REVIEW ARTICLE

Mycotic Keratitis: An Overview on Diagnosis and Treatment with a Focus on Epidemiology of the Disease in Iran

Fatemeh Amirinia[1],
Tahereh Shokohi[2],
Kiumars Nowroozpoor Dailami[3],
Iman Haghani[4]

[1]MSc Student in Medical Mycology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Invasive Fungal Research Center, Department of Medical Mycology and Parasitology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences
[3] Assistant Professor, Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences
[4] Department of Medical Mycology and Parasitology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 20, 2014 ; Accepted October 1, 2014)

Abstract

Fungal keratitisis the most important cause of ocular morbidity which is mainly occurred in field worker as an occupational disease. Fungal keratitis is caused by yeast and filamentous fungi. Aspergillus and *Fusarium* species are the most prevalent filamentous cause of keratomycosis. The most common yeast cause is *Candida* species especially *C. albicans*. In the last reports, trauma to the cornea was a major cause of mycotic keratitis but recently contact lens wearing, prolonged corticosteroid therapy and ocular surgery has been described to enhance the occurrence of mycotic keratitis

Although, patient's history, clinical features, and laboratory methods may suggest keratomycosis but it is often difficult to diagnose and missed, unless precise mycological studies are performed. The laboratory diagnosis of mycotic keratitis is highly dependent on traditional method such as direct microscopy and culture. The molecular method and confocal microscopy can be helpful in diagnosis indeed.

Since for effective treatment, rapid and accurate diagnosis of the disease is essential. This review aimed to discuss the published literature in relation to the epidemiology, etiology, risk factor, diagnosis and therapy of fungal keratitis with especial focus in published literature in relation to its epidemiology in Iran.

Keywords: Corneal ulcer, fungal keratitis, mycotic keratitis, keratomycosis, diagnosis, treatment, epidemiology, Iran

J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(119): 235-259 (Persian).

مجلـــه دانـشـگاه عـلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و چهارم شماره ۱۱۹ آذر سال ۱۳۹۳ (۲۵۹-۲۳۵)

مروری بر کراتیت قارچی تشخیص، درمان با تاکید بر اپیدمیولوژی بیماری در ایران

فاطمه امیری نیا[۱]
طاهره شکوهی[۲]
کیومرث نوروزپور[۳]
ایمان حقانی[۴]

چکیده

کراتیت قارچی از مهم‌ترین بیماری‌های عفونی چشم به شمار می‌رود. این بیماری به خصوص در کارگرانی که در محیط‌های باز کار می‌کنند، دیده می‌شود. هر دو دسته قارچ‌های رشته‌ای و مخمری می‌توانند عامل ابتلا باشند. فوزاریوم و آسپرژیلوس از مهم‌ترین قارچ‌های رشته‌ای هستند که موجب کراتیت می‌شوند و مهم‌ترین قارچ‌های مخمری مسبب کراتیت گونه‌های کاندیدا و به خصوص گونه البیکنس می‌باشند. در گذشته از تروما به عنوان مهم‌ترین عامل ابتلا یاد می‌شد، اما امروزه مصرف کورتیکواستروئید واستفاده از لنز تماسی و اعمال جراحی از عوامل مهم‌تری هستند. با در نظر گرفتن تاریخچه، علائم کلینیکی بیمار و استفاده از روش‌های آزمایشگاهی، هنوز پزشکان برای تشخیص کراتیت دچار مشکل هستند. آزمایش مستقیم میکروسکوپی و کشت از نمونه تراشه قرنیه بیمار، از روش‌های تشخیصی مرسوم بوده و روش‌های جدید مانند کانفوکال میکروسکوپی و روش‌های مولکولی همراه روش‌های مذکور در تشخیص بسیار کمک‌کننده هستند. با توجه به این که تشخیص دقیق و سریع و به دنبال آن درمان مناسب از چالش‌های اساسی این بیماری می‌باشد، در این مقاله ضمن مرور عوامل اتیولوژی و عوامل خطر، روش‌های تشخیصی و درمان به بررسی اپیدمیولوژی این بیماری در ایران پرداخته شده است.

واژه های کلیدی: زخم قرنیه، کراتیت قارچی، کراتومایکوزیس، تشخیص، درمان، اپیدمیولوژی، ایران

مقدمه

کراتیت یکی از علل کوری در سراسر جهان محسوب می‌شود(۱). بنابر مطالعات انجام شده، کراتیت دومین عامل نابینایی پس از آب مروارید می‌باشد. سازمان جهانی بهداشت هر ساله بین ۱/۵ تا ۲ میلیون مورد جدید نابینایی به علت کراتیت را گزارش می‌کند(۲). کراتیت قارچی اولین بار توسط لیبر در سال ۱۸۷۹ معرفی شد این بیماری معمولا با التهاب شدید چشم، زخم قرنیه و hypopyon و هایف قارچ در استرومای قرنیه دیده می‌شود(۳). تعداد موارد کراتیت قارچی در طی ۲۰ الی ۳۰ سال اخیر رو به افزایش گذاشته است زیرا همان‌طورکه

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۳۵- ۹۱ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مولف مسئول: طاهره شکوهی– کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبراعظم(ص)، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی
Email: Shokohi.tahereh@gmail.com
۱. دانشجوی کارشناس ارشد قارچ شناسی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی، گروه اقارچ شناسی نگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استادیار، گروه چشم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۳/۴/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۳/۵/۱۴ تاریخ تصویب : ۱۳۹۳/۷/۹

تشخیص بیماری پیشرفت کرده، به همان اندازه هم بروز بیماری افزایش پیدا کرده است(۴). لزوماً، بایستی به تظاهرات کراتیت قارچی آگاه بود تا با شک، به تظاهرات بیماری و انجام بررسی‌های دقیق آزمایشگاهی، به تشخیص صحیح بیماری رسید و به دنبال آن با داروی مناسب ضد قارچی به درمان بیماری پرداخت تا از عوارض بیماری جلوگیری به عمل آید(۵،۴). آزمایش مستقیم میکروسکوپی و کشت ازنمونه تراشه قرنیه بیمار از روش‌های تشخیصی مرسوم بوده و روش‌های جدید مانند کانفوکال میکروسکوپی و روش‌های مولکولی همراه روش‌های مذکور درتشخیص بسیارکمک‌کننده هستند. عدم تشخیص اولیه مناسب و مشکلات در جداسازی و شناسایی قارچ‌های مسبب و به دنبال آن عدم درمان موثر، هنوز به عنوان یک چالش عظیم در رابطه با این بیماری مطرح است. در این مقاله با اشاره مختصری به ساختار قرنیه به مروری اپیدمیولوژی کراتیت قارچی در جهان و ایران، عوامل اتیولوژی و عوامل خطر، روش‌های تشخیصی و درمان (دارویی و جراحی) آن پرداخته شده است.

کلیاتی در رابطه با قرنیه و ساختمان آن

قرنیه خارجی‌ترین لایه چشم است که با سطح گنبدی و شفاف خود قسمت رنگی چشم (عنبیه و مردمک) چشم را می‌پوشاند. برخلاف اغلب بافت‌های بدن، قرنیه فاقد رگ‌خونی برای تغذیه و یا حفاظت در برابر عفونت‌ها است، که علت آن هم نقش آن در انعکاس نور می‌باشد، وجود هر گونه نقطه مات و یا کدورت در کار آن اختلال ایجاد می‌کند. همین عدم وجود رگ خونرسان موجب آسیب‌پذیری بیش از حد آن می‌گردد.

قرنیه از ۵ لایه (اپیتلیوم، لایه بومن، استروما، غشا دسمت و اندوتلیال) تشکیل شده است:

۱. اپیتلیوم: خارجی‌ترین لایه قرنیه را تشکیل می‌دهد. اپیتلیوم دارای هزاران عصب کوچک است، که همین باعث درد شدید چشم در هنگام آسیب دیدگی می‌شود. این لایه دارای سطحی صاف است، که موجب پخش یکسان اشک در سطح قرنیه می‌شود و همچنین نقش عمده آن جلوگیری از ورود ذرات نظیر گرد و غبار و میکروارگانیسم ها به چشم می‌باشد.

۲. لایه بومن: در زیر لایه اپیتلیوم قرار گرفته، لایه بومن نیز از لایه ای شفاف متشکل از فیبرهای پروتئینی قوی کلاژن، که این کلاژن هنگام آسیب دیدگی موجب ترمیم می‌شوند. البته در صورت آسیب دیدگی عمیق این توانایی وجود ندارد.

۳. استروما: استروما ۹۰ درصد ضخامت قرنیه را شامل می‌شود. این لایه نیز از آب و کلاژن تشکیل شده است.

۴. غشا دسمت: این لایه نازک ولی بافتی قوی دارد که در زیر استروما قرار گرفته است. این لایه نیز از کلاژن تشکیل شده است، اما بافت کلاژن آن متفاوت است. در قسمت زیرین کلاژن سلول‌های اندوتلیال قرار دارد. عملکرد این ایجاد سد محافظتی در برابر عفونت و صدمات است.

۵. لایه اندوتلیال: به طور طبیعی مایعی آهسته از داخل چشم به لایه وسطی قرنیه (استروما) وارد می‌شود، که اندوتلیال با عمل پمپاژ ایجاد توازن در بین مایع ورودی و خروجی چشم را باعث می‌شود، در غیر این صورت استروما متورم شده و کدر می‌گردد. اندوتلیال یک لایه نازک است که اگر به دلیل بیماری و ضربه آسیب ببیند، ادم قرنیه و کوری اتفاق می افتد که تنها با پیوند قرنیه می‌توان آن را معالجه کرد(۶).

اپیدمیولوژی

کراتیت قارچی عمدتاً در آب و هوای گرم مانند نواحی جنوبی و جنوب غربی آمریکا شایع است. در نواحی گرمسیری، تنوع فصلی در بروز کراتیت قارچی به ویژه قارچ های رشته‌ای مؤثر، و به عنوان یک فاکتور محیطی محسوب می‌شود. برای مثال، در فلوریدا بروز کراتیت قارچی بیش‌تر در ماه‌های نوامبر و مارس اتفاق

می‌افتد، زمانی که هوا سرد- خشک و طوفانی است. در حالی که در هند، بروز بیماری بیش‌تر در ماه‌های سپتامبر و اکتبر و در طول برداشت محصولات کشاورزی، اتفاق می‌افتد. در آب و هوای خنک‌تر، عفونت با مخمرها بیش‌تر رخ می‌دهد تا قارچ‌های رشته‌ای و هم‌چنین تنوع فصلی کم‌تر در بروز بیماری دخالت دارد(۴،۷). در مطالعه‌ای که در جنوب هند انجام گرفته ۴۴ درصد از زخم‌های قرنیه به علت عوامل قارچی گزارش شده‌اند. این شیوع بالا در مطالعات انجام گرفته‌ی دیگر نیز تایید شده است، به‌عنوان مثال در نپال ۱۷درصد، در بنگلادش ۳۶ درصد، در گوانا ۳۷/۶ درصد، در جنوب فلوریدا ۳۵ درصد می‌باشد. درحالی‌که درکشورهایی سرد سیر مانند بریتانیا و شمال ایالات متحده امریکا شیوع بیماری بسیار کم و نادر است(۳،۴،۱۱-۸).

با توجه به شرایط آب وهوائی مناطق مختلف جهان در بروز کراتیت قارچی، حتی در یک منطقه خاص نیز این شرایط در بروز بیماری در تغییرات فصول مشاهده می‌شود. به طوری که در مقایسه با مطالعات دیگر که بیش‌ترین فصل‌های بروز بیماری تابستان و پائیز بوده است. دراغلب مطالعات انجام گرفته، بیش‌ترین ماه‌های بروز بیماری را سپتامبر واکتبر ذکر کرده‌اند. آن‌ها تنوع فصلی را دربروز کراتیت قارچی (به‌خصوص قارچ‌های رشته‌ای) مؤثر می‌دانند وهم‌چنین بیش‌ترین قارچ‌های جدا شده در این شرایط را قارچ‌های گونه‌های آسپرژیلوس و گونه‌های فوزاریوم ذکر می‌کنند(۷،۱۴-۱۲).

در مطالعه گوگنانی و همکاران، بیش‌ترین ماه‌های شیوع بیماری را ماه‌های مارس و می (بهار) و هم‌چنین نوامبر و دسامبر (پائیز) ذکر کرده‌اند(۱۵).

