

کراتیت های قارچی، عوامل، زمینه های مستعد کننده و نتایج پاسخ به درمان

تاریخ دریافت: ۸۸/۳/۵ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۵/۲۴

خلاصه

مقدمه

کراتیت قارچی عفونت چرکی است که اغلب منجر به زخم و کاهش دید، در قرنیه و همچنین گاهی موجب از دست دادن چشم می شود. بیشترین میزان شیوع آن در مناطق گرمسیری و تحت گرمسیری مشاهده شده است. برای ارزیابی عوامل ایجاد کننده، عوامل زمینه ای و پیگیری درمان کراتیت قارچی این مطالعه به مدت ۲ سال در بیماران مبتلا به کراتیت در مشهد انجام شد.

روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی و آینده نگر بر بیماران مراجعه کننده به درمانگاه های بیمارستان های دانشگاهی مشهد و در آزمایشگاه قارچ شناسی بیمارستان امام رضا در سالهای ۱۳۸۴-۱۳۸۶ انجام شد. از بین ۴۶۶ فردی که از کراتیت رنج می بردند، ۶۵ بیمار که از نظر بالینی به کراتیت قارچی بسیار مشکوک بودند، به روش گستره مرطوب با هیدروکسید پتاسیم ۱۰٪ و کشت روی محیط سابورد دکستروز آگار آزمایش شدند و نتایج با روش SPSS بررسی شد.

نتایج

در بین ۶۵ بیمار مشکوک از نظر بالینی، نتایج آزمایش مستقیم و کشت در ۴۴ بیمار مثبت شد. بیشتر از ۴۰٪ بیماران کشاورز بودند. ضربه به علت ورود مواد سبزیجات شایعترین زمینه مساعدکننده در بیش از ۴۷٪ موارد بود. قارچ های رشته ای و قارچ های مخمری به ترتیب از ۸۶/۴٪ و ۱۳/۶٪ نمونه ها جدا شدند. گونه های فوزاریوم بیشترین مورد جدا شده بودند (۴۴/۴٪). بقیه موارد شامل اسپرژیلوس (۲۱/۸٪)، آکرونیوم (۸/۳٪)، پنسیلیوم (۵/۶٪) و کاندیدا (۱۳/۹٪) بودند. قرمزی و ریزش اشک شایعترین علائم بالینی در ۹۳/۲٪ موارد مشاهده شد. آمفوتریسین B در بیماران کراتیت ناشی از اسپرژیلوس و کاندیدا استفاده شد اما در کراتیت ناشی از فوزاریوم و دیگر کراتیت های رشته ای ناتامیسین برای ۶ تا ۱۲ هفته استفاده گردید. پیگیری ۶ ماهه نشان داد که پیش آگهی در همه بیماران خوب بوده است.

نتیجه گیری

نسبت به دهه گذشته، شیوع کراتیت قارچی در مشهد افزایش یافته است. کراتیت ناشی از قارچ های رشته ای شایعتر از کراتیت قارچ های مخمری بوده، ورود اجسام خارجی (ذرات گیاهی) شایعترین عامل زمینه ای است و پیش آگهی بیماری خوب می باشد.

کلمات کلیدی: کراتیت قارچی، کراتیت فوزاریومی، کراتیت اسپرژیلوسی، کراتیت کاندیدائی

۱ سارا فتی

۲ اکبر درخشان

۱ علی اکبر بلوریان

۲ محمد رضا صداقت

۲ حمید خاکشور

۳ منور افضل آقائی

۱ مجتبی مشکات

۴ محمد جواد نجف زاده

۴ عبدالمجید فتی *

۱ - دانشکده پزشکی دکتر شاهین فر، دانشگاه

آزاد اسلامی مشهد، ایران

۲ - گروه چشم بیمارستان خاتم الانبیاء،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

۳ - حوزه معاونت پژوهشی، دانشگاه علوم

پزشکی، مشهد، ایران

۴ - گروه انگل شناسی و قارچ شناسی،

بیمارستان امام رضا - دانشگاه علوم پزشکی،

مشهد، ایران

* مشهد - بیمارستان امام رضا (ع)، گروه

انگل شناسی و قارچ شناسی، مرکز تحقیقات

بیماریهای پوست و سالک دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، ایران

تلفاکس: ۸۵۴۷۲۵۵-۵۱۱-۹۸+

email: fataa@mums.ac.ir

مقدمه

کراتیت قارچی، عفونت قارچی چرکی و عموماً زخمی شوند^۱ه قرنیه است (۱).

عوامل خطر برای عفونت شامل آسیب به چشم (به طور معمول با مواد گیاهی)، بیماریهای مزمن سطحی چشم، نقص ایمنی و به طور نادرتر استفاده از لنزهای تماسی می باشند (۲).

اگر این عفونت به درستی تشخیص داده و سریعاً درمان نشود منجر به کدورت قرنیه، کاهش واضح بینایی و حتی کوری مطلق می شود. کوری ناشی از آسیب قرنیه یک مشکل بزرگ بهداشتی در سطح جهان محسوب می شود (۱، ۳، ۵).

ارگانسیم های متعددی از خانواده های مختلف قارچی می توانند موجب بروز این بیماری گردند. با وجود طیف وسیع عوامل ایجادکننده احتمالی قارچی، جنس *آسپرژیلوس*^۲ به خصوص گونه *فومیگاتوس*^۳، *فلاووس*^۴ و *نيجر*^۵ به همراه *کاندیدا آلیکانس*^۶ و *فوزاریوم سولانی*^۷ از عوامل اصلی و شایع کراتیت می باشند (۶).

موارد متعددی از کراتیت قارچی در ایران گزارش شده است که اکثر بیماران کشاورز بوده و عوامل آن *آسپرژیلوس*، *فوزاریوم*، *سودوآلشریابوییدی*^۸ و *نوکارديا*^۹ گزارش شده است (۷). عفونتهای قارچی قرنیه نسبتاً در جهان پیشرفته رو به کاهش است، اما میزان زیادی از نمونه های کراتیت در کشورهای در حال پیشرفت گزارش شده است (۸).

