktam ilişkili bir grup antibiyotik olup hücre duvar sentezini önleyerek doz bağımlı etki göstermektedirler.²⁸ Hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı etkinlikleri bulunmaktadır. Özellikle dördüncü kuşak sefalosporinler ilaç direnci gelişen olgularda geniş etki spektrumuna sahiptirler.

Hanet ve ark.¹¹ yapmış oldukları literatür taramasında 8 randomize ve 5 randomize olmayan çalışmayı incelemişler; florokinolonlar ve fortifiye antibiyotikler arası karşılaştırmada florokinolonları fortifiye antibiyotiklere alternatif, ikinci tedavi seçeneği olarak göstermişlerdir. Constantinou ve ark.²⁹ fortifiye antibiyotik tedavisi ile ikinci kuşak florokinolon türevi antibiyotik etkinliğini benzer bulmuşlardır. Bu çalışmalar bizim çalışmamızdan farklı olarak direkt iki ayrı tedavi yöntemini karşılaştırmakta ancak bizim çalışmamızda bir grupta florokinolonlara iyi yanıt alınamaması üzerine geçtiğimiz fortifiye aminoglikozid/sefalosporin tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Buradan yola çıkarak fortifiye antibiyotikler özellikle antibiyotiklere karşı direnç sorununu engellemek için tercih edilebilir bir seçenektir.

Bizim çalışmamızda da daha önce florokinolon tedavisi alıp tedaviye yanıt alınamayan keratit olgularının fortifiye antibiyotiklere yanıt verdiği görülmüştür. Tedaviye erken dönemde başlanan hastalarda sonuç görme keskinliği ve korneal infiltratın tedaviye yanıtının daha iyi olduğu saptandı. Bu durum erken dönemde gelen hastaların korneal lezyonlarının bu dönemde daha az enflamatuvar yanıt oluşturmuş olmaları ile de ilişkili olabilir.

Sharma ve ark.³⁰ yine gatifloksasin ile tobramisin-sefazolin fortifiye antibiyotik tedavisinin etkinliğini keratit olgularında karşılaştırmış ve gelişmiş ülkelerde fiyat açısından da sorun yaratmayacak şekilde eşit saptamışlardır. Ancak bu çalışmalarda eşit çıkan etkinliklere rağmen direnç problemleri nedeniyle yeni kuşak florokinolon türevi ajanların ilk tedavi ajanı olarak tercih edilmesi sınırlandırılmalıdır. Bizim bu çalışmamız ile dördüncü kuşak florokinolonlara yanıtızsız veya doğrudan fortifiye aminoglikozid/sefalosporin kombinasyonu uygulanan bakteriyel keratit olgularında fortifiye tedavinin etkili olduğu gösterildi.

Florokinolonlara yanıt alınamayan olgularda fortifiye antibiyotik tedavisi bir seçenek olarak düşünülmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif yapılmış olması, kontrol grubunun olmaması, kültürde üreme oranının düşük olması, özellikle florokinolon uygulama aşamasında hastaneye yatırılmamış olan hastaların ilaç kullanımı ile ilgili uyumunun değerlendirilememiş olması, ilaç kararlılık değerlendirmesinin yapılmamış olması, çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Literatürde yapılmış çalışmalar ışığında da fortifiye antibiyotiklerin bakteriyel keratitlerin tedavisinde halen yerini korumakta olduğu ve florokinolon tedavisine halen en iyi alternatif olduğu sonucuna varılmaktadır. Bu çalışma ile fortifiye antibiyotik tedavisinin hatırlanması ve etkinliğinin unutulmaması gerektiği vurgulanmıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nin GO 17/624 sayılı onayı alınarak yapıldı.

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.D., S.K., M.İ., Konsept: S.K., M.İ., Dizayn: S.K., M.İ., Veri Toplama veya İşleme: Ö.D., Y.D., S.K., Analiz veya Yorumlama: Ö.D., M.B., Y.D., S.K., M.İ., Literatür Arama: Ö.D., Y.D., Yazan: Ö.D., S.K., M.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol. 2003;87:834-838.
2. Thomas PA, Geraldine P. Infectious keratitis. Curr Opin Infect Dis. 2007;20:129-141.
3. Gümüş MK. Bakteriyel Keratitler. Türkiye Klinikleri Ophthalmology-Special Topics. 2012;5:41-46.
4. Lakhundi S, Siddiqui R, Khan NA. Pathogenesis of microbial keratitis. Microb Pathog. 2017;104:97-109.
5. Kam KW, Yung W, Li GKH, Chen LJ, Young AL. Infectious keratitis and orthokeratology lens use: a systematic review. Infection 2017;45:727-735.
6. Sızmaç S, Bingöllü S, Erdem E, Kibar F, Koltas S, Yağmur M, Ersöz R. Polymicrobial Infection of the Cornea Due to Contact Lens Wear. Turk J Ophthalmol. 2016;46:83-86.
7. Ung I, Bispo PJM, Shanbhag SS, Gilmore MS, Chodosh J. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. Surv Ophthalmol. 2019;64:255-271.
8. Organization WH. Guidelines for the management of corneal ulcer at primary, secondary and tertiary care health facilities in the South-East Asia region. 2004. <http://www.who.int/iris/handle/10665/205174>.