در بررسی فصل شیوع کراتیت قارچی از هند جنوبی نیز، بیش‌تر فصل‌های بروز کراتیت قارچی را فصول پائیز و زمستان ذکر کرده‌اند(۷،۱۶). تنوع فصلی در برابر کراتیت قارچی در برخی از مطالعات عنوان شده است(۷،۱۱،۱۲،۱۴،۱۵،۱۷،۱۸). در سه گزارش از فلوریدای جنوبی در بررسی ۲۹۶ بیمار کراتیت قارچی به وسیله قارچ‌های هایفومایست، بیش‌ترین بروز بیماری را در اواخر بهار و اواخر پاییز زمانی که هوا خشک و طوفانی بوده، ذکر کرده‌اند. آن ها گونه‌های فوزاریوم، قارچ غالب در علت کراتومایکوزیس در طول آن ماه‌ها عنوان شده است. ولی ارتباطی بین تراکم کونیدی‌های فوزاریوم در هوای معلق شهر و بیماری به دست نیامده است(۷).

این تغییرات فصلی در بروز کراتیت قارچی زمانی که هوا گرم و شرجی و بیشتر در زمان برداشت محصولات کشاورزی بوده در هند مشاهده شده است(۷،۱۶،۱۹).

در مطالعات مختلف، تنوع فصلی را در بروز کراتیت قارچی با اهمیت ذکر کرده‌اند(۷،۱۳،۱۴). حتی ذکر می‌شود که تغییرات فصلی درگونه غالب قارچی درعامل بیماری هم می‌تواند مؤثر باشد(۲۰).

اپیدمیولوژی کراتیت قارچی در ایران:

همان‌طورکه در جدول ۱ ملاحظه می‌شود مطالعاتی در ایران از سال ۱۳۶۵ تاکنون به صورت مطالعات مقطعی و گزارش موارد منحصربه بعضی مراکز چشم پزشکی انجام شده است، لذا یک مطالعه چند مرکزی که بتواند اطلاعات دقیق‌تری به‌دست بدهد تاکنون انجام نشده است. در اینجا به مرور این مطالعات به شرح ذیل پرداخته می‌شود.

میرشفیعی در سال ۱۳۶۵ طی مطالعه ای بروی ۱۰۰ مورد مشکوک به کراتیت دو مورد کراتومایکوزیس ناشی از سود آلشریا بوئیدی و گونه‌ای از فوزاریوم را گزارش کرد(۲۱).

ورشوکار در سال ۱۳۷۰ طی بررسی ۱۶ بیمار مشکوک به کراتیت ۳ مورد کراتیت قارچی ناشی از آسپرژیلوس (۱ مورد)، فوزاریوم (۱ مورد) و کشت منفی یک مورد گزارش کرد هر سه مورد سابقه ترومای چشمی داشته و دو نفر آنان کشاورز بودند(۲۲).

در مطالعه جوادی از تهران نیز از۲۳ مورد مشکوک به کراتیت قارچی، ۱۹ مورد دارای اسمیر مستقیم و یا کشت مثبت ار نظر قارچ بودند. از ۱۹ مورد کشت مثبت

۱۰ (۴۳ درصد) مورد گونه‌های فوزاریوم جدا شد، که بین آن‌ها گونه فوزاریوم سولانی بیش‌ترین گونه و بدنبال آن۸ (۳۴/۸ درصد) مورد گونه‌های آسپرژیلوس جدا شده است. در این بررسی یک مورد میکروسپوروم نیز گزارش شده است. ۶۱ درصد بیماران مرد و ۳۹ درصد زن با میانگین سنی ۳۷/۴ (۷۱-۱۱) سال که به طور متوسط ۳۳ روز (۸۲-۱۵) بستری شدند. ۴۰/۳ درصد آن‌ها سابقه ضربه به قرنیه داشته که ۷۰ درصد آن‌ها با منشاء گیاهی (چوب) بودند. فاصله شروع علایم (آبریزش، قرمزی، درد و کاهش دید) تا موقع مراجعه به بیمارستان از ۳ روز تا ۷ ماه(متوسط ۴۰ روز) متغیر بوده است. بیمارانی که دیر مراجعه کردند عموما مدت مدیدی تحت درمان داروهای ضد میکروبی بودند(۲۳).

بهبودی و همکاران در تحقیقی به منظور تعیین اپیدمیولوژی کراتیت عفونی در بیماران بستری در بیمارستان توتونکاران رشت در سال‌های ۷۷-۱۳۷۶ تعداد ۵۳ بیمار مبتلا به کراتیت عفونی شامل ۳۵/۸ درصد مونث و ۶۴/۲ درصد مذکر مورد بررسی قرار دادند که ۳۵ نفر (۶۶ درصد) از آنان کشاورز بودند. بیماران در ۵۵ درصد موارد سابقه ضربه به چشم داشتند که بیش از ۵۰ درصد موارد مربوط به ساقه و برگ برنج بود. کراتیت‌های قارچی در تابستان بیش‌تر بودند و ضربه به چشم در کشاورزان، احتمال بروز کراتیت را افزایش می‌داد($p<0/005$). کراتیت‌های قارچی ناشی از گونه‌های کلادوسپوریوم (۲۷ درصد) و کاندیدا آلبیکانس (۲۷ درصد) و در کراتیت‌های باکتریایی، استافیلوکوک‌های کوآگولاز منفی (۳۳ درصد) شایع‌ترین عوامل بودند. در این بررسی بروز کراتیت‌های قارچی در فصل تابستان بیش‌تر گزارش شده است. این محققین استفاده از عینک‌های حفاظتی در زمان کار، آموزش از طریق رسانه‌های گروهی را در راستای کاهش موارد بیماری پیشنهاد کردند(۲۴).

در بررسی دیگر از بیمارستان فارابی تهران توسط میرشاهی و همکاران از ۳۵ بیمار کراتیت قارچی، ۲۹ مورد (۸۲/۹ درصد) کشت مثبت گزارش شده که گونه‌های فوزاریوم (۳۴/۵ درصد) و بدنبال آن موکور (۳۱/۱ درصد) بیش‌ترین قارچ‌های جدا شده بودند در این مطالعه شروع علائم بیماری را در۱۵ مورد (۴۲/۹ درصد) درتابستان، ۱۴ مورد (۴۰ درصد) بهار و در۶ مورد (۱۷/۱ درصد) در پاییز ذکر گردید. در هیچ‌یک از موارد شروع علائم بیماری را در فصل زمستان گزارش نگردید(۲۵).

در مطالعه شکوهی از ساری نیز از ۳ مورد گزارش آزمایشگاهی، ۲ مورد کشت مثبت حاصل شده که قارچ‌های آسپرژیلوس وآلترناریا جدا شدند(۲۶).

مدنی و گرامی شعار در سال ۱۳۷۸یک مورد کراتیت قارچی ناشی از انجیودونتیوم آلبوم را در مردی ۵۰ ساله پیامد تروما ناشی از قطعه‌ای از سیمان داغ را گزارش کردند(۲۷).

درمطالعه‌ای برنجی و همکاران در مشهد از۱۹۱ مورد بررسی شده ۲۷ مورد (۱۴ درصد) کراتیت قارچی بود که از عوامل جدا شده گونه‌های آسپرژیلوس (۵۵ درصد) وگونه‌های فوازیوم (۷ درصئ) حاصل شده است(۲۸).

فتی و همکاران در سال ۱۳۸۰ یک مورد کراتومایکوزیس ناشی از فوزاریوم را در کشاورزی ۵۵ ساله ساکن استان خراسان را گزارش نمود. ضایعات بیمار به درمان‌های دارویی پاسخ نداده ولی با پیوند قرنیه درمان موفق‌آمیز بود(۲۹).

رحیمی وهمکاران یک مورد کراتیت قارچی پس از عمل لیزیک را که منجر به خارج کردن کره چشم شد را در مردی ۳۹ ساله را در تهران گزارش کردند(۳۰).

میرشاهی و همکاران دو مورد کراتیت قارچی با عامل بای پولاریس و فیالوفورا را در دو خانم به ترتیب پیامد ترومای ناشی از شلتوک برنج و مصرف قطره بتامتازون و پاشیدن گرد و خاک به چشم گزارش کردند(۳۱).

در مطالعه‌ای توسط شکوهی و همکاران در سال ۱۳۸۳ بروی ۲۲ بیمار مبتلا به زخم قرنیه در آزمایش مستقیم ۷ مورد (۳۱/۸۱ درصد) با مشاهده مسیلیوم‌های قارچ رشته‌ای مبتلا به کراتیت قارچی تشخیص داده و از

جدول شماره ۱: مطالعات انجام شده درباره کراتیت قارچی ایران

مطالعه(رفرانس)	محل بررسی	سال بررسی	تعداد موارد مورد بررسی	درصد کراتیت قارچی	عوامل قارچی جدا شده
میرشفیعی (۲۱)	تهران	۱۳۶۵	۱۰۰	۲	سود آلشریا بوئیدی ۱ درصد- گونه ای از فوزاریوم ۱ درصد
ورشوکار(۲۲)	تهران	۱۳۷۱	۱۶	۱۸/۷۵	آسپرژیلوس ۱ مورد فوزاریوم ۱ مورد کشت منفی ۱ مورد
جوادی(۲۳)	تهران	۱۳۷۵	ـــ	ـــ	آسپرژیلوس۴۳ درصد- فوزاریوم ۳۴/۸ درصد
بهبودی(۲۴)	رشت	۱۳۷۷	۵۳	۲۱	کلادوسپوریوم ۲۷ درصد- کاندیدا آلبیکانس ۲۷ درصد
میرشاهی(۲۵)	تهران	۱۳۷۸	-	-	فوزاریوم ۳۴/۵ درصد- موکور ۳۱/۱ درصد
شکوهی(۲۶)	ساری	۱۳۷۸	۸	۳۷/۵	آسپرژیلوس ۳۳/۳ درصد- آلترناریا ۳۳/۳ درصد
مدنی و گرامی شعار (۲۷)	تهران	۱۳۷۸	۱		انجیودنتیوم آلبوم
برنجی(۲۸)	مشهد	۱۳۸۰	۱۹۱	۱۴	آسپرژیلوس۵۵ درصد- فوزاریوم ۷ درصد
فتی(۲۹)	مشهد	۱۳۸۰	۱	ـــ	فوزاریوم
رحیمی(۳۰)	تهران	۱۳۸۰	۱	ـــ	آسپرژیلوس فومیگاتوس
میرشاهی (۳۱)	تهران	۱۳۸۰	۲		بای پولاریس، فیالوفورا
شکوهی(۳۲)	ساری	۱۳۸۳	۲۲	۳۱/۸	آسپرژیلوس ۱۴/۲۸ درصد- فوزاریوم ۱۴/۲۸ درصد-
جباروند(۳۳)	تهران	۱۳۸۳	۱	ـــ	ناترزیا منجی فرا
رضایی کنوی(۳۴)	تهران	۱۳۸۳	۱۳۳	۱۱	ـــ
فتی(۳۵)	مشهد	۱۳۸۴-۱۳۸۶	۴۶۶	۹	فوزایوم ۴۴ درصد- آسپرژیلوس ۲۱/۸ درصد- آکرومونیوم ۸/۳ درصد- پنسیلیوم۶/۵درصد- کاندیدا ۱۳/۹درصد
بدیعی(۳۶)	شیراز	۱۳۸۹	۳۸	۴۲	آسپرژیلوس ۵۳ درصد- کاندیدا ۳۲ درصد- فوزاریوم۷ درصد- کلادوسپورریوم۴ درصد- درکسلرا ۴ درصد
بدیعی(۳۷)	شیراز	۱۳۹۰	۵۷	۵۶/۱۴	آسپرژیلوس
صداقت(۳۸)	مشهد	۱۳۹۱	۱	ـــ	کاندیدا آلبیکنس
جعفری نسب (۳۹)	تهران	۱۳۹۱	۱		آسپرژیلوس فلاووس
امیری نیا (۴۰)	تهران و ساری	۱۳۹۱	۴۰	۴۷/۵	آسپرژیلوس فلاوس (۵ مورد)،گونه فوزاریوم (۱ مورد)، گونه کاندیدا (۱ مورد)

کشت ۲ مورد (۲۸/۶ درصد) قارچ‌های آسپرژیلوس فومیگاتوس و گونه فوزاریوم جدا گردید. متوسط سنی افراد مبتلا به کراتیت قارچی ۶۰/۴۲ سال (با رنج ۳۹ تا ۷۳ سال) بوده و شغل ۴ نفر (۵۷/۱۴ درصد) آن‌ها کشاورز بوده است. متوسط روز شروع علائم تا تشخیص بیماری ۱۱/۴۵ روز (با رنج ۱تا ۹۳ روز) بوده و وجود ضربه در عامل مستعدکننده کراتیت قارچی در ۲ مورد (۲۸/۵۷ درصد) دیده شده است.که سابقه ضربه با مواد گیاهی مانند ساقه گیاه و نی ذکر شده است. استفاده از آنتی‌بیوتیک موضعی چشمی (آنتی باکتریال در ۵ مورد (۷۱/۴۲ درصد) ازبیماران کراتیت قارچی مشاهده شده واستفاده از داروهای استروئیدی ویا سابقه جراحی قبلی و همچنین استفاده از لنز تماسی در هیچ یک از موارد کراتیت قارچی مشاهده نشده است. و تنها در یک مورد (۱۴/۲۸ درصد) از بیماران سابقه دیابت و یک مورد (۱۴/۲۸ درصد) هم سابقه بیماری موضعی قرنیه، دیده شده است. در این مطالعه بروز بیماری بیش‌تر در فصول تابستان و پائیز مشاهده شده است. نتایج آزمایشات مستقیم در افراد کراتیت قارچی، با KOH+CFW در تمام ۷ مورد از ۲۲ مورد بیماری مثبت شده است. بنابراین این روش به عنوان روش مرجع در نظر گرفته شده است(۳۲).