با توجه به اینکه مطالعات قبلی در مشهد به صورت محدود و در یک بیمارستان انجام شده، به منظور یافتن عوامل ایجادکننده و زمینه ساز و نیز تاثیر فاکتورهای سن، جنس، شغل، سابقه ضربه، جراحی چشم و استفاده از لنز و مصرف داروهای کورتیکواستروئید و تاثیر تشخیص به موقع و درمان بیماران این تحقیق انجام شده است. همچنین درمان بیماران و پیگیری آنان در دستور کار قرار گرفته است.

روش کار

این مطالعه یک تحقیق توصیفی، مقطعی، آینده نگر و کاربردی^{۱۰} می باشد که در آزمایشگاه قارچ شناسی بیمارستان امام رضا (ع) در سالهای ۱۳۸۴-۱۳۸۶ انجام شد.

جمعیت مورد مطالعه به صورت نمونه گیری آسان از بین بیمارانی که با تشخیص اولیه کراتیت توسط چشم پزشک از درمانگاههای چشم بیمارستانهای دانشگاهی مشهد جهت تشخیص نهایی به آزمایشگاه قارچ شناسی بیمارستان امام رضا (ع) معرفی شده بودند، به ترتیب مراجعه (Case series) انتخاب گردیدند. افراد مبتلا به کراتیت های غیرقارچی و نیز کسانی که نتیجه آزمایش کشت مثبت ولی نتیجه آزمایش مستقیم منفی داشتند، خانم های باردار در سه ماهه اول و دوم بارداری و کسانی که برای همکاری با طرح رضایت نداشتند از مطالعه حذف گردیدند.

بیمارانی که با ضایعات چشمی به درمانگاه های بیمارستانهای دانشگاهی مشهد مراجعه و از نظر بالینی علائم کراتیت را داشتند، طی هماهنگی انجام شده به آزمایشگاه قارچ شناسی بیمارستان امام رضا (ع) معرفی می شدند. همراه هر بیمار یا گروه از بیماران یک نفر از رزیدنت های چشم جهت نمونه برداری در آزمایشگاه حضور می یافت. قبل از نمونه برداری پرسشنامه ای شامل اطلاعات مشخص و دموگرافیک، شکایات و علائم بیماری برای هر بیمار تکمیل می گردید و با آنکه هیچ کاری خارج از استانداردهای تشخیصی و درمانی برای بیمار انجام نمی شد در عین حال رضایت بیمار برای انجام نمونه برداری مکرر احتمالی اخذ گردید. پس از ریختن یک تا دو قطره چشمی تتراکائین^{۱۱} ۵٪ نمونه برداری توسط رزیدنت چشم و به کمک لانتست به صورت تراشیدن^{۱۲} ضایعه موجود روی سطح قرنیه انجام می گردید. برای هر بیمار ۲ نمونه تهیه گردید. یک نمونه به صورت استریل در محیط کشت SC به روش کاشتن نقطه ای کشت گردیده و از نمونه دیگر گستره مرطوب^{۱۳} به کمک پتاس ۱۰٪ تهیه گردید.

در برخی از موارد که بیماران از نظر علائم بالینی به کراتیت قارچی بسیار مشکوک بودند و در آزمایش مستقیم جواب منفی

¹Ulcerative

²Aspergillus

³A.fumigatus

⁴A.flavus

⁵Niger

⁶Candida albicans

⁷Fusarium solani

⁸pseudallescheria boydii

⁹Nocardia

¹⁰ Descriptive, Cross- Sectional prospective study

¹¹ Tetracain

¹² scraping

¹³ Direct fresh smear

تجزیه و تحلیل اطلاعات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۷/۵ و آزمون های آماری کای اسکوئر، فیشر دقیق و آنوا بسته به نوع داده ها، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی داری آزمونها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در این بررسی از جمعیت مورد مطالعه، پس از تأیید نهایی با آزمایش اسمیر مستقیم و کشت، ۴۴ مورد (۶۷/۷٪) کراتیت قارچی شناخته شد و بقیه بیماران به انواع دیگر کراتیت های ویروسی، باکتریایی و غیره مبتلا بودند. ۴ مورد کراتیت آمیبی اکانتامبایی نیز تشخیص داده شد. از بین ۴۴ بیمار مبتلا به کراتیت قارچی ۲۱ بیمار (۴۷/۷٪) مرد و ۲۳ بیمار (۵۲/۳٪) زن بودند و نتایج نشان به دست آمده نشان داد که تفاوت معنی داری بین دو جنس از نظر ابتلا به کراتیت قارچی از بین ۲۱ مرد مبتلا به کراتیت قارچی ۲ نفر مبتلا به کراتیت قارچی ناشی از کاندیدا و ۱۹ نفر مبتلا به کراتیت ناشی از قارچ های رشته ای بودند. همچنین از بین ۲۳ زن مبتلا به کراتیت قارچی ۴ نفر مبتلا به کراتیت ناشی از کاندیدا و ۱۹ نفر کراتیت ناشی از قارچهای رشته ای داشتند. عوامل قارچی رشته ای نسبت به عوامل مخمری (کاندیدا) به مراتب بیشتر مشاهده شده است که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/0001$). لیکن نسبت به جنس اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($p=0/666$) کم سن ترین فرد مبتلا به کراتیت ۸ سال و مسن ترین بیماران ۸۴ سال داشت (جدول ۱).

جدول ۱ - فراوانی کراتیت های ناشی از قارچهای رشته ای و

مخمری در ۴۴ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) بر

حسب سن (۱۳۸۶-۱۳۸۷)

نتیجه کشت	قارچ رشته ای		قارچ مخمری		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۱۰-۱	۱	۲/۳	۰	۰/۰	۱
۳۰-۱۱	۱۸	۴۰/۹	۰	۰/۰	۱۸
۵۰-۳۱	۹	۲۰/۵	۱	۲/۳	۱۰
۷۰-۵۱	۵	۱۱/۴	۵	۱۱/۴	۱۰
۹۰-۷۱	۵	۱۱/۴	۰	۰/۰	۵
جمع	۳۸	۸۶/۴	۶	۱۳/۶	۴۴

جدول مذکور بیانگر این است که در این مطالعه:

دریافت می کردند، با نظر پزشک معالج، نمونه برداری به صورت عمقی تر و به ندرت بیوپسی با پانچ تحت بیهوشی سطحی در اتاق عمل انجام می شد و متخصص قارچ شناس با حضور در مجاورت محل نمونه برداری همراه با وسایل آزمایش مستقیم بلافاصله نمونه را مورد بررسی قرار می داد.