9. Austin A, Schallhorn J, Geske M, Mannis M, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Empirical treatment of bacterial keratitis: an international survey of corneal specialists. *BMJ Open Ophthalmol.* 2017;2:e000047.
10. Chan T, Bunce PE. Fluoroquinolone antimicrobial drugs. *CMAJ.* 2017;189:638.
11. Hanet MS, Jamart J, Chaves AP. Fluoroquinolones or fortified antibiotics for treating bacterial keratitis: systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Can J Ophthalmol.* 2012;47:493-499.
12. Hsu HY, Nacke R, Song JC, Yoo SH, Alfonso EC, Israel HA. Community opinions in the management of corneal ulcers and ophthalmic antibiotics: a survey of 4 states. *Eye Contact Lens.* 2010;36:195-200.
13. Shah VM, Tandon R, Satpathy G, Nayak N, Chawla B, Agarwal T, Sharma N, Titiyal JS, Vajpayee RB. Randomized clinical study for comparative evaluation of fourth-generation fluoroquinolones with the combination of fortified antibiotics in the treatment of bacterial corneal ulcers. *Cornea.* 2010;29:751-757.
14. Karaca I, Barut Selver O, Palamar M, Egrilmez S, Aydemir S, Yagci A. Contact Lens-Associated Microbial Keratitis in a Tertiary Eye Care Center in Turkey. *Eye Contact Lens.* 2020;46:110-115.
15. Lin A, Rhee MK, Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Varu DM, Musch DC, Dunn SP, Mah FS; American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cornea and External Disease Panel. Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern(R). *Ophthalmology.* 2019;126:1-55.
16. Karalezli A, Nurözler AB, Telek H, Duman S. Bakteriyel Keratit Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklerin Etkinliğinin Karşılaştırılması ve Etiyolojide Rol Oynayan Faktörler. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2008;17:238-244.
17. Ferreira CS, Figueira L, Moreira-Goncalves N, Moreira R, Torrao L, Falcao-Reis F. Clinical and Microbiological Profile of Bacterial Microbial Keratitis in a Portuguese Tertiary Referral Center-Where Are We in 2015? *Eye Contact Lens.* 2018;44:15-20.
18. Palamar M, Masaroğulları M, Egrilmez S, Aydemir Ş, Yağcı A. Our microbiological analysis results in microbial contact lens keratitis. *Türk J Ophthalmol.* 2010;40:349-353.
19. Khokhar S, Sindhu N, Mirdha BR. Comparison of topical 0.3% ofloxacin to fortified tobramycin-cefazolin in the therapy of bacterial keratitis. *Infection.* 2000;28:149-152.
20. Blondeau JM. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(Suppl 2):73-78.
21. Gade SK, Shivshetty N, Sharma N, Bhatnagar S, Garg P, Venuganti VVK. Effect of Mucoadhesive Polymeric Formulation on Corneal Permeation of Fluoroquinolones. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018;34:570-578.
22. Grillon A, Schramm F, Kleinberg M, Jehl F. Comparative Activity of Ciprofloxacin, Levofloxacin and Moxifloxacin against *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* Assessed by Minimum Inhibitory Concentrations and Time-Kill Studies. *PLoS One.* 2016;11:e0156690.
23. Kowalski RP, Dhaliwal DK, Karenchak LM, Romanowski EG, Mah FS, Ritterband DC, Gordon YJ. Gatifloxacin and moxifloxacin: an in vitro susceptibility comparison to levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using bacterial keratitis isolates. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:500-505.
24. Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology.* 1999;106:1313-1318.
25. Miller D, Chang JS, Flynn HW, Alfonso EC. Comparative in vitro susceptibility of besifloxacin and seven comparators against ciprofloxacin- and methicillin-susceptible/nonsusceptible staphylococci. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29:339-344.
26. Karlowksy JA, Hoban DJ, Decorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2251-2254.
27. Becker B, Cooper MA. Aminoglycoside antibiotics in the 21st century. *ACS Chem Biol.* 2013;8:105-115.
28. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and beta-Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy (Basel).* 2019;7:103.
29. Constantinou M, Daniell M, Snibson GR, Vu HT, Taylor HR. Clinical efficacy of moxifloxacin in the treatment of bacterial keratitis: a randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2007;114:1622-1629.
30. Sharma N, Goel M, Bansal S, Agarwal P, Titiyal JS, Upadhyaya AD, Vajpayee RB. Evaluation of moxifloxacin 0.5% in treatment of nonperforated bacterial corneal ulcers: a randomized controlled trial. *Ophthalmology.* 2013;120:1173-1178.