جباروند و همکاران یک مورد کراتیت قارچی در مردی ۳۲ ساله ناشی از ناترزیا منجی فرا دو هفته پس از عمل لیزیک LASIK (Laser in situ keratomileusis) و استفاده از داروهای آنتی‌بیوتیک و ضد هرپسی و استروئیدی گزارش کردند. علی‌رغم درمان ضد قارچی و انجام دو عمل جراحی کراتوپلاستی نفوذی میزان بینایی بهبودی چندانی نداشت(۳۳).

در مطالعه انجام شده توسط رضایی کنوی و همکارانشان در مرکز پزشکی شهید لبافی نژاد، در بین سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۵، که به مقایسه روش تشخیصی اسکن کانفوکال با روش اسمیر و کشت در بیماران با تشخیص بالینی کراتیت عفونی پرداخت. در مجموع از چشم ۱۳۳ بیمار نمونه برداری انجام گرفت. بیش از نیمی از بیماران مورد مطالعه مرد بودند. سابقه استفاده از لنز تماسی و همچنین سابقه تروما در ۲۱ درصد موارد گزارش شد. در رابطه با کراتیت‌های قارچی، ۱۶ مورد قارچ با تشخیص لام مستقیم و کشت مثبت اعلام شد. در

رابطه با اسکن کانفوکال ساختمان‌های قارچی در ۲۷ مورد مثبت اعلام گردید. در این مطالعه به سودمندی روش تشخیصی اسکن کانفوکال اشاره گردیده است(۳۴).

مطالعه ای توسط فتی و همکاران در بین سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۸۴ در مشهد به روی ۴۶۶ فرد مبتلا به کراتیت انجام گرفت. روش تشخیصی انجام گرفته در این مطالعه استفاده از پتاسیم ۱۰ درصد و کشت در روی محیط سابور دکستروز آگار بود، که از این میان ۴۴ بیمار از نظر کراتیت قارچی مثبت شناسایی شدند. در این مطالعه بیش از ۴۰ درصد از بیماران کشاورز و تروما ناشی از ورود مواد گیاهی شایع‌ترین زمینه مستعدکننده در بیش از ۴۷ درصد موارد بود. فراوانی قارچی از نظر رشته‌ای و مخمری بودن نوع قارچ به ترتیب، ۸۶/۴ درصد و ۶/ درصد بوده است. بیش‌ترین گونه قارچی جدا شده، فوزاریوم (۴۴ درصد) و پس از آن آسپرژیلوس (۲۱/۸ درصد)، آکرومونیوم (۸/۳ درصد)، پنیسیلیوم (۵/۶ درصد) و کاندیدا (۱۳/۹ درصد) بوده است. قرمزی و اشک ریزش از چشم شایع‌ترین علائم بالینی (۹۳/۲ درصد) گزارش شده است(۳۵).

در مطالعه‌ای که توسط بدیعی و همکاران در بیمارستان خلیلی شیراز در سال ۱۳۸۹ با هدف مقایسه روش‌های آزمایش مستقیم، کشت و روش‌های مولکولی در تشخیص کراتیت های قارچی، صورت پذیرفت، از مجموع ۳۸ بیمار مشکوک به کراتیت قارچی، ۲۸ مورد با تکنیک‌های مورد استفاده مثبت قلمداد شدند، که نتایج با استفاده از روش KOH۱۰ درصد (۷۶/۳ درصد)، رنگ‌آمیزی گرم (۴۲/۱ درصد)، کشت(۶۸/۴ درصد)، و با تکنیک‌های مولکولی (۸۱/۶ درصد) موارد مثبت اعلام گردید. قارچهایی مسبب شامل آسپرژیلوس۵۳ درصد- کاندیدا۳۲ درصد- فوزاریوم۷ درصد- کلادوسپورریوم ۴ درصد- درکسلرا ۴ درصد بود(۳۶).

بدیعی و همکاران در تحقیقی طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۴ روش‌های nested PCR و کشت را جهت تشخیص کراتیت اسپرژیلوسی را مورد ارزیابی قرار دادند. در بررسی ۵۷ مورد مشکوک به کراتیت قارچی ۳۲ مورد (۵۶/۱۴ درصد) با روش و مولکولی مبتلا به کراتیت اسپرژیلوسی که فقط ۱۲ مورد (۳۷/۵ درصد) با روش کشت و آزمایش مستقیم میکروسکوپی مبتلا به کراتیت قارچی و ۲۰ مورد (۶۲/۵ درصد) فقط با علایم کلنیکی (محتمل) تشخیص داده شد. تمامی مواردی که PCR مثبت داشتند پاسخ درمانی مناسبی به داروی ضد قارچی نشان دادند. دراین بررسی بر استفاده از روشهای مولکولی به عنوان یک روش کمک‌کننده به تشخیص در کنار سایر ابزارهای تشخیصی تاکید گردید(۳۷).

صداقت و حسین پور یک مورد گزارش از کراتیت ناشی کاندیدا البیکنس ۴ ماه پس ازعمل DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty) را در خانمی ۱۸ ساله گزارش کردند که با ۳ ماه درمان با آمفوتریسین ب بهبودی را در پی داشته است. در این گزارش بر پیگیری مداوم بیماران پس از این اعمال جراحی برای تشخیص سریع و مداخله مناسب تاکید گردید(۳۸).

جعفری نسب و همکاران یک مورد گزارش از کراتیت ناشی از آسپرژیلوس فلاووس پیامد فوری DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty) را در خانمی ۲۸ ساله گزارش کرد و ضمن پرداختن به خصوصیات کلنیکی، میکروبیولوژی و هیستوپاتولوژی و اسکن کانفوکال که با تشخیص سریع و درمان مناسب بهبودی کامل را در پی داشته است. در این بررسی بر اسکن کانفوکال به عنوان یک ابزار تشخیصی ارزشمند تاکید گردید(۳۹).

امیری نیا در سالهای ۹۱ و ۹۰ طی یک مطالعه توصیفی و مقطعی بر روی افراد مبتلا به زخم قرنیه مشکوک به کراتومایکوز در بین مراجعین به درمانگاه چشم پزشکی مرکز آموزشی- درمانی بوعلی سینای ساری، لبافی نژاد و فارابی تهران به مقایسه بین روش‌های مرسوم (آزمایش مستقیم میکروسکوپی KOH 10%، KOH+CFW، وکشت) (semi -nested PCR) پرداختند. در این بررسی، از مجموع ۴۰ بیمار مشکوک به کراتیت

قارچی با زخم قرنیه، در مجموع با روشهای به کار رفته در این مطالعه ۱۹ مورد (۴۷/۵ درصد) کراتیت قارچی تشخیص داده شد. در این مطالعه ۴مورد (۱۰ درصد) در لام مستقیم با KOH 10% ، ۱۰مورد (۲۵ درصد) با CFW +KOH 10%، ۷ مورد(۱۷/۵ درصد) با کشت و در آزمایش semi-nested PCR ۱۱ بیمار(۲۷/۵ درصد) موارد از بیماران نتیجه مثبت داشتند. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت ومنفی برای روش Semi-nested PCR (کشت به عنوان استاندارد طلایی) به ترتیب، ۵۷/۱، ۷۸/۷، ۳۶/۴ و ۸۹ درصد، برای روش KOH+CFW به ترتیب، ۴۲، ۷۸/۷، ۳۰ و ۸۶/۱ درصد و برای KOH به ترتیب ۲۸/۵، ۹۴، ۵۰ و ۸۶/۱ درصد گزارش گردید. بیماران کراتیت قارچی با متوسط سن ۱۹/۴۴±۵۲/۴۷ سال با رنج سنی (۸۲-۷)، که ۷نفر آن‌ها زن (۳۷ درصد) و ۱۲ نفر آن‌ها مرد بودند(۶۳ درصد). همچنین وضعیت شغلی در بیماران مبتلا به کراتیت قارچی، ۶ بیمار کشاورز(۳۲ درصد بودند. سابقه ضربه و تروما به چشم در ۷ مورد (۳۷ درصد)، از بیماران مبتلا به کراتیت قارچی، گزارش گردید، که در ۵ مورد (۷۱/۴ درصد) از آنها سابقه ضربه با موادگیاهی را عنوان داشتند. این محققین نشان دادند که روش PCR می‌تواند به عنوان یک روش جایگزین و یا روشی مکمل در کنار روش‌های مرسوم تشخیصی کراتیت‌های قارچی قرار گیرد. استفاده از روش مولکولی می‌تواند به تشخیص سریع و صحیح و به دنبال آن درمان مناسب بیماری منجر گردد(۴۰).

با توجه به مطالعات انجام گرفته درکشورمان طی سال‌های ۱۳۶۵ تا ۱۳۹۳ میزان کراتیت قارچی ۵۶- ۲درصد- متغیر بوده است. این رنج وسیع بسیار متاثر از زمان و مکان بررسی و مهم‌تر از همه روش‌های آزمایشگاهی می‌باشد. در ایران همانند دنیا به دلیل افزایش افرادی با ضعف سیستم ایمنی، استفاده غیر اصولی و ناآگاهانه از استروئیدها و آنتی بیوتیک‌ها موضعی و یا استفاده نادرست از لنزهای تماسی روند رو به افزایشی در شیوع کراتیت قارچی مشهود است هرچند که در این روند، توسعه و پیشرفت در زمینه تشخیص آزمایشگاهی و دانش پزشکان بی‌تاثیر نمی‌باشد. در ایران ضمن افزایش آگاهی پزشکان و افراد در معرض خطر، باید در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی روش‌هایی شناسایی سریع و دقیق بیماری وعوامل قارچی مسبب راه‌اندازی شود تا بتواند به اتخاذ درمان مناسب و صحیح کمک نموده و از عوارض و عواقب جبران‌ناپذیر فردی، اجتماعی و اقتصادی بر بیمار و جامعه بکاهد. به عقیده بسیاری از محققین روش PCR بهترین روش تشخیصی برای کراتیت قارچی و بر روش‌های تشخیصی همچون کشت ارجهیت دارد(۴۱،۱۸،۱۱،۳،۱). از مهم‌ترین مزایای روش PCR سرعت و دقت بالای آن است. البته یادآور می‌شویم که در بین روش‌های مرسوم کراتیت قارچی روش KOH+CFW نیز دارای حساسیت و ویژگی بالایی می‌باشد، و بسیاری از محققین از آن به‌عنوان روش مناسبی با حساسیت بالا برای تشخیص سریع بیماری یاد می‌کنند(۱۴،۸). در سال‌های اخیر در ایران نیز از این دو روش برای تشخیص کراتیت قارچی استفاده شده(۴۰،۳۷،۳۲،۱۴،۸) که حساسیت و ویژگی بالا هر یک از این دو روش به تنهایی و تلفیق آن‌ها با هم تاثیر بسیار زیادی در تشخیص بیماری داشته است. باتوجه به مطالعات فوق‌الذکر در ایران، بیش‌ترین عامل کراتیت قارچی قارچ‌های فوزاریوم و آسپرژیلوس بوده است. شایان ذکر است که این جمع‌بندی فقط محدود به مواردی است که کشت انجام شده و قارچ از محیط کشت جداسازی شده است و بنابراین با توجه به حساسیت پایین روش کشت تعیین شایع‌ترین عامل مسبب کراتیت قارچی در ایران مشکل است.

اتیولوژی

به طور کلی می‌توان قارچ‌های مسبب کراتیت را در ۶۵ جنس و ۱۰۵ گونه تقسیم‌بندی کرد. هر سه گروه قارچ‌های رشته‌ای، مخمری و دوشکلی می‌توانند عامل ابتلا باشند(۱۱). هم‌چنین شرایط خود بیمار نیز در ابتلا به گونه قارچی خاص موثراست، به‌طور مثال کراتیت با عامل

کاندیدا آلبیکنس بیش‌تر در افرادی‌که بیماری‌های زمینه‌ای چشمی دارند و یا از بیماری‌های سیستمیک نظیر دیابت ملیتوس و ایمونوساپرسیو رنج می‌برند، مشاهده می‌شود(۴۲).