در صورتی که نمونه کشت شده جزء قارچ های رشته ای بود، برای تشخیص جنس یا احتمالاً گونه قارچ، کشت روی لام توسط کارشناس آزمایشگاه انجام می شد. چنانچه کلنی حاصل از نمونه ها در آزمایش مستقیم، قارچ مخمری تشخیص داده می شد، برای تعیین جنس و یا احتمالاً گونه قارچ از محیط کشت کروم آگار و کورن میل آگار به روش کشت خطی استفاده می شد.

در صورتی که در آزمایش مستقیم، تشخیص کراتیت قارچی قطعی و مورد تأیید قرار می گرفت نتیجه به چشم پزشک معالج گزارش شده تا درمان ضد قارچ را شروع نماید. پس از مشخص شدن نتیجه کشت و نوع قارچ عامل کراتیت نتیجه به پزشک معالج گزارش شده تا در صورت لزوم درمان اختصاصی شروع شود.

بیماران در طول درمان در ماه اول هر هفته و در ماه های دوم و سوم هر ۱۵ روز توسط پزشک مورد معاینه قرار می گرفتند. در صورت عدم پاسخ به درمان در پایان سه ماه نوع درمان تغییر می یافت.

دارو های استفاده شده برای بیماران مبتلا به کراتیت قارچی در بیمارستان خاتم الانبیاء دانشگاه علوم پزشکی مشهد به شرح زیر بود:

قطره چشمی آمفوتریسین B برای کراتیت اسپرژیلوسی، قطره چشمی آمفوتریسین + کتوکونازول خوراکی برای کراتیت کاندیدائی و قطره چشمی ناتامیسین برای کراتیت فوزاریومی و سایر قارچ ها دستور استفاده از قطره چشمی آمفوتریسین B و ناتامیسین برای کلیه بیماران:

۱. در ساعت اول دو قطره هر ۵ دقیقه یک بار ۵ نوبت

۲. ساعت دوم تا هنگام خواب هر ساعت ۲ قطره. در طول شب

(۱۲ تا ۶ صبح) هر دو ساعت دو قطره

در صورت پاسخ به درمان پس از هر ویزیت با تشخیص پزشک دوز دارو تعدیل می گردید در نهایت تمام نتایج ثبت شده در پرسشنامه بیماران به صورت داده های آماری مورد بررسی قرار گرفت.

آسپرژیلوسی و ناشی از لنز برای کراتیت فوزاریوم زمینه ساز اصلی کراتیت بوده است ($p=0/009$) (جدول ۲). ساقه و خاشاک گیاهان بیشترین عامل آسیب زا و زمینه ساز کراتیت قارچی بوده اند. نتیجه کشت ۲۳ مورد با زمینه آسیب به قرنیه (جراحی)، جسم خارجی و ضربه) ۲۲ مورد کراتیت قارچ رشته ای و یک مورد قارچ مخمری بوده است (جدول ۳).

جدول ۳- فراوانی عوامل مختلف آسیب زننده به قرنیه در ۲۳ بیمار مبتلا به کراتیت قارچی مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا

(۱۳۸۴-۸۶)

نتیجه آزمایش		کراتیت قارچی	
عامل آسیب زا	تعداد	درصد	تعداد
ساقه و خاشاک گیاه	۱۴	۶۰/۹	
گرد و غبار و ماسه	۳	۱۳/۰	
جراحی	۲	۸/۷	
براده و شی نوک تیز	۲	۸/۷	
پشه	۲	۸/۷	
جمع	۲۳	۱۰۰/۰	
آماره آزمون	۲۴/۱۷ = کای اسکوتر		
مقدار احتمال	p-value=0/0001**		

قرمزی چشم و ریزش اشک شایعترین ($93/2\%$) و خارش کمیاب ترین ($47/7\%$) شکایات بالینی در بین بیماران را نشان داده است (جدول ۴).

بیماران در طول درمان و تا شش ماه پس از درمان به صورت معاینه حضوری و پرسش تلفنی تحت نظر قرار داشتند (جدول ۵).

جدول ۲- فراوانی جنس های مختلف قارچ های رشته ای و مخمری ایجاد کننده کراتیت بر حسب زمینه های مساعد کننده در ۴۴

بیمار مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (۱۳۸۴-۸۶)

گونه قارچ	فوزاریوم		آسپرژیلوس		کاندیدا		آکرمونیوم		پنی سیلیم		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
نا مشخص	۳	۸/۳	۱	۲/۸	۱	۲/۸	۰	۰/۰	۰	۰/۰	۴
جراحی آب مروارید	۱	۲/۸	۰	۰/۰	۱	۲/۸	۰	۰/۰	۰	۰/۰	۲
جسم خارجی و ضربه	۶	۱۶/۷	۸	۲۲/۲	۰	۰/۰	۳	۸/۳	۲	۵/۶	۱۹
ابتلا به دیابت	۱	۲/۸	۰	۰/۰	۴	۱۱/۱	۰	۰/۰	۰	۰/۰	۵
استفاده از لنز تماسی	۵	۱۳/۹	۱	۲/۸	۰	۰/۰	۰	۰/۰	۰	۰/۰	۶
جمع	۱۶	۴۴/۴	۱۰	۲۷/۸	۶	۱۶/۷	۳	۸/۳	۲	۵/۶	۳۶

۱. کراتیت قارچی در سنین زیر ۱۰ سال نادر بوده است.
 ۲. بیشترین موارد کراتیت قارچی با عامل قارچ رشته ای در سنین ۱۱ تا ۳۰ سال دیده شده است.
 ۳. کراتیت قارچی با عامل قارچ مخمری (کاندیدا) در سنین بالای ۵۰ سال مشاهده شده است.
 موارد فوق از نظر آماری معنی دار است ($p=0/005$)
 بیشتر این بیماران درماتهای شهریور و مهر و کمترین بیماران در بهمن و اسفند مراجعه نمودند.
 در بین گروه های شغلی کشاورزان و سپس خانم های خانه دار و دانش آموزان به ترتیب با $40/9\%$ ، $20/5\%$ و $18/2\%$ بیشترین آلودگی قارچی ناشی از قارچ های رشته ای و مخمری را به خود اختصاص داده بودند. تنها در کشاورزان $36/4\%$ موارد کراتیت قارچی ناشی از قارچهای رشته ای مشاهده گردید که از نظر آزمون آماری معنی دار بود ($p=0/001$).