در مناطق گرمسیری، قارچ‌های ساپروفیت از عمده قارچ‌های رشته‌ای هستند که منجر به زخم قرنیه می‌شوند، معمولاً این قارچ‌ها حرارت دوست، و در سراسر جهان پراکنده‌اند(۵،۷). قارچ‌های هیالین نسبت به قارچ‌های تیره بیش‌تر از زخم قرنیه عفونی جدا می‌شوند. قارچ‌های متعلق به جنس‌های آسپرژیلوس و فوزاریوم بیش‌ترین عامل کراتیت قارچی‌اند.گونه‌های فوزاریوم به ویژه فوزاریوم سولانی بیش‌ترین عامل عفونت در نیمکره غربی است(۳۴،۸،۷). علاوه بر آن قارچ‌های معمول دیگر مثل آکرومونیوم، سیلندروکارپن، پسیلومایسس، پنی‌سیلیوم، سودآلشریا بوئیدی و اسکوپولاریوپسیس از دسته قارچ‌های هیالینی عامل بیماری محسوب می‌شوند(۷،۴). از دسته قارچ‌های تیره که دارای ملانین در دیواره سلولی‌اند، بیش‌ترین عامل عفونت کورووولاریا و بعد از آن گونه‌های آلترناریا، بای پولاریس، هلمنتسپوریوم، در کسلرا، اگزوفیالا و اگزرهیلوم ذکر شده‌اند(۴۳، ۸، ۷، ۱۵). از دسته مخمرها هم، کاندیدا آلبیکنس غالب‌ترین عامل مخمری جدا شده از کراتیت می‌باشد(۴۳،۷،۴).

عوامل مستعد کننده

مهمترین عوامل زمینه ساز عبارتند از: تروما، استفاده از لنزهای تماسی، استفاده از استرویدهای موضعی (جدول شماره ۲).

تروما: تروما به قرنیه یکی از اساسی‌ترین فاکتور مستعدکننده کراتیت‌های میکروبی و به خصوص قارچی

جدول شماره ۱: از عوامل موثر در بروز کراتیت قارچی

ترومای چشمی به ویژه کشاورزان با مواد گیاهی
آب و هوای گرمسیری و مرطوب
استفاده از لنز تماسی
عمل جراحی چشم و بیماری های سطح چشم
استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی
بیماری سیستمیک با سرکوب سیستم ایمنی (از جمله HIV و دیابت)

است که گاهی اوقات ضربه آن قدر جزیی است که توجه بیمار را به خود جلب نمی‌کند(۵۰-۴۳). عامل ایجادکننده تروما ممکن است با منبع گیاهی (نظیر برگ‌ها، شاخه‌های کوچک درخت، شلتوک دانه‌های برنج و یا گندم) و یا منابع حیوانی (نظیر دم گاو)، بریده‌های چوب و یا قطعات آهن یا فلزات ذوب شده باشد. این عوامل مستقیماً با تلقیح اسپورهای قارچی در استرومای قرنیه و یا غیر مستقیم با ایجاد یک شکاف در اپیتلیوم قرنیه چشم را مستعد ابتلاء به کراتیت قارچی می‌کند(۵۱،۲۶-۴۹). سابقه تروما با گیاه در ۵۵ تا ۶۵ درصد کراتیت‌های قارچی گزارش شده است. در یک مطالعه گسترده انجام گرفته در جنوب هند که بر روی ۱۳۵۲ مورد کراتیت قارچی انجام گرفته بود، مردان جوان بیشترین موارد ابتلا را شامل شدند و از این میان در ۵۴/۵ درصد آن‌ها سابقه تروما به چشم را عنوان می‌کردند، در مطالعه انجام شده در شمال ایالات متحده آمریکا تروما تنها ۸/۵ درصد موارد کراتیت را به خود اختصاص داد(۵۲) در حالی که در جنوب ایالات متحده تروما ۴۴ درصد موارد کراتیت کودکان را شامل می‌شود(۵۳).

استفاده از لنز تماسی: امروزه گزارشات متعددی از ابتلا به کراتیت قارچی متعاقب استفاده از لنز از سراسر دنیا به‌خصوص کشورهای صنعتی منتشر می‌شود. این گزارشات حاکی از استفاده از هرگونه از لنزهای تماسی می‌باشد(۵۴).

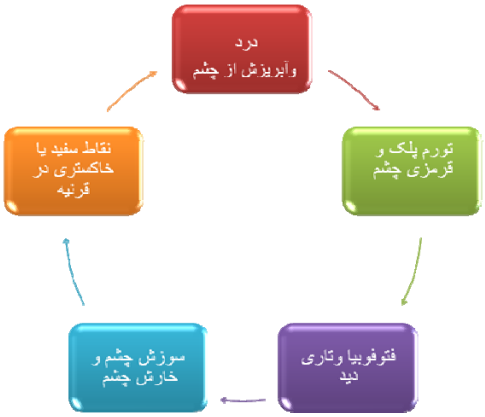
استفاده از استروئیدهای موضعی: بسیاری از چشم پزشکان رشد روزافزون کراتیت را مرتبط با استفاده بی‌رویه از استروییدهای موضعی می‌دانند، با این حال در مطالعات وسیع صورت گرفته به خصوص در کشورهایی با آب وهوای گرمسیری این موضوع ثابت نشده است(۵۵) افزایش اخیر موارد کراتومایکوزیس همزمان با مصرف کورتیکواستروئید موضعی برای درمان بیماری‌های التهابی چشم تا پانزده برابر گزارش شده است. زیرا تجویز موضعی این داروها باعث کاهش مقاومت ایمنی موضعی بافت چشم می‌شود(۹،۷).

دیگر عوامل خطر: بیماری سیستمیک با سرکوب سیستم ایمنی (از جمله HIV و دیابت)، بیماری‌های قبلی چشمی، کراتیت مزمن ناشی از هرپس سیمپلکس، هرپس زوستر و کراتوکانجکتیویت ویروسی، خشکی چشم و اختلالات سطحی قرنیه هم از فاکتورهای مستعدکننده دیگر در بروز کراتیت قارچی ذکرشده‌اند(۱۳،۲۳،۹،۸،۴۵).

البته مواردی چند از ابتلا به کراتیت قارچی پس از عمل PRK و لیزیک نیز شده است(۵۷،۵۶). اعمال جراحی روی چشم نظیر پیوند قرنیه، استفاده از محلول‌های مورد نیاز آلوده جهت شست و شوی چشم و وسایل جراحی آلوده به اسپور قارچی و آلودگی مایع مورد مصرف برای لنزهای تماسی، آلودگی پودر دستکش جراحی اتاق عمل به اسپور قارچ‌ها از جمله فاکتورهای مستعدکننده دیگر در بروز کراتیت قارچی ذکر شده است(۴۵،۱۹،۸).

علائم بالینی:

از شایع‌ترین علائم می‌توان به تاری دید، اشک‌ریزی، درد و قرمزی در چشم، حساسیت به نور، ترشحات چرکی از چشم، ادم پلک، hypopyon، ضایعات اقماری و ضایعات پر مانند اشاره کرد (تصویر شماره ۱). البته تفاوت اندکی در علائم بالینی عوامل قارچی رشته‌ای و مخمری وجود دارد. در قارچ‌های رشته‌ای زخم قرنیه معمولا خشک، خاکستری و یا زرد رنگ با هایف‌های



تصویر شماره۱: علائم و نشانه های بالینی کراتیت های قارچی

پر مانند در حاشیه زخم، هم‌چنین ضایعات ماهواره‌ای و hypopyon مشاهده می‌شود و کراتیت‌های با منشا مخمری اغلب شبیه به کراتیت‌های باکتریایی، ضایعات زرد وسفید همراه با ترشحات چرکی بروز می‌کنند. البته علائم بالینی در کراتیت‌های قارچی می‌تواند بسیار متفاوت باشد و می‌تواند به راحتی با سایر عفونت‌های میکروبی اشتباه گرفته شود. بنابراین، آزمون‌های تشخیصی بیش‌تر باید در نظر گرفته شود(۳).

در اغلب عفونت های قارچی قرنیه، علائم بین ۱ تا ۲ روز بروز می‌کند. علائم بیماری بسیار شبیه به زخم باکتریایی است به جز این که زخم‌های قرنیه قارچی بیش‌تر بی‌درد هستند و به این دلیل برخی موارد بیماری ممکن است روزها و هفته‌ها مخفی بماند(۴).

علائم کلینکی به ترتیب شیوع عبارتند از: پرخونی ملتحمه، نقص اپیتلیال، وجود ضایعه خاکستری یا سفید کثیف درسطح قرنیه، واکنش سلولی در اتاق قدامی، ضایعه با حاشیه نامنظم و پر مانند، ضایعات اقماری[1]، چین درغشاء دسمت، هیپوپیون، پلاک‌های اندوتلیالی(۴۵،۲۳،۷،۴،۲).

در یک بررسی، ضایعه با حاشیه پر مانند در ۶۲ درصد موارد، قوام خشک و خشن نا هموار در ۴۳ درصد موارد و ضایعات ستاره ای در ۴۱ درصد موارد ذکر شده است(۴۵).

در مطالعه انجام شده توسط جوادی و همکاران ۶۰ درصد موارد علائم کلینیکی فوق و در ۵۲ درصد موارد هیپوپیون وجود داشته است. توجه به این مسئله تشخیص آزمایشگاهی اهمیت فراوانی داشته چنان که کراتیت قارچی ممکن است با سایر کراتیت‌ها به خصوص کراتیت استرومایی هرپسی اشتباه شود(۲۳).

تشخیص افتراقی:

هر چند ضایعات اقماری، حلقه ایمنی وپلاک‌های اندوتلیالی جزء علائم کلینیکی کراتیت قارچی محسوب

1. Satellite lesion

می‌شوند، ولی این علائم اختصاصی این نوع کراتیت نیستند و می‌توانند پاسخ قرنیه به هر گونه التهاب استرومایی باشند. اصولاً دو علامت کلینیکی و جود دارد که شخص را به کراتیت قارچی مشکوک می کند: اول انفیلتراسیون‌های استرومایی با لبه‌های نا منظم، دوم انفیلتراسیون‌هایی که تمایل به خشک شدن داشته، به رنگ خاکستری و برجسته، در سطح قرنیه مشاهده شوند. این منظره مشخص، بیش‌تر به وسیله قارچ‌های رشته‌ای حاصل می‌شود در حالی که کراتیت استرومایی حاصله به وسیله مخمرها بیش‌تر منطقه‌ای هستند. زخم حاصله کوچک است ولی انفیلتراسیون استرومایی بیش‌تر از وسعت زخم است. کلاً باید درنظر داشت که علائم کلینیکی نمی‌تواند تشخیص قطعی نوع کراتیت را مشخص کند و هرگونه انفیلتراسیون استرومایی با زخم روی آن و حتی گاهی با اپیتلیوم سالم می‌تواند کراتیت باکتریایی، قارچی، ویروسی و یا آکانتاموبایی باشد و کراتیت هرپسی شایع‌ترین عامل اشتباه تشخیص باکراتیت قارچی می‌باشد(۵۷،۲۳).

تفاوت‌های اساسی عفونت‌های ناشی از قارچ‌های رشته‌ای و مخمری به شرح زیر می‌باشد (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: اختلاف در عفونت های ناشی از قارچ های رشته‌ای و مخمری

(Molds) کراتیت با قارچ های رشته ای	(Yeast) کراتیت با قارچ های مخمری
در افراد جوان دیده می شود (به جهت فعالیت های شغلی خارج ازمنزل)	معمولاً در افرادی که گرفتار بیماری دیگری باشند دیده می شود.
علائم ۴۸ ـ ۲۴ ساعت بعد از آسیب قرنیه ممکن است دیده شود (زمینه مساعد کننده قبلی مانند استروئید ها لازم نیست)	ممکن است بیماری زمینه ای قرنیه و یا سابقه استفاده طولانی از کورتیکوا ستروئید وجود داشته باشد
ناحیه گرفتار می تواند محدود باشد. اپیتلیوم در موقع مراجعه بیمار ممکن است بهبود یافته باشد که نشانه شدید نبودن پدیده التهابی است.	ممکن است کاملاً موضعی و چرکی باشد وحتی در حالی که محدود است به سمت سوراخ شدن قرنیه پیش برود (مانند کراتیت باکتریال)
هایفی قا رچی در بین لایه های استروما نفوذ کرده و لبه های ضا یعه حالت پر مانند[1] پیدا می کنند و ضایعات اقمار ی دیده می شود.	لبه های پر مانند نیستند و تشکیل ضایعات اقماری معمول نیست.
التهاب می تواند شدید و توأم با هیپوپیون و پلاک اندوتلیایی در محاذات ضایعه باشد وممکن است نمای چرکی[2] شبیه کراتیت باکتریال پیدا کند.	----------

1. Feathery pattem
2. Suppurative

صدمه حاصله از عفونت کراتیت قارچی ناشی از علل زیر می‌باشد:

۱- آسیب فیزیکی حاصل از تهاجم عناصر قارچی به قرنیه
۲- انفیلتراسیون لکوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها
۳- صدمه حاصل از آنزیم‌های قارچی

و علامت مشخصه واکنش بافتی در مواجهه با قارچ شامل:

۱- زخم اپیتلیوم، غشا بومن و استرومای خارجی
۲- مهاجرت سلول‌های التهابی به پارانشیم قرنیه و اتاق قدامی
۳- نکروز[3] استرومای قرنیه توأم با ادم فیبرهای کلاژن و از بین رفتن کراتوسیت‌ها
۴- تشکیل آبسه‌های متعدد جدا از ضایعه اولیه
۵- آبسه حلقه‌ای[4] در برخی موارد
۶- سوراخ شدن قرنیه
۷- واکنش گرانولوماتوز با سلول‌های غول‌آسا چند هسته‌ای نزدیک قارچ‌های دژنره، که شبیه واکنش حاصله در مقابل جسم خارجی می‌باشد(۵۷،۲۳).