شایع ترین عامل زمینه ساز کراتیت قارچی، ضربه چشم و ورود جسم خارجی به چشم و متعاقب آن آسیب به قرنیه بوده است. کراتیت های قارچی با عامل قارچ رشته ای در زمینه جسم خارجی و ضربه بیشتر ایجاد شده اند در حالی که کراتیت های کاندیدیایی در زمینه دیابت بیشتر مشاهده شده است ($p=0/0001$).

همچنین استفاده کنندگان از لنز فقط به کراتیت قارچی رشته ای مبتلا بوده اند (جدول ۲). فوزاریوم و آسپرژیلوس به ترتیب بیشترین عوامل قارچی رشته ای در بیماران مبتلا به کراتیت بوده اند. جسم خارجی و ضربه برای هر دو مورد ابتلا به کراتیت فوزاریومی و

جدول ۴- فراوانی علائم و نشانه های بالینی کراتیت قارچی در ۴۴ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (۱۳۸۴-۱۳۸۶)

علامت بالینی	تعداد	درصد
قرمزی و ریزش اشک	۴۱	۳۹/۲
درد	۳۶	۸۱/۸
احساس جسم خارجی	۳۵	۷۹/۵
ترس از نور	۳۴	۷۷/۳
تاری دید	۳۱	۷۰/۵
کاهش دید	۲۳	۵۲/۳
خارش	۲۱	۴۷/۷

جدول ۵- نتایج پاسخ به درمان با دارو های ضد قارچ برای ۴۴ بیمار مبتلا به کراتیت قارچی بر حسب نوع قارچ عامل بیماری (۱۳۸۴-۱۳۸۶)

نوع قارچ	بیماران	تعداد بیماران	تعداد بیماران بهبود یافته پس از دوره درمان				نتیجه درمان پس از ماه ششم
			ماه ۱	ماه ۲	ماه ۳	بهبود نیافته پس از سه ماه	
کاندیدا	۶	۲	۳	۱	۰	رضایت بیماران پس از تماس حضوری یا تلفنی	
آسپرژیلوس	۱۰	۳	۵	۱	۱(*)	رضایت بیماران پس از تماس حضوری یا تلفنی	
فوزاریوم و سایر قارچ ها	۲۱	۴	۷	۹	۱(**)	رضایت بیماران پس از تماس حضوری یا تلفنی	
عدم همکاری	۷	-	-	-	-		

* بیمار مبتلا به کراتیت آسپرژیلوس پس از دریافت ناتامایسین به مدت شش هفته بهبود یافت.

** بیمار مبتلا به کراتیت فوزاریومی که با دارو درمان نشده بود ابتدا فلپ ملتحمه (Conj flap) گردید و سپس با عمل پیوند قرنيه بهبود یافت.

بحث

کراتیت های قارچی یکی از علل کوری در جهان است که به دنبال آسیب به قرنيه و عوامل مستعد کننده به وسیله قارچهای فرصت طلب ایجاد می شوند (۸، ۹).

کراتیت های قارچی را باید از جمله بیماری های رو به افزایش دانست. با نگاهی کوتاه به عناوین مقالاتی که در این مورد نوشته شده است به خوبی می توان رشد چشمگیر موارد گزارش شده را در دهه اخیر مشاهده نمود. افزایش زمینه های مساعد کننده مانند بیماریهای نقص ایمنی و دیابت، تغییر شرایط و رفتارها در زندگی روزمره مانند استفاده از لنز های طبی و زیبایی، کثرت و سهولت اعمال جراحی و افزایش داوطلبین انجام برخی اعمال زیبایی

چشم می تواند دلیل رشد بیماران مبتلا به کراتیت قارچی باشد (۱، ۶، ۱۰، ۱۳).

هر چند تحقیقاتی به صورت گذشته نگر و یا گزارش مواردی قبلا در مشهد انجام شده است، لیکن در آن مطالعات اطلاعات کافی در مورد زمینه ها، علائم بالینی و نتایج پاسخ به درمان ارائه نشده است (۶، ۷).

در این مطالعه تقریبا نیمی از بیماران مرد (۴۷/۷٪) و بقیه زن (۵۲/۷٪) بودند. در مطالعه ریتربامد^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۶ در نیویورک نیز حدود ۶۵٪ بیماران زن و بقیه مرد بودند (۱۴). ولی در مطالعه دشیپانده^۲ اغلب بیماران مرد بودند (۱۵). می توان گفت که هر چند در مطالعات مختلف ایجاد کراتیت در

¹ Riterbamd

² Deshpande

به عنوان زمینه مهم یادآور شده است (۱۳). در مطالعه کوماری و همکارانش در سال ۲۰۰۲ نیز بیش از ۸۱٪ از بیماران سابقه ضربه را ذکر کردند، در حالیکه فقط ۶/۵۸٪ از بیماران، دیابتی بودند (۱۶). همچنین در مطالعه یوسوئی^۴ و همکارانش در سال ۲۰۰۸ در ژاپن گلوکوم پیشرفته را عامل ایجاد کراتیت قارچی ذکر نمودند (۱۸). اکسی^۵ و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در چین و مندیکوت و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در اسپانیا کراتیت قارچی به دنبال جراحی چشم را معرفی نمودند (۱۹، ۲۰). داکزی^۶ و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۴ در مجارستان کراتیت قارچی به دنبال ضربه به چشم یک مرد مبتلا به دیابت درمان نشده را گزارش نمودند (۱۲).

در این مطالعه عوامل مختلفی باعث آسیب به چشم بیماران شده بودند، ساقه برنج و گندم، خاشاک گیاهان، شاخه درخت، ورود پشه، گل و لای سبزیجات و خرده فلزات از عوامل ایجاد کننده آسیب بودند (جدول ۴). ورود ذرات شیشه آلوده به چشم از مواردی بوده است که توسط دهندت^۷ به عنوان زمینه آسیب برای ایجاد کراتیت قارچ رشته ای گزارش شده است (۲۱).

همچنین استفاده از لنزهای پزشکی و زیبایی زمینه ساز دیگری برای ایجاد کراتیت قارچی می باشد. لیبوکس^۸ و همکارانش در سال ۲۰۰۴ در فرانسه و چوئی^۹ و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در ایالت فلوریدای آمریکا کراتیت قارچی به علت استفاده از لنز را شرح دادند (۲۲، ۲۳). در مطالعه موریاما^{۱۰} در ۱/۶۷٪ موارد کراتیت به دنبال استفاده از لنز، عامل قارچی نقش داشته است (۲۴).

از نظر عوامل ایجاد کننده کراتیت در این مطالعه عوامل به دو دسته کلی قارچهای رشته ای و قارچ های مخمری تقسیم شدند و به طور کلی عوامل رشته ای نسبت به عوامل مخمری بسیار بیشتر بودند. که به طور واضح اختلاف معنی داری را نشان می دهد (جدول ۱). این موضوع با مطالعات متعددی که محققین مختلف انجام داده اند تطابق دارد (۱-۳، ۶). قارچهای رشته ای که خود

جنس های مذکر و مونث تفاوت معنی داری را نشان می دهد، لیکن اصولاً جنسیت نقشی در ایجاد کراتیت بازی نمی کند. این که کراتیت در یک جنس بیشتر مشاهده شده است می تواند به دلیل تاثیر عادات و رفتار و شغل بیماران باشد مثل استفاده از لنزهای زیبایی که بیشتر توسط خانم ها به کار برده می شود و یا فرورفتن خاشاک گیاهان که قربانی آن غالباً مردان کشاورز می باشند.

اکثر بیماران در مطالعه حاضر که طی سالهای ۱۳۸۴ لغایت ۱۳۸۶ به بیمارستان خاتم الانبیاء مشهد مراجعه نموده بودند در ماه های شهریور و مهر مبتلا شده اند مطابق با ماه های سپتامبر و اکتبر میلادی می باشد. این نتیجه کاملاً مشابه مطالعه کوماری^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۲ در پانتا می باشد که بر ۲۰۴ بیمار مبتلا به انواع کراتیت انجام دادند و در ۷۶ مورد با نتایج آزمایشگاهی به تشخیص قطعی کراتیت رسیدند (۱۶). جالب اینجاست که پاندا^۲ و همکارانش در سال ۱۹۹۷ در هند نیز در بررسی ۲۱۱ مورد کراتیت قارچی به همین نتیجه رسیده است (۱۷). علت این مسئله می تواند وجود مراجعین بیشتر در ماه های شهریور و مهر ماه به دلیل فصل برداشت محصولات کشاورزی باشد که احتمال فرو رفتن ساقه های گندم و برنج در چشم و یا ورود خاشاک کشاورزی هنگام چیدن میوه های درختی، در هنگام برداشت محصول به چشم زیاد است. خصوصاً اینکه در مطالعه کوماری^۱ ۸۲٪ بیماران کشاورز بودند (۱، ۷، ۱۶).

زمینه های مساعد کننده کراتیت نیز در بین حدود ۸۰٪ از بیماران مورد شناسایی قرار گرفت. این زمینه ها به ترتیب شیوع عبارت بودند از: ورود جسم خارجی و ضربه (۴۷/۷٪)، جراحی آب مروارید (۴/۵٪) که خود نیز یک نوع آسیب چشمی محسوب می شود، استفاده از لنز تماسی (۱۳/۶٪) و ابتلا به دیابت (۱۱/۴٪). در حقیقت بیش از ۵۰٪ موارد کراتیت قارچی دارای زمینه مساعد کننده ضربه بوده اند که با مطالعه پاندا^۲ و همکارانش در سال ۱۹۹۷ مطابقت دارد (جدول ۳) (۱۷). در مطالعه توماس^۳ در سال ۲۰۰۳ ضمن اینکه ضربه را عامل اصلی زمینه ای برای کراتیت قارچی معرفی نموده، مصرف کورتیکواستروئیدها را نیز

⁴ Usui

⁵ Xie

⁶ Doczi

⁷ Dhondt

⁸ Leliboux

⁹ Choi

¹⁰ Morijama

¹ Kumari

² Panda

³ Thomas

به عنوان شایع ترین عامل معرفی و آلترناریا و کورولاریا را نیز جزو عوامل کراتیت قارچی گزارش نموده اند (۱۷).

علی رغم این که اکثر کراتیت های قارچی در اثر عفونت قارچ های ساپروفیت فرصت طلب مشاهده شده، ولی موارد نادری نیز با عوامل قارچی پاتوژن گزارش شده است، چنانچه شنوی^۳ و همکارانش در سال ۲۰۰۲ در عمان بیماری را گزارش نمودند که هنگام شیر دوشی چشمش آسیب دیده و منجر به کراتیت قارچی ناشی از تریکوفیتون متاگروفایتیس (عامل کچلی مشترک بین انسان و حیوان) گردید (۱۱). دلیل اینکه چگونه یک درماتوفیت می تواند روی نسج قرنیه رشد نماید، واضح است. زیرا درماتوفیت ها نه تنها روی پوست می توانند رشد کنند بلکه هر نسج کراتین دار را می توانند مورد حمله قرار می دهند، از جمله مو و ناخن و نیز قرنیه که یک نسج کراتین دار است در صورت فراهم شدن زمینه، درماتوفیت می تواند روی آن رشد نماید و منجر به عفونت شود. به طور کلی کراتیت قارچی ناشی از درماتوفیت ها یک واقعه نادر است (۱۱).

از نظر رابطه نتایج آزمایش مستقیم با نتایج کشت جدول بیانگر آن است که کراتیت، ناشی از قارچ های رشته ای در بیش از ۸۴٪ بیماران در آزمایش مستقیم و کشت به اثبات رسیده است، در حالیکه در بین مجموع ۱۳/۶٪ از بیمارانی که به کراتیت قارچ مخمری مبتلا بودند ۹/۱ درصد در آزمایش مستقیم و ۴/۵٪ در آزمایش کشت مشخص گردیدند. کاندیدا که تنها عامل قارچی مخمری جدا شده از بیماران بود، از نظر گونه بررسی و تمامی موارد کاندیدا آلیکانس تشخیص داده شدند. در حالیکه در سایر مطالعات گونه های غیر آلیکانس کاندیدا نیز از بیماران جدا شده است (۲۷).