ابتلاء و از دست دادن چشم

قارچ‌ها می‌توانند از قرنیه به ساختمان داخلی کره چشم کشیده شوند. قارچ‌ها باعث عفونت شدید مثل اسکلرایتیس[5]، اندوفتالمایتیس[6] یا پان افتالمایتیس[7] می‌شوند. این عفونت‌ها معمولاً خیلی مشکل درمان می‌شوند و ممکن است که باعث کاهش شدید بینایی و یا از دست دادن کامل چشم شوند(۹).

تشخیص آزمایشگاهی:

برای تشخیص آزمایشگاهی نیاز به نمونه‌برداری مستقیم از ضایعه چشمی است که به صورت تراشه قرنیه و یا بیوبسی می‌باشد. به این منظور با تیغ بیستوری استریل از ضایعات چشمی (معمولا از حاشیه ضایعات) نمونه

3. Cougulative
4. Ring abcess
5. Scleritis
6. Endophthalmitis
7. Panophthalmitis

برداری می‌گردد، بسته به روش تشخیصی مورد نظر به لام برای مشاهده مستقیم، محیط کشت و یا میکروتیوب به منظور انجام آزمایشات تشخیصی مولکولی منتقل می‌گردد(۱۱).

آزمایش مستقیم

برای شناسایی عامل قارچی رشته‌ای یا مخمری می‌توان با میکروسکوپ نوری از انواع روش‌های رنگ‌آمیزی هیدروکسید پتاسیم، لاکتوفنول کاتن بلو، رنگ‌آمیزی گرم ، رنگ‌آمیزی گیمسا، GMS ، PAS، و کالکوفلور وایت استفاده کرد(۵۸).

روش به دست آوردن تراشه‌های قرنیه معمولاً پس از بی حسی قرنیه با محلول تتراکائین توسط اسکالپل نمره ۱۵ و یا اسپاچولای پلاتینی استریل چندین نمونه (۴ تا ۸) از عمق و لبه‌های زخم تهیه می‌شود(۵۷،۷). اسمیرهایی که برای رنگ‌آمیزی تهیه می‌شوند باید در هوا و یا توسط متانول بایستی خشک شوند. در صورت لزوم، مخصوصاً در عفونت‌های پایدار بیوپسی از قرنیه به عمل می‌آید. تمام موارد رنگ‌آمیزی و کشت‌ها باید فوراً و حتی‌الامکان در بالین بیمار تهیه شود(۵۹،۵۷).

از محلول‌های شفاف‌کننده که معمولاًبرای تشخیص عناصر قارچی معمولاً استفاده می‌شود KOH به تنهایی و یا به همراه کالکوفلور سفید (CFW) است.

رنگ آمیزی گرم[1]

در این رنگ‌آمیزی قارچ‌ها به رنگ گرم مثبت و با دیواره تیره رنگ می‌گیرند(۵۷،۶۰) (تصویر شماره ۲- بالا). برای تهیه اسلاید به روش گرم از نمونه‌های قرنیه بعد از فیکس کردن بر روی شعله آتش رنگ‌آمیزی به عمل می‌آید.

برخی کتب، رنگ آمیزی گرم را روش ساده و در دسترس و در تشخیص کراتیت قارچی، آن را کافی دانسته‌اند(۷،۶۰،۶۱).

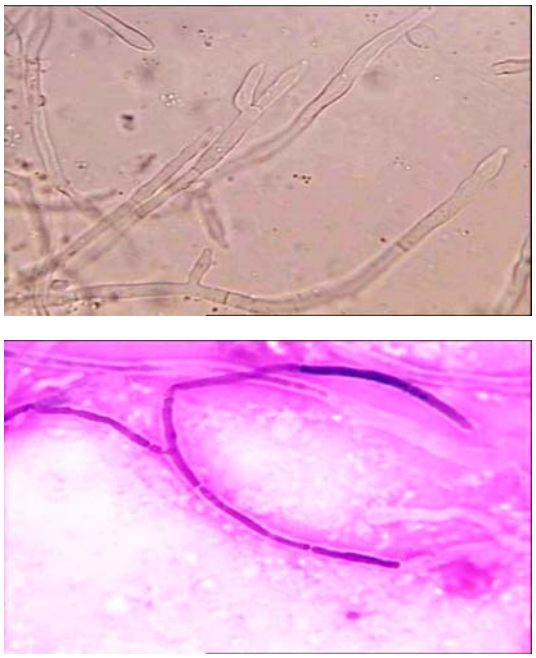
درحالی‌که برخی مطالعات عکس این مطلب، و عدم کفایت لازم در تشخیص را برای این روش رنگ‌آمیزی گزارش کرده‌اند(۱۹،۲۳،۶۲). در مطالعه باهاراتی و همکاران، سال ۲۰۰۳ به ذکر حساسیت روش رنگ‌آمیزی گرم (۸۸/۷۳ درصد) پرداخته که در مقایسه با KOH که دارای حساسیت (۹۹/۲۳ درصد) بوده است، آن‌ها KOH را یک روش ساده و حساس برای تشخیص بیماری ذکر کرده‌اند(۶۳).

رنگ آمیزی گیمسا[2]

در این رنگ‌آمیزی سیتوپلاسم روشن رنگ می‌گیرد. اما دیواره‌ها به وسیله کنتراست، مشاهده می‌شوند(۶۰).

رنگ آمیزی متنامین سیلور(GMS)

بهترین رنگ بافتی برای رشته های قارچی GMS[3] است. ولی برای انجام آن وقت زیادی لازم است. این تکنیک به توانایی محلول اکسید کننده- معمولاً اسید کرومیک ۵ درصد- بستگی دارد. با اکسیده کردن دیواره



تصویر شماره ۲: بالا- لام مستقیم تراشه قرنیه با KOH
پایین- لام مستقیم تراشه قرنیه رنگ آمیزی با گرم

1. Gram Stain

2. Gimsa Stain
3. Gomori methenamine silver techniqe

سلولی قارچی، گروه‌های آلدئید ظاهر می شوند که با نیترات نقره متنامین برای تشکیل رسوب اکسید نقره واکنش نشان می‌دهد(۴،۶۰).

در جدول شماره۴ مزایا ومعایب بعضی از روش‌های مستقیم میکروسکوپی را مورد مقایسه قرار داده است.

علائم بالینی

آزمایش PCR:

ردیابی DNA در نمونه های چشمی اولین بار در سال ۱۹۹۶توسط Alexandrakis (۹) مطرح ولی در سال ۱۹۹۸ توسط Lohmann (۶۴) برای اولین بار DNA قارچ با استفاده از پرایمرهای یونیورسال تکثیر و در تشخیص کراتیت قارچی مورد تاکید قرار گرفت. هر چند که استفاده از PCR در آزمایشگاه های تشخیص طبی برای استفاده روتین هنوز تناقضاتی وجود دارد ولی همگی نه تنها بر استفاده از این روش به عنوان یک روش سریع و دقیق در تشخیص کراتیت قارچی تاکید دارند، بلکه به علت حساسیت بالا آن را جایگزین مناسبی برای متدهای مرسوم رنگ‌آمیزی لام و کشت می داند و همچنین اعتقاد بر این است که روش‌های مولکولی باید به عنوان روش استاندارد طلایی به خصوص در مراحل اولیه شک به کراتیت قارچی مورد استفاده قرار گیرد(۴۱). محققین بر لزوم استفاده از روش های جدید تشخیصی مانند PCR را در تشخیص سریع کراتیت قارچی که انرا عامل جهانی مرگ چشمی در کشاورزان ، افراد دیابتی و HIV دانسته اند تاکید و جایگزینی این روش با روشهای قبلی را ضروری دانستند(۶۵). تشخیص اولیه کراتیت قارچی در روش‌های مولکولی متکی بر PCR با تکثیر ناحیه ژنی ITS1-5.8S-ITS2 کمپلکس DNA ریبوزومی با استفاده از پرایمرهای یونیورسال صورت می‌پذیرد. با توجه به متغیر بودن این ناحیه و تنوع کافی آن در قارچ‌های مختلف و سهولت انجام برای شناسایی

جدول شماره ۴: مزایا و معایب بعضی از روش های مستقیم میکروسکوپی

روش	مزایا	معایب
مونته مرطوب با هیدروکسید پتاسیم(KOH)	۱. یک مرحله، ساده و ارزان ۲. ۸۶٪ موارد مثبت در یک بررسی کراتیت های قارچی فوزاریومی ۳. بزرگنمایی با عدسی روغنی نیاز نیست	۱. ارتیفکت بسیار رایج است ۲. نمی تواند سلولهای قرنیه را شفاف کند
رنگ آمیزی گرم	۱. رنگ آمیزی بلاستوسپور کاندیدا و هایف کاذب ۲. رنگ آمیزی هایف قارچی ۳. رنگ آمیزی باکتری ها و تمایز آنها ۴. لامهای رنگ آمیزی را میتوان با GMS ۵. انجام آن در ۵دقیقه	۱. ممکن است سیتوپلاسم هایف قارچی نامنظم رنگ بگیرد و یا در بعضی موارد اصلا رنگ نگیرد. ۲. رنگ گرفتن فیبرهای پروتئینی که موجب کدورت می شود ۳. ارتیفکتهای مثبت کاذب شایع است ۴. کریستال ویوله ممکن است موجب تیرگی اجزا شود و به دنبال آن اشتباه تشخیصی رخ دهد
رنگ آمیزی گیمسا	۱. رنگ آمیزی افتراقی بافت و عناصر سلولی ۲. رنگ آمیزی هایف و مخمر ۳. رنگ آمیزی کلامیدوکونیدیا، ویروس ها و تک یاخته ها	۱. معایب آن شبیه به رنگ آمیزی گرم ۲. تشکیل نقاط مات توسط سلولهای بافتی رنگ شده در نقاطی که اسمیر ضخیم است. ۳. ارتیفکتهای مثبت کاذب شایع است ۴. ساخت بافر ها و محلولهای آن نیاز به دقت بالایی دارد ۵. مدت زمان رنگ آمیزی ۶۰ دقیقه است
رنگ آمیزی GMS (اصلاح شده)	۱. دیواره سلولی کاملا واضح بدون تداخلی با پس زمینه رنگ می شود ۲. قابل اعتمادترین روش در بین ۶ مورد رنگ امیزی یاد شده در این جدول ۳. نتایج منفی آن قابل اعتماد است	۱. رسوب بیش از حد نقره در دیواره قارچ ها ۲. رنگ آمیزی بقایای سلولی و ملانین ۳. سیلان با ژلاتین مورد نیاز است ۴. نیاز به کنترل مثبت و منفی دارد، معرف ها و مواد نیاز به استانداردشدن دارند ۵. مدت زمان رنگ آمیزی ۶۰ دقیقه است
رنگ آمیزی کالکوفلور سفید (CFW)	۱. حساسیت عالی و ویژگی خوب ۲. تشخیص بلاستوکونیدی های مخمر و هایفی قارچهای رشته ای ۳. از مونته تهیه شده با KOH می توان برای رنگ آمیزی CFW استفاده کرد.	۱. همه قارچها به اندازه کافی رنگ نمی گیرند ۲. نیاز به میکروسکوپ اشعه ماوراء بنفش دارد ۳. رنگ آمیزی کلاژن قرنیه که ممکن است با هایف قارچی اشتباه شود ۴. معرف و روش نیاز به استاندارد کردن و تخصص دارد.