پارنتین^۴ و همکارانش در سال ۲۰۰۶ در ایتالیا، کراتیت قارچی کاندیدایی را در بچه ای سه ساله گزارش نمودند که گونه های کاندیدای جدا شده از این بیمار عبارت بودند از: کاندیدا پاراپسیلوزیس (*C. parapsilosis*) و کاندیدا لیوسیتانی (*C. lusitaniae*) (۲۷).

عوامل ایجاد کننده قارچی از جهت دیگری مورد مطالعه قرار گرفت، بدین ترتیب که حداقل و حداکثر سن، میانگین سنی و

یک گروه بزرگ می باشند شامل جنس ها و گونه های متعددی از قارچها می باشند. شایع ترین قارچهای رشته ای ایجاد کننده کراتیت با توجه به این مطالعه و مطالعات قبلی گونه های آسپرژیلوس و فوزاریوم می باشند (۶، ۱۶، ۲۹، ۳۳، ۳۹، ۴۱). در این مطالعه گونه های مختلف ۴ جنس از قارچ های رشته ای شامل فوزاریوم (۴/۴٪)، آسپرژیلوس (۲۷/۸٪)، آکرومونیوم (۸/۳٪) و پنی سیلیوم (۵/۶٪) و نیز قارچ مخمری کاندیدا (۱۶/۷٪) از نمونه ضایعات قرنیه بیماران مبتلا به کراتیت قارچی جدا شد. کوماری و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۲ نیز شایع ترین عامل قارچی را آسپرژیلوس به میزان ۵۲/۲۶ درصد گزارش نموده است (۱۶). همین نتیجه در تحقیق دشپانده و همکارانش در سال ۱۹۹۹ در مومبئی روی ۱۰۱۰ بیمار بدست آمده است (۱۵). در مطالعه برنجی و همکارانش در سال ۱۳۷۴ در مشهد، از بین ۲۷ بیمار مبتلا به کراتیت قارچی، آسپرژیلوس و فوزاریوم به عنوان شایعترین عوامل معرفی گردیدند (۶). در حالیکه در مطالعه حاضر فوزاریوم بیشتر از آسپرژیلوس از بیماران جدا گردید. در مطالعه توماس پا در سال ۲۰۰۳ در هند نیز عفونت قارچی قرنیه بیشتر توسط فوزاریوم و آسپرژیلوس ایجاد شده بود (۱۳). اکسی و همکارانش نیز در چین در سال ۲۰۰۱ به نتایج مشابهی دست یافتند (۲۰). اولین مورد گزارش کراتیت قارچی در سال ۱۸۷۹ میلادی توسط لبر^۱ ارائه گردید، که قارچ آسپرژیلوس را به عنوان عامل معرفی نموده است (۲۵).

تمامی قارچ های رشته ای جدا شده در این مطالعه جزو قارچ های واجد رشته های شفاف بودند و هیچ مورد قارچ سیاه^۲ از بیماران جدا نگردید. در حالیکه در سایر مطالعات انجام شده، قارچ های سیاه نیز از مبتلایان به کراتیت قارچی جدا شده است (۱، ۱۳، ۱۷، ۱۸، ۲۶). در مطالعه شکوهی و همکاران در سال ۱۳۷۸ در ساری از سه مورد کراتیت قارچی گزارش شده یک مورد به علت آلترناریا بوده است (۱). توماس نیز در سال ۲۰۰۳ در هند علاوه بر اینکه فوزاریوم و آسپرژیلوس را جزو عوامل شایع کراتیت قارچی معرفی کرده است، قارچ سیاه کورولاریا را نیز به عنوان یکی از عوامل یافت شده در بیمارانش گزارش نموده است (۱۳). پاندا و همکارانش در سال ۱۹۹۷ نیز آسپرژیلوس را

³ Shenoy

⁴ Parentin

¹ Leber

² Dematiaceous fungus

مراجعه نموده بودند. با توجه به این که کشاورزان بیشتر در روستا ساکن هستند یا احتمالا افراد دیابتی ممکن است بیشتر در طبقه شهرنشین باشند که با توجه به حجم جمعیت مورد مطالعه نمی تواند مورد بررسی قرار گیرد. در مطالعه بیهراتی، برنجی، دشیپانده وداکزی روستائیان بیشتر به کراتیت قارچی مبتلا بودند (۴، ۶، ۱۲، ۱۵).

بیمارانی که در این مطالعه تحت درمان دارویی قرار گرفتند برحسب نوع قارچ عامل کراتیت دستور خاصی را ادامه دادند. در حقیقت با جواب آزمایش مستقیم درمان دارویی آغاز می شد و پس از مشخص شدن نوع یا گونه قارچ ها در کشت و یا در صورت عدم پاسخ به درمان و مقاومت به دارو، داروی دیگری جایگزین می شد. دوران درمان بین ۱ تا ۳ ماه برای بیماران متغیر بوده است و این امر بستگی به پیشرفت درمان داشت و به طور کلی عملا برای هیچ بیماری دوران درمان به یکماه منتهی نشد حتی اگر از نظر بالینی بهبود یافته بود. علت این بود که با توجه به تجربیات چشم پزشکان و مطالعات انجام شده جهت جلوگیری از عود بیماری، لازم است درمان ۲ هفته پس از بهبود بالینی ادامه یابد. مسئله مقاومت دارویی و عدم پاسخ به برخی داروهای ضد قارچ نه تنها در بیماران این تحقیق بلکه در سایر مطالعات نیز مطرح بوده است. لذا با توجه به تجربه قبلی و سایر مطالعات، برای بیماران این مطالعه که نتیجه کشت از ضایعه قرنیه آنها، قارچهایی نظیر فوزاریوم، پنی سیلیوم و آکرمونیوم را نشان داد از داروی ناتامیسین استفاده گردید و جهت درمان کاندیدا از آمفوتریسین B استفاده شد. توماس و همکارانش در سال ۲۰۰۳ نیز از همین روش درمانی استفاده نمودند (۱۳). در مطالعه پارتین و همکارانش در سال ۲۰۰۶ در ایتالیا برای درمان گونه های مختلف کاندیدا از داروی موضعی و سیستمیک فلوکونازول استفاده نمودند (۲۷). مسل^۳ و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در تانزانیا از کلوتریمازول موضعی جهت درمان کراتیت فوزاریوم سولانی استفاده نمودند (۲۹). لی^۴ و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در کره از وریکونازول موضعی و خوراکی جهت درمان کراتیت قارچی ناشی از کاندیداومقاوم به آمفوتریسین B استفاده نمودند (۳۰). همچنین یوسوئی و همکارانش در سال ۲۰۰۸ در ژاپن

انحراف معیار در بیمارانی که مبتلا به قارچ رشته ای بودند با آنانی که عفونت کاندیدایی داشتند متفاوت بود. به عنوان مثال حداقل و حداکثر سن در بیمارانی که عامل کراتیت آنها قارچهای رشته ای بود به ترتیب ۸ و ۸۴ سال با میانگین سنی ۴۰ سال بود در حالی که بیمارانی که کراتیت کاندیدایی داشتند، حداقل سنشان ۴۷ و حداکثر ۷۰ و میانگین سنی آنها ۶۳/۵ سال بود. می توان چنین استدلال نمود که قارچهای رشته ای منشاء خارجی^۱ دارند و زمینه های خارجی مانند ایجاد ضربه و استفاده از لنز شرایط را برای ورود آنها به نسج فراهم می سازد. در حالی که کاندیدا بک قارچ داخلی^۲ است و زمینه های داخلی مانند دیابت و کاهش ایمنی به علت کهولت سن و داروهای تضعیف کننده ایمنی، می تواند در عفونت زایی این قارچ نقش داشته باشد، لذا می بینیم که از ۵ بیمار با زمینه دیابت ۴ مورد (۸۰٪) به عفونت کاندیدایی و فقط یک مورد (۲۰٪) به عفونت قارچ رشته ای مبتلا بوده اند.

از نظر علائم و نشانه های بالینی، شایع ترین آنها قرمزی چشم و ریزش اشک بود که در بیش از ۹۳٪ بیماران مشاهده گردید. هر چند علائم و نشانه هایی مانند درد، احساس جسم خارجی، ترس از نور، تاری دید در بیش از ۷۰ تا نزدیک به ۸۲ درصد بیماران مشاهده شد. کاهش دید و خارش جزو علائمی بودند که با شیوع کمتر در بیماران وجود داشتند (جدول ۵).

این نتایج با مطالعات شکوهی در سال ۱۳۷۸، فتی در سال ۱۳۸۰، شنوی در سال ۲۰۰۲ و دهندت در سال ۲۰۰۰ مشابهت دارد (۱، ۷، ۱۱، ۲۱).

نکته دیگری که در این مطالعه مورد توجه قرار گرفت، تعداد چشم های آسیب دیده بود که نه تنها در ۴۴ بیمار نهایی بلکه در ۶۵ بیمار اولیه همگی فقط یک چشمشان دچار کراتیت شده بود، در حالیکه در برخی مطالعات تعداد چشم های مبتلا به کراتیت از تعداد بیماران بیشتر بود، که نشان دهنده این است که برخی بیماران هر دو چشمشان به کراتیت قارچی مبتلا بوده است (۲۸). و در مطالعه ریترباند در سال ۲۰۰۶ نیز ۱۱/۲٪ بیماران هر دو چشمشان آلوده بود (۱۴). از نظر محل زندگی بیش از ۹۳ درصد بیماران در مشهد، شهرستانها و روستاهای استان خراسان مبتلا شده بودند و تعداد کمی از آنها از شهرستان های خارج از استان

³ Mesell⁴ Lee¹ Exogenous² Endogenous

علایم بالینی به تنهایی برای تشخیص قطعی کافی نیستند. آزمایش مستقیم راه مطمئن و قابل قبولی برای تشخیص بیماری و شروع هر چه سریع تر درمان است هرچند کشت برای تشخیص نهائی و تعیین گونه قارچ لازم است. کراتیت های ناشی از قارچ های رشته ای در تمام گروه های سنی به مراتب نسبت به موارد ناشی از قارچ های مخمری شایع ترند. کراتیت های کاندیدائی غالباً در زمینه اختلال ایمنی ناشی از بیماری های سیستمیک مانند بیماری دیابت و مصرف داروهای تضعیف کننده ایمنی ایجاد می شوند، در حالیکه کراتیت های ناشی از قارچ های رشته ای در کشاورزان و در زمینه آسیب به قرنیه بیشتر ایجاد می شوند. درمان داروئی به موقع با پیش آگهی خوب و بدون عارضه جانبی می تواند در اکثر قریب به اتفاق بیماران توصیه شود.

تشکر و قدردانی

همکاران این پژوهش تشکر صمیمانه خود را به دلیل تصویب طرح و حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد ابراز می دارند. همچنین از همکاران محترم دانشگاه آزاد اسلامی خصوصاً سرکار خانم دکتر مالکی و نیز همکاران محترم در بیمارستان خاتم الانبیاء و آزمایشگاه قارچ شناسی بیمارستان امام رضا و نیز سرکار خانم قلی نژاد صمیمانه تشکر می شود.

ولوران ولا زهرا و همکارانش در مالتا در سال ۲۰۰۲ جهت درمان آلترناریا از آمفوتریسین B استفاده نمودند. نکته مهم درمان کامل اکثریت قریب به اتفاق بیماران پس از پیگیری ها ۳ و ۶ ماهه بود و به غیر از دو مورد که منتهی به پیوند موفقیت آمیز قرنیه گردید، همگی با درمان داروئی بهبود یافتند و هیچ مورد عوارض جانبی گزارش نشد. صادقانه باید اذعان نمود که هرچند معاینه بیماران پس از بهبودی قطعی جهت نتیجه گیری در مورد اثر درمان لازم بوده است ولی مشکل عدم همکاری بیماران نویسندگان را بر آن داشت تا به اظهار شفاهی ایشان اعتماد نموده و آنرا ملاک بهبودی قرار دهیم. در مطالعه سائر^۱ و همکارانش در سال ۲۰۰۸ در فرانسه که جهت درمان گونه ای فوزاریوم از وریکونازول و آمفوتریسین B استفاده نموده بودند و پاسخ به درمان حاصل نشد از روش جراحی (پیوند قرنیه) استفاده کردند (۳۱).