*رنگ فلورسنت میل ترکیبی بالایی برای پلی ساکارید، از جمله دیواره سلول های قارچی دارد. از این رنگ برای تشخیص قارچ در تراشه قرنیه و نمونه مایع زجاجیه استفاده می شود

اولیه قارچ‌های ناشناخته، بسیار مناسب است(۶۶). اما این ناحیه برای بعضی ازقارچ‌ها (کمپلکس‌های و زیرگونه‌های آسپرژیلوس و گونه‌های فوزاریوم) به دلیل عدم تنوع کافی قابل استفاده نیست. بنابراین برای شناسایی کمپلکس گونه و زیرگونه‌های آسپرژیلوس ناحیه ژنی β-tubulin و برای شناسایی گونه‌های فوزاریوم ناحیه Elongation Factor 1 مورد استفاده قرار می‌گیرد(۶۷).

تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که PCR با حساسیت ۹۰/۹ درصد و ویژگی ۹۴/۷ درصد در تشخیص اتیولوژی کراتیت‌های قارچی می‌تواند جایگزین مناسبی برای متدهای مرسوم تشخیصی باشد(۶۸). در سال‌های اخیر از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) نیز به عنوان یک تست سریع و حساس برای تشخیص کراتیت‌های قارچی یاد شده است و مطالعات انجام گرفته در رابطه با آن حاکی از آن است که این روش می‌تواند با حداقل نمونه مورد نیاز به شناسایی دقیق گونه قارچی بپردازد(۱۸).

آزمایش کشت:

نمونه ها را می توان در روی محیط های کشت بلاد آگار، سابورو دکستروز آگار، BHI آگار به شکل حرف C تلقیح کرد و در دمای ۲۵- ۲۲ درجه سانتی گراد برای مدت ۳ هفته نگهداری نمود. تلقیح تراشه به شکل حرف C در پلیت به دلایل زیر توصیه شده است:

۱. انتقال نمونه از تیغ بیستوری به داخل پلیت مستقیما امکان پذیر می باشد و نیاز به انس یا وسیله دیگری برای تلقیح به محیط نمی باشد. استفاده از وسایلی به غیر از تیغ بیستوری که نمونه برداری توسط آن صورت گرفته بود امکان آلودگی را افزایش می‌دهد.

۲. مطالعه کلنی قارچی ، تعیین محل تلقیح و بررسی عدم آلودگی در پلیت به علت وسعت سطح آسانتر از لوله می باشد.

۳. تلقیح به شکل حرف C در پلیت به راحتی صورت می‌گیرد. رشد در مسیر خطوط C از لحاظ تشخیص ارگانیسم مهم است و رشد در هر نقطه از پلیت به غیر از مسیر C آلودگی محسوب می‌گردد.

درصورت رشد قارچ در این مدت برای تعیین گونه به محیط‌های اختصاصی مورد نیاز منتقل می‌گردد(۴۵).

شرایط مثبت بودن ضایعه قارچی عبارت است از(۴۴،۲۳):

الف: ا سمیر مثبت که عناصر قارچی را نشان دهد.

ب: رشد یک گونه قارچ در بیش از دو محل تلقیح در محیط کشت وجود داشته باشد.

ج: رشد یک گونه قارچ در یک محیط، با رشد همان گونه قارچ حداقل در یک محیط کشت دیگر در نمونه تراشه قرنیه مجدد، مشاهده شود.

تشخیص عناصر قارچی در اسمیرها بستگی به کیفیت نمونه‌ها و تخصص و تجربه مشاهده‌کننده، کیفیت رنگ‌آمیزی و مدت بیماری دارد.

حتی با مهارت فرد مشاهده‌کننده در رنگ‌آمیزی گرم و گیمسا موارد مثبت در ۳/^{۲} تا ۴/^{۳} دیده می‌شود. اگرچه بررسی اسمیرها مهم است زیرا آن‌ها اغلب حاوی عناصر قارچی اند حتی اگر رشد در محیط کشت وجود نداشته باشد که در این صورت تشخیص اختصاصی قارچ ها ممکن نیست اما مخمرها و قارچ‌های رشته‌ای معمولاً تفریق داده می‌شوند.

بیوپسی برای تشخیص به ویژه در عفونت‌های پایدار ممکن است نیاز شود (۶۹).

در صورت مثبت بودن نتیجه اسمیر باید بر مبنای آن درمان مناسب را شروع شود (گاهی ممکن است مدت زمان طولانی تا مشخص شدن نتیجه کشت لازم باشد). مشاهده قطعاتی از هایفی در اسمیر قویاً دلالت بر عفونت قارچی از نوع رشته‌ای دارد.

به هر حال در صورت وجود شک در مورد ضایعه قارچی، با توجه به اسمیر درمان را فوراً شروع نموده و نباید منتظر جواب کشت بود در این موارد درمان با داروهای ضدقارچی به صورت ترکیبی باید شروع شود(۴،۷،۲۳،۶۲،۷۰).

با کمک رنگ آمیزی ها می توان به موارد زیر دست یافت:

۱- کراتیت قارچی را از سایر عوامل عفونی وغیر عفونی ایجاد کننده زخم های قرنیه افتراق داد.

۲- قارچ رشته ای (شفاف و تیره) یا مخمری و یا اکتینومایست بودن عامل عفونت را تعیین کرد.

اما با روش های جدید مثل ایمنوفلورسنت مستقیم یا الایزا و یا PCR،[1] سریع و با صحت تمام می توان عامل عفونت را گزارش کرد.

هیستوپاتولوژی

التهاب شدید قرنیه می‌تواند به دلیل عفونت قارچی در اثر تکثیر قارچ، تولید سم، آنزیم‌های پروتئولیک و آنتی ژن‌های محلول قارچی باشد. که این عوامل باعث نکروز لاملای قرنیه، التهاب حاد، پاسخ آنتی‌ژنیک، با تشکیل حلقه ایمنی، هیپوپیون و یوئیت شدید می‌شوند. عموماً، ویرولانس (بیماریزایی) قارچ‌های رشته‌ای بخصوص فوزاریوم سولانی از بین گونه‌های دیگر مثل سفالوسپوریوم، آسپرژیلوس، پنی‌سیلیوم و دیگر پاتوژن‌هایی مثل فیالوفورا که ممکن است در قرنیه برای ماه‌ها بدون ایجاد درد رشد کند، بیشتر است(۴).

پاسخ‌های التهابی نسبت به کراتیت باکتریایی کم‌تر دیده می‌شود و اپیتلیوم اغلب از عفونت در امان می‌ماند. میکروآبسه‌های متعدد ممکن است، دراطراف زخم اصلی دیده شود، ارتشاح لیمبال با لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها افزایش می‌یابد و با پیشرفت کراتیت ایجاد آبسه‌های حلقه‌ای می‌کند و عفونت به سمت عمیق شدن در طول زمان می‌رود. در طول پیشرفت بیماری، قارچ‌ها ممکن است از سطح زخم و سطح استروما ناپدید شوند و بنابراین در تشخیص ارگانیسم توسط تراشه برداری به سختی و یا اصلاً مشاهده نشوند(۴).

هایف ها می توانند لاملا ی استروما و غشا دسمت را سوراخ کنند وبدرون نفوذ یابند و در اتاقک قدامی منتشر شوند. و زمانی که این اتفاق صورت پذیرد التهاب شدید دیده می شود و ایجاد کراتیت عمقی می‌کنند. برخی گونه های فوزاریوم تمایل به عفونت در اتاقک پشتی دارند جایی که تجمع قارچی باعث ایجاد گلوکومای[2] شدید می شود(۴).

تشخیص با میکروسکوپ کانفوکال :

میکروسکوپ کانفوکال به عنوان یک روش تصویربرداری غیر تهاجمی مفید در تشخیص کراتیت‌های قارچی مورد استفاده قرار می گیرد. این روش قادر است به تعیین نوع کراتیت و هم چنین در صورت ابتلا به کراتیت قارچی، رشته ای یا مخمری بودن آن را تعیین نماید. در مطالعاتی که در رابطه با مقایسه میکرسکوب کانفوکال و دیگر روش‌های تشخیصی انجام شده است، نشان داده شده که این روش می‌تواند بسیار سودمند و سریع به تشخیص عامل ابتلا بپردازد(۵۹،۷۱،۷۲).

درمان

با وجود استفاده از داروهای ضد قارچی سیستمیک و جراحی‌های کمک‌کننده نظیر پیوند قرنیه، درمان کراتیت قارچی که مسبب آن قارچ‌های رشته‌ای می‌باشند سخت و مشکل است.

در مطالعه مروری سیستماتیک که در مورد کراتیت قارچی صورت گرفت اطلاعات مربوط به ۹ مطالعه کارآزمایی بالینی که شامل ۵۶۸ شرکت کننده بودند مورد بررسی قرار گرفت که این افراد به صورت تصادفی با داروهایی مشتمل بر ایتراکونازول موضعی ۱ درصد درمقایسه با ایتراکونازول خوراکی، وریکونازول ۱ درصد درمقایسه با ناتامایسین ۵ درصد) بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. سرانجام بر اساس این مرور مقالات، هیچ شواهدی مبنی بر این که یک داروی یا داروهای ترکیبی خاص برای درمان کراتیت قارچی موثرتر باشند پیشنهاد نگردید(۷۳).

1. Polymerase chain Reaction

2. Glaucoma

کراتیت قارچی بر اساس روش‌های جراحی و دارویی مدیریت و اداره می‌شود. درمان دارویی مشتمل بر استفاده از داروهای غیر اختصاصی و استفاده از داروهای اختصاصی ضد قارچی می باشد.

سیکلوپلژیک (Cycloplegics) یکی از داروهای غیر اختصاصی برای تسکین و کاهش التهاب عنبیه ناشی از کراتیت قارچی می‌باشد، هم چنین داروهای ضد باکتریایی وسیع‌الطیف برای مقابله با عفونت‌های باکتریایی ثانویه همراه ممکن است استفاده شود.

تست حساسیت داروی ضد قارچی در شرایط in vitro:

تعیین الگوی حساسیت دارویی عوامل قارچی جدا شده از کراتیت قارچی به داروهای ضد قارچی مختلف با روش‌های agar dilution (۷۵) و broth dilution(۷۶) ممکن است در درمان اختصاصی ضد قارچی کمک کننده باشند ولی به دلیل متغیر بودن این آزمایشات اکثر آزمایشگاه ها این روش ها و روش‌هایی نظیر آنها را به صورت روتین انجام نمی دهند. نتایج به دست آمده از روش agar dilution برای تست حساسیت دارویی به‌طور صحیحی پاسخ‌های کلنیکی را در ۴۳ درصد از موارد بالینی کراتیت آسپرژیلوسی و در۳۷ درصد ازموارد کراتیت فوزاریومی پیش‌بینی نمود(۷۴) در این مطالعه برای درمان بیماران از ایتراکونازول خوراکی استفاده شد.

در مطالعات زیادی که اخیرا صورت گرفته حداقل غلظت مهاری (MIC) ناتامایسین و وریکونازول برای عوامل قارچی جداشده از کراتیت تعیین گردید و نشان داده شدMIC بالاتر به صورت معنی‌داری با افزایش احتمال نفوذپذیری همراه است. با این وجود ارتباط معنی‌داری بین MIC و افزایش قدرت بینایی پس از سه هفته و یا سه ماه و یا بین MIC و اندازه زخم پس از سه هفته و یا سه ماه وجود نداشت(۷۵).

تست حساسیت دارویی ضد قارچی در شرایط in vitro شاید کاربرد مناسبی جهت کراتیت قارچی موارد انسانی نداشته باشد ولی به طور وسیعی برای نشان دادن فعالیت ترکیبات ضد قارچی در مقابله با عوامل قارچی جدا شده از چشم کاربرد دارد.

درمان دارویی

جهت درمان موثر کراتیت قارچی ،داروها باید برای چشم غیرتحریک کننده و غیر سمی باشند و باید به خوبی در دیواره چشم نفوذ کنند و بالاترین فعالیت ضد قارچی را حد اقل در مقابله با یکی از عوامل پاتوژن مسبب کراتیت قارچی را داشته باشد.

داروهای ضد قارچی موثر در درمان کراتیت قارچی شامل (۷۶-۸۲،۴۳) :

- دارو های موضعی شامل ناتامایسین ۵ درصد، اکونازول ۱ درصد، آمفوتریسین B (۱۵.۰-۳.۰ درصد) فلوسیتوزین(۱ درصد) کلوتریمازول ۱ درصد، میکونازول ۱، کتوکونازول(۱ تا ۲ درصد)، ایتراکونازول (۱ درصد) فلوکونازول ۱ درصد، وریکونازول ۱-۲ درصد و کسپوفونژین ۰/۵ درصد.
- محلول زیر ملتحمه‌ای (Subconjunctival) میکونازول (۱۰ میلی‌گرم در ۰/۵ میلی‌لیتر) و فلوکونازول (۱-۰/۵ میلی لیتر از محلول ۲ درصد)
- آمفوتریسین B و میکونازول داخل رگی (۱۲۰۰—۶۰۰ میلی‌گرم در روز)
- کتوکونازول خوراکی (۶۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم در روز)، ایتراکونازول خوراکی (۱۰۰-۲۰۰ میلی‌گرم در روز)، فلوکونازول خوراکی (۲۰۰-۵۰ میلی‌گرم در روز) و وریکونازول (۴۰۰ میلی‌گرم در روز)
- تزریق داخل استرومایی (Intrastromal injection) محلول وریکونازول و آمفوتریسین B (۵ میلی‌گرم در هر ۰/۱ میلی لیتر)
- تجویز داخل اتاقک (قدامی یا خلفی) (intracameral) وریکونازول (۵۰ میکروگرم در هر ۰/۱ میلی لیتر)
- آمفوتریسین B، فلوکونازول، وریکونازول به صورت داخل زجاجیه (Intravitreal)

از آن‌جایی که تمام داروهای ضد قارچی در دسترس تنها مهارکننده رشد قارچ‌ها می‌باشند و مکانیزم دفاعی میزبان برای از بین بردن ارگانیسم ضروری است لذا درمان معمولا می بایست طولانی انجام پذیرد.

داروهای ضد قارچی که برای درمان کراتیت قارچی انتخاب می شوند باید به راحتی در دسترس بیمار باشند. درمان کراتیت می تواند بر اساس یافته‌های آزمایش مستقیم میکروسکوپی به تنهایی و حتی زمانیکه با ارزیابی‌های بالینی منطبق یا مغایر باشد، شروع شود. در غیر این صورت درمان باید تا زمانی که نتایج کشت آماده گردد به تعویق انداخته شود. ناتامایسین موضعی (۵ درصد) معمولا داروی انتخابی خط مقدم درمان برای درمان کراتومایکوزیس سطحی در هر حال (چه در آزمایش مستقیم میکروسکوپی هایفای واجد تیغه میانی و یا سلول‌های مخمری مشاهده شده باشد) می‌باشد. برای درمان عفونت‌های عمقی قرنیه علاوه بر این دارو می توان از سایر داروهای ضد قارچی نظیر آمفوتریسین B، کتوکونازول و ایتراکونازول استفاده گردد. انتخاب داروهای ضدقارچی برای درمان ابتدایی بیماری می‌تواند بسته به مشاهده هیفه‌های قارچ رشته‌ای و یا سلول‌های مخمری در آزمایش مستقیم میکروسکوپی صورت گیرد:

اگر هیفه‌های قارچ به طور قطع در آزمایش مستقیم میکروسکوپی مشاهده شدند، ناتامایسین ۵ درصد موضعی به عنوان داروی انتخابی و آمفوتریسین B ۰/۱۵ درصد و یا داروی اخیرا وارد بازار شده وریکونازول ۱ درصد به عنوان داروهای آلترناتیو مورد استفاده قرار می‌گیرند(۸۲،۸۱).

اگر عوامل مخمری و هیفه های کاذب در آزمایش مستقیم میکروسکوپی مشاهده شدند، آمفوتریسین B ۰/۱۵ درصد موضعی، فلوکونازول ۱ درصد و یا وریکونازول ۱ درصد داروهای پیشنهادی می باشند.

زمانی‌که قارچ مسبب از محیط کشت جداسازی و گونه آن مورد شناسایی قرار گرفت ممکن است رژیم دارویی بر اساس آن اصلاح گردد. در اکثر مقالات مورد بررسی سیتماتیک انتخاب داروی ضد قارچی پس از شناسایی قارچ مسبب، بر اساس تجربیات شخصی و یا نتایج تست حساسیت دارویی در شرایط In vitro صورت گرفته است. جهت انتخاب داروی ضد قارچی محقق به سمت بازنگری در مقالات منتشر شده در زمینه درمان کراتیت‌های قارچی ناشی از قارچ‌های رشته‌ای، فائوهایفومایست و شبه مخمری سوق پیدا می‌کند(۴۳).

به برخی از مشاهدات کلیدی کمک کننده به انتخاب دارو به شرح زیر اشاره شده است(۸۳):

- در بیش از ۷۰ درصد بیماران مبتلا به کراتیت قارچی سطحی ناشی از فوزاریوم سولانی و سایر گونه‌های فوزاریوم، به درمان دارویی به تنهایی پاسخ می‌دهد، جندین داروی ضد قارچی موثر برای درمان وجود دارد ولی با تجویز ناتامایسین به تنهایی دیگر نیازی به مداخله جراحی نیست. معذالک در تقریبا ۷ درصد بیماران مبتلا به کراتیت قارچی عمقی ناشی از فوزاریوم که به درمان های دارویی به تنهایی (بویژه با ناتامایسین موضعی) پاسخ ندادند نوعی از مداخله جراحی ضرورت می‌یابد.
- در بیش از ۸۰ درصد بیماران مبتلا به کراتیت که مسبب آن آسپرژیلوس فلاووس، آسپرژیلوس فومیگاتوس و سایر گونه‌های آسپرژیلوس هستند به درمان دارویی با داروهای ضد قارچی سیستمیک و موضعی متنوع پاسخ می‌دهند با این وجود در تقریبا ۶۰ درصد بیماران که دچار زخم‌های عمیق قرنیه هستند به درمان دارویی به تنهایی پاسخ ندادند (خصوصا اگر ناتامایسین موضعی استفاده نشده باشد) مداخله جراحی ضرورت می‌یابد.
- درمان کراتیت قارچی ناشی از گونه‌های کاندیدا عموما پیش آگهی خوبی دارند خصوصا زمانی که از آمفوتریسین B ۰/۱۵ درصدموضعی به تنهایی و یا در ترکیب با آزول‌های سیستمیک استفاده شود و وقوع زخم های عمقی قرنیه کمتر اتفاق می‌افتد(۸۳).

• درمان دارویی به تنهایی در اکثر بیماران مبتلا به کراتیت ناشی از گونه‌های کورووولاریا خصوصا زمانی‌که از ناتامایسین استفاده شود رضایتبخش است. معذالک در موارد زخم‌های عمقی مداخله جراحی ضرورت می‌یابد. به نظر می‌رسد کراتیت ناشی از فائوهایفومیست (قارچ‌های سیاه) غیر گونه‌های کورووولاریا به درمان ابتدایی با ناتامایسین موضعی، کتوکونازول موضعی و خوراکی، میکونازول موضعی و خوراکی و آمفوتریسین B موضعی به تنهایی و یا ایتراکونازول خوراکی به تنهایی پاسخ می‌دهند. اگر چه درمان کراتیت ناشی از *Lasiodiplodia theoabromae* اغلب مشکل می‌باشد(۸۳).

• به نظر می رسد میکونازول نقش مهمی در درمان کراتیت ناشی از *Scedosporium apiospermum* داشته باشد و ارزیابی مقایسه تاثیر نسبی این دارو با ناتامایسین مشکل می‌باشد.

اغلب متخصصین در درمان موضعی، تجویز دارو چندین بار در روز (ساعت به ساعت) و برای چندین روز و سپس کاهش تدریجی دوز را توصیه می‌کنند(۸۳).

وریکونازول نسل جدیدی از داروهای ضد قارچی آزولی است که تنها با فرمولاسیون سیستمیک عرضه می‌گردد و دارای فعالیت وسیع الطیفی است و این دارو نفوذپذیری بالایی در داخل چشم دارد. گزارشاتی مبنی بر موثر و مفید بودن آن در درمان کراتیت قارچی وجود دارد. در سال ۲۰۰۸، طی مروری که بر روی نتایج بیش از ۴۰ گزارشات موردی درمان شده با وریکونازول انجام شده، وریکونازول را به عنوان دارویی با تاثیر بسیار خوب بدون هیچ عارضه برای درمان طیف وسیعی از قارچ‌های پاتوژن پیشنهاد گردید(۸۴). در سال ۲۰۱۰ نویسندگان در سایر مقالات مروری متذکر شدند که وریکونازول موضعی (که معمولا از با استفاده از فرم سیستمیک با غلظت ۱ درصد تهیه می‌شود) دارای پایداری خوبی بوده و به خوبی توسط چشم تحمل می‌گردد. اگرچه آنها بر این باور بودند که برای توصیه قطعی به مطالعات اضافی‌تری نیاز است تا تاثیر دارو در به عنوان خط اول درمان و تنها درمان، آماده‌سازی با غلظت‌های بالاتر و تعیین دوز بهینه دارو جهت درمان کراتیت قارچی تعیین گردد(۸۵).

پاسخ به درمان دارویی ضد قارچی کراتیت قارچی معمولا کند و طی یک دوره درمانی چندین هفته‌ای می‌باشد. علائم بالینی بهبود زخم قارچی قرنیه شامل کاهش درد و کاهش اندازه زخم و از بین رفتن ضایعات اقماری، گرد شدن حاشیه پر مانند زخم و ایجاد توده‌های هایپرپلاستیک یا لایه‌های فیبروزی در ناحیه زخم قارچی در حال ترمیم می‌باشد(۸۷-۸۶). علائم مسمومیت ناشی از داروهای ضد قارچی موضعی نیز باید مورد توجه قرار گیرد. منفی شدن آزمایش مستقیم تراشه‌های قرنیه در حین درمان همیشه نمی‌تواند نشان دهنده ریشه‌کن شدن کامل عفونت قارچی شده باشد زیرا ممکن است جایگاه عفونت عمقی تر باشد از اینرو درمان حداقل باید به مدت ۶ هفته ادامه یابد.

اگرچه ناتامایسین به صورت گسترده‌ای در خط اول درمان کراتیت ناشی از قارچ‌های رشته‌ای به کار می‌رود، شکست درمانی اولیه در ۳۱/۳ درصد موارد در مطالعه‌ای که بر روی ۱۱۵ بیمار صورت گرفته است گزارش شده است(۸۸) زخم با اندازه بزرگ، چرک درون چشم و آسپرژیلوس به عنوان ارگانیسم مسبب به عنوان پیشگویی‌کننده از عاقبت بد درمان با ناتامایسین بوده است. در مطالعه مقایسه ای بین وریکونازول موضعی با ناتامایسین موضعی به عنوان درمان اولیه در کراتیت قارچی، میزان سوراخ شدن قرنیه به ترتیب ۱۶/۶ و ۱۵ درصد در مورد وریکونازول و ناتامایسین می‌باشد(۸۹). در این مطالعه تفاوت معنی‌داری را در قدرت بینایی و اندازه زخم در بین بیمارانی که با وریکونازول و یا ناتامایسین درمان شده بودند نیافتند. اخیر مطالعه ای با هدف تجزیه و تحلیل پیش‌گویی کننده‌های عاقبت کراتیت قارچی انجام شد. سن بالا و

اندازه ارتشاح بزرگتر زمان طولانی‌تری برای بازسازی سلول‌های اپیتلیال و قدرت بینایی ۳ ماهه بدتری را پیشگویی می‌کند(۹۰). علاوه بر این زخم‌هایی با اندازه بزرگ صدمه اپیتلیال یک پیشگویی کننده معنی‌دار برای سوراخ شدن قرنیه می‌باشند.

جدول شماره ۵ اشکال دارویی و مزایا و ویژگی‌های داروهای ضدقارچی مورداستفاده در درمان کراتیت قارچی و عوارض احتمالی آن را مورد مقایسه قرار داده است.