همچنین محمد علی جوادی و همکارانش در سال ۱۳۷۱ جهت درمان موارد کراتیت که به درمان داروئی پاسخ ندادند از روش جراحی پیوند قرنیه استفاده نمودند (۲۵).

نتیجه گیری

کراتیت های قارچی از جمله بیماری های رو به گسترش در جامعه ما می باشند. تغییر رفتارها و وجود عوامل زمینه ساز می تواند نقش مهمی را در افزایش موارد این بیماری بازی کند.

References:

- 1- Shokoohi T. Laboratory study of 3 cases of mycotic keratitis members. J Guilan Univ Med Sci 1999; 8:89-95.
- 2- Barry MA, Pendarvis J, Rosenberg J, Chen S, Mshar P, Leguen F, *et al.* Centers for disease control and prevention (CDC) . Fusarium keratitis – Multiple states, 2006; 55:400-401.
- 3- Rumpa saha, Shukla Das. Mycological profile of infectious keratitis from Dehli. Indian J Med Res 2006; 123:159-164.
- 4- Bharathi M Jayahar, Ramakrishnan R, Vasu S, Meenakshi R, Palaniappan R. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis- A three-years study. Indian J Ophthalmol 2003; 51:315-321.
- 5- Agarwal pankaj K, Roy Pranatosh, Das Amitava, Banerjee Anita, Maity PraSanta K , Banerjee Asit R. Efficacy of topical and Systemic itraconazole as a broad – Spectrum antifungal agent in mycotic corneal ulcer. A Preliminary Study. Indian J Ophthalmol 2001; 46:173-179.
- 6- Berenji F, Elahi R, Fata A, Khakshoor H, Derakhshan A. Mycotic keratitis among patients referred to mycology laboratory, Emam Reza hospital. J Med School 1982-2001; 45:51-56.
- 7- Fata A, Derakhshan A, Kouhian H. First report of mycotic keratitis due to fusarium in Khorasan province and successful penetrating keratoplasty. Med J Mashhad Univ Med Sci 2001; 44:125-129.
- 8- Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. 2nded. Spain: Mosby; 2003.vol 1.p.482-485.
- 9- Riordan P, Eva J, Whitcher P. Vaughan & Asbury's. General Ophthalmology. 6nd ed .New York: McGraw-hill; 2004.p.7-9, 50,129-130,135.
- 10- Chander J, Sharma A. Prevalence of fungal corneal ulcer in Northern India. Infection 1994; 22: 267-269.
- 11- Shenoy R, Shenoy UA, Al mahrooqui ZH. Keratomycosis due to Trichophyton mentagrophytes. Mycoses 2003; 46:157-158.
- 12- Doczi I, Gyetvai T, Kredics L, Nagy E. Involvement of fusarium SPP. in fungal keratitis. Clin Microbiol Infect 2004; 10:773-776.
- 13- Thomas PA. Fungal infections of the cornea. Eye 2003; 17:852-862.
- 14- Ritterband DC, Seedor JA, Shah MK, Koplins RS, McCormick SA. Fungal keratitis at the new york eye and ear infirmary. Cornea 2006; 25:264-267.
- 15- Deshpande SD, Koppikar GV. A study of mycotic keratitis in Mumbai. Indian J pathol Microbiol 1999; 42:81-87.
- 16- Kumari N, Xess A, Shahi SK. A Study of keratomycosis: our experience. Indian J Pathol Microbiol 2002; 45:299.
- 17- Panda A, Sharma N, Das G, Kumar N, Satpathy G. Mycotic keratitis in children: epidemiologic and microbiologic evaluation. Cornea 1997; 16:295-299.
- 18- Usui T, Misawa Y, Honda N, Tomidokoro A, Yamagami S, Amano S. Nontraumatic keratomycosis caused by Alternaria in a glaucoma Patient. Int ophtalmol 2008. Available at: <http://www.Springerlink.com/content/h780762n857363t3>. Accessed 2008 Sep 17.
- 19- Mendicutte J, Orbegozo J, Ruiz M, Saiz A, Eder F, Aramberri J. Keratomycosis after cataract surgery. J Cataract Refract surg 2000; 26:1660-1666.
- 20- Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by Penetration keratoplasty. Br J ophthalmol 2001; 85:1070-1074.
- 21- D'hondt K, Parys-VAN, Ginderdeuren R, Foets B. Fungal keratitis Caused by Pseudallescheria boydii (scedosporium apiospermum). Bull Soc Belge Ophtalmol 2000; 53-56.
- 22- Le Liboux MJ, Ibara SA, Quinio D, Moalic E. Fungal keratitis in a daily disposable soft contact lens wearer. J Fr Ophtalmol 2004; 27:401-403.
- 23- Choi DM, Gold Stein MH, Salierno A, Driebe WT. Fungal keratitis in a daily disposable soft contact lens wearer. CLAO J 2001; 27:111-112.
- 24- Moriyama AS, Hofling- Lima AL. Contact lens-associated microbial keratitis. Arq Bras Oftalmol 2008; 11:32-36.
- 25- Javadi MA, Hemati R, Mohammadi MM, Sajjadi SH. Causes of fungal keratitis and its management review of 11 cases from Labbafi Nejad Medical center. J Iran Soci Ophthalmol 1991; 3:33-16.
- 26- Zahra LV, Mallia D, Hardie JG, Bezzine A, Fenech T. Case report keratomycosis due to alternaria alternate in a diabetic patient. Mycoses 2002; 45:512-514.
- 27- Parentin F, Liberali T, Perissutti P. Polymicrobial keratomycosis in a three years old child. Ocul Immunol Inflamm 2006; 14:129-131.
- 28- Tixier J, Bourcier T, Borderie V, Laroche L. Infectious keratitis after penetrating keratoplasty. J Fr ophtalmol 2001; 24:597-602.
- 29- Mselle J. Use of topical clotrimazole in human keratomycosis. Ophthalmologica 2001; 215:357-360.
- 30- Lee SJ, Lee JJ, Kim SD. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. Korea J Ophthalmol 2009; 23:46-48.
- 31- Saure A, Abry F, Lhermitte B, Candolfi E, Speeq-schatz C, Bourcier T. Purulent corneal melting secondary to multidrug-resistant Fusarium oxysporum aggravated by topical corticosteroid therapy. J Fr Ophtalmol 2008; 31:534-535.