جدول شماره ۵: اشکال دارویی و مزایا و ویژگی های داروهای ضدقارچی مورد استفاده در درمان کراتیت قارچی و عوارض احتمالی

دارو ها	اشکال دارویی و مزایا و ویژگی های آن	معایب
ناتامایسین (پیماریسین)	۱. آنتی بیوتیک موضعی، سوسپانسیون ۵٪ چشمی، در برخی از کشورها از آن به منزله درمان خط اول برای کراتیت قارچی استفاده می شود. ۲. برای چشم قابل تحمل، ماندگار است و می تواند توسط حرارت استریل شود ۳. کاربرد موضعی آن در قرنیه تسبتا به میزان بالایی موفقیت آمیز گزارش شده است.	۱. در بسیاری از مناطق به صورت تجاری در دسترس نیست ۲. تنها زمانی که موضعی مصرف شود موثر است ۳. وقتی که کراتیت با ضایعات عمیق همراه است، ممکن است ناتامایسین موثر نباشد ۴. تنها ۲٪ از کل دارو در بافت قرنیه جذب می شود.
آمفوتریسین B	۱. اثر خوبی در روی گونه های آسپرژیلوس و گونه های کاندیدا در آزمایشگاه دارد، بروز جهش ژنی در برابر آن نادر است. ۲. می توان در محلولهای موضعی(٪ ۰/۱۵ -۰/۳) تهیه و به طرق زیر تجویز کرد: tracameral (7.5–30 μg/0.1 mL), travenous (0.5–1 mg/kg BW/day) intravitreal (1–5 μg/0.1 mL) ۳. با کاربرد موضعی به عمق استرومای قرنیه نفوذ کرده و اثر مناسب به روی قارچهای حساس دارد	۱. تجویز داخل وریدی آمفوتریسین Bفرم دی اکسی کولات اغلب با آسیب توبولار کلیوی همراه است. ۲. تزریق زیر ملتحمه باعث نکروز بافتی در محل تزریق می شود. ۳. مصرف موضعی با غلظت بیش از ۰/۵ mg/ml ممکن است موجب تحریک چشم شود (محلول ۱/۵-۳ mg/ml بهتر تحمل می شود . ۴. به صورت تجاری به صورت محلول های چشمی در دسترس نیست، نیاز به آماده سازی از پودر تا محلول های تزریقی دارد. ۵. در صورت تزریق وریدی نفوذ داخل چشمی ضعیفی دارد
مایکونازول	راه های تجویز برای کراتیت قارچی شامل: Topical (1%), subconjunctival(10 mg/0.5 mL), intravenous (600–1200 mg/day); تجویز موضعی و زیر ملتحمه ای عموما به خوبی تحمل می شود.	۱. در هنگام استفاده های از ترکیبات داخل وریدی گاهی مسمومیت با حاملین دارو اتفاق می افتد. ۲. غلظت دارو در قرنیه و زجاجیه خرگوش پس از تزریق داخل وریدی غیر قابل اندازه گیری است. ۳. بطور کلی در درمان عفونت های چشمی ناشی از سدوسپوریوم آپیوسپرموم استفاده می شود، اما شکست درمان های هم رخ می دهد.
کتوکونازول	۱. به صورت روتین ، به عنوان داروی خوراکی (۴۰۰–۲۰۰ میلی گرم در روز) و به صورت موضعی محلول ۲-۱٪ عفونت های قارچی چشم استفاده می شود ۲. پیامد تجویز خوراکی دارو ، جذب بالا و توزیع باقتی مناسب است و غلظت غایی ان در سرم 2–3μg/mL از دو تا سه ساعت ازتجویز ۲۰۰ mg دوز خوراکی	۱. دوز بیش از ۴۰۰ میلی گرم در روز موجب افزایش موقتی غلظت ترانس امیناز سرمی می گردد ۲. برای جذب نیاز به PH اسیدی دارد ۳. مصرف طولانی مدت با دوز بالا ممکن است ناتوانی جنسی، ژنیکوماستی و یا ریزش مو و یا باعث پاپیلوادما می گردد.هیچ محلول کتوکونازول تجاری برای استفاده در عفونت قارچی چشم وجود ندارد.
ایتراکونازول	۱. به صورت ترکیبی تری آزول dioxolane ۲. به صورت روتین ، بعنوان داروی خوراکی (۴۰۰–۲۰۰ میلی گرم در روز) و بصورت موضعی (محلول ۱٪) استفاده می شود. محلول های دهانی و داخل وریدی آن به تازگی تولید شده. هیچ گزارشی در رابطه استفاده از آنها در دسترس نیست. ۳. غلظت نهایی ان پس از تجویز یک دوز تک ۲۰۰میلی گرمی خوراکی ۰/۳ میکروگرم / میلی لیتر و غلظت آن پس از ۱۴ روز از تجویز روزانه دارو ۲۰۰میلی گرمی خوراکی به ۳/۵ میکروگرم /میلی لیتر افزایش می یابد.	۱. کپسول ۱۰۰ میلی گرم تجاری آن در دسترس است که باید با غذا مصرف شود .بنابراین تجویز در نوزادان و کودکان مشکل است ۲. در گروه های خاصی از بیماران ممکن است جذب ضعیف پس از تجویز خوراکی دیده شود. در بیماران با سابقه به بیماری کبدی بااحتیاط تجویز شد. ۳. پس از مصرف خوراکی جذب آن به آنتی اسید و آنتی گونیست های گیرنده H2 وابسته است. ممکن است با برخی داروها تداخل داشته باشد ۴. پس از دوز خوراکی در مقایسه با فلوکونازول و کتوکونازول، نفوذ کمی به بافت چشم خرگوش دارد. ۵. تزریق داخل وریدی(بیش از ۱۰ میکرو گرم) باعث نکروز موضعی شبکیه در خرگوش شده است ۶. هیچ محلول تجاری برای تجویز موضعی و زیر ملتحمه وجود ندارد
فلوکونازول	۱. Synthetic bistriazole محلول در آب، از این رو از طریق کلیه دفع می شود. ۲۰–۱۰٪ آن با پروتئین های سرم باند می شود، نیمه عمر طولانی دارد. ۲. به طور روتین به صورت خوراکی (۱۰۰–۵۰ میلی گرم در روز)، موضعی (محلول ۲– ۰/۲٪)، و تزریق داخل وریدی مصرف می شود ۳. اثر گذاری بالا، سمیت پایین، پایداری خوب دارد ۴. به صورت تجاری به شکل خوراکی و تزریق داخل وریدی دردسترس است.	۱. ممکن است با سیزاپراید، داروهای خوراکی ضد دیابت و فنی توئین پس از مصرف خوراکی تداخل کند. ۲. اثرات کمتری در برابر کاندیدا گلابراتا و کاندیدا کروزئی نسبت به کاندیدا آلبیکنس دارد. ۳. ممکن است در درمان کراتیت های ناشی از قارچ های رشته ای موثر نباشد.
وریکونازول	۱. فعالیت قوی در برابر طیف گسترده ای از مخمرها و کپک ۲. به صورتهای دوز خوراکی (۲۰۰ میلی گرم دوبار در روز)، به صورت موضعی(۱٪)، داخل وریدی و داخل زجاجیه (۱۰۰ میکروگرم در ۰/۱ میلی لیتر) توصیه می شود ۳. به دنبال مصرف خوراکی آن سطح پلاسمایی ۵۳٪ و ۳۸٪جذب زجاجیه می شود ۴. درمان کراتیت آن موفقیت آمیز بوده است	۱. تک درمانی با وریکونازول ممکن است گاهی اوقات موثر نباشد، بنابراین caspofungin نیز ممکن است به آن اضافه شود.

درمان جراحی:

در برخی موارد کراتیت‌های قارچی درمان دارویی مناسب واقع نمی شود، مداخله جراحی ضرورت پیدا می‌کند. روش‌های جراحی که ممکن است مورد استفاده قرار بگیرند، عبارتند از:

۱- دبریمان (debridement): در این روش ابتدا ناحیه تمرکز ارگانیسم قارچی برداشته شده و سپس درمان ضد قارچی موضعی صورت می‌گیرد، این روش یکی از روش‌های موثر است.

۲- کراتکتومی سطحی (superficial keratectomy): در حقیقت یک بیوبسی از قرنیه است. در مواردی که ضایعه به لایه‌های عمقی گسترش یافته باشد، روش درمانی موثری می‌باشد. گاها در ضایعات محدود می‌توان کل ضایعه را برداشت و مدت و هزینه درمان را کاهش داد.

۳- فلپ ملتحمه(conjunctival flap): تقریبا در درمان تمام عفونت های قرنیه از آن استفاده می‌کنند. البته ابتدا با دبریدمان تا حدامکان نسوج آلوده را از سطح قرنیه جدا می‌کنند که علاوه بر درمان سریع‌تر، امکان چسبیدن ملتحمه به قرنیه نیز فراهم گردد.

۴- پیوند قرنیه: یکی دیگر از روش‌های درمانی است. البته محدودیت‌هایی نیز از جمله سن بیمار، امکان فراهم کردن قرنیه، امکان گسترش ضایعه، ... در این روش وجود دارد(۲۰).

در پایان می توان نتیجه گرفت که کراتیت در سراسر جهان به عنوان یک عامل مهم در از دست دادن بینایی به شمار می‌رود و متاسفانه آمار رشد روزافزونی از ابتلا به آن را هر روزه منتشر می کنند. بزرگترین معضل این بیماری عدم تشخیص صحیح و درمان مناسب آن می‌باشد که عواقب جبران ناپذیری را به همراه دارد، به خصوص به دلیل درگیری افراد بیش‌تر در سنین جوانی این مشکل عظیم تر است.

به‌طور خلاصه شیوع کراتیت قارچی در کشورهای در حال توسعه بیش‌تر از کشورهای توسعه یافته است و هم‌چنین آب و هوای گرمسیری و مرطوب نیز از عوامل مهم در میزان شیوع بیماری می‌باشد. تروما همچنان به عنوان مهمترین عامل ابتلا به کراتیت به خصوص در میان کشاورزان می‌باشد، که در این رابطه گزارشات بیشتری در رابطه با ابتلا به قارچ های رشته ای دیده می شود. در کشورهای توسعه یافته استفاده از لنز و هم چنین جراحی های انجام شده بروی چشم در درجه اول اهمیت قرار دارند، و ابتلا با قارچ‌های شبه مخمری شبیه کاندیدا بیش‌تر شایع است. با توجه به شیوع روز افزون کراتیت قارچی در ایران، افزایش آگاهی پزشکان در خصوص اپیدمیولوژی و عوامل مسبب و خطر، علایم بالینی و تشخیص افتراقی آن متکی بر روش‌های تشخیصی دقیق و صحیح آزمایشگاهی و اتخاذ درمان مناسب امری ضروری به نظر می رسد. در این راستا آموزش پرسنل شاغل در آزمایشگاهای تشخیص طبی و تجهیز و راه اندازی روش‌های تشخیصی دقیق حداقل در مراکز تخصصی چشم پزشکی بسیار کمک‌کننده می‌باشد.

References

1. Jacqueline KNg, Fraunfelder FW, Winthrop KL. Review and update on the epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of fungal keratitis. Curr Fungal Infect Rep 2013; 7(4): 293-300.
2. Mohd-Tahir F, Norhayati A, Siti-Raihan I, Ibrahim M. A 5-year retrospective review of fungal keratitis at Hospital Universiti Sains Malaysia. Interdiscip Perspect Infect Dis 2012; 851563.
3. Thomas PA, Kaliamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. Clin Microbiol Infect 2013; 19(3): 210-220.

4. Arffa RC. Grayson's Disease of cornea. 3rd ed. Michigan: Mosby; 1991.
5. Foster CS. Fungal Keratitis. Infect Dis Clin North Am 1992; 6(4):851-857.
6. Anatomy of the eye. Avaiable at: http://www.nei.nih.gov/health/eyediagram/index.asp. Accessed January 3, 2013.
7. Collier L, Balows A, Sussman M. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9th ed. Vol 4, London: Medical Mycology, Hodder Arnold, Headline group; 1998. p. 533-543.
8. Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye hospital, Philadelphia, Pennsylvania. Cornea 2000; 19(3): 307-312.
9. Alexandrakis G, Jalali S, Gloor P. Diagnosis of Fusarium keratitis in an animal model using the polymerase chain reaction. Br J Ophthalmol 1998; 82(3): 306-311.
10. Vemuganti GK, Garg P, Gopinathan U, Naduvilath TJ, John RK, Buddi R, et al. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis. Ophthalmology 2002; 109(8): 1538-1546.
11. Insan NG, Mane V, Chaudhary BL, Danu MS, Yadav A, Srivastava V. A review of fungal keratitis: etiology and laboratory diagnosis. Int J Curr Microbiol App Sci 2013; 2(6): 307-314.
12. Sun XG, Zhang Y, Li R, Wang ZQ, Luo SY, Jin XY, Zhang WH. Etiological analysis on ocular fungal infection in the period of 1989-2000. Chin Med J [Engl] 2004; 117(4): 598-600.
13. Kumari N, Xess A, Shahi SK. A study of keratomycosis: Our experience. Indian J Pathol Microbiol 2002; 45(3): 299-302.
14. Panda A, Sharma N, Das G, Kumar N, Satpathy G. Mycotic keratitis in children: epidemiologic and microbiologic evaluation. Cornea 1997; 16(3): 295-299.
15. Gugnani HC, Gupta S, Talwar RS. Role of opportunistic fungi in ocular infections in Nigeria. Mycopathol 1978; 65(1-3): 155-166.
16. Gopinathan U, Gary P, Fernandes M, Sharma S, Athmanathan S, Rao GN. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: A 10-year review at a referral eye care center in South India. Cornea 2002; 21(6): 555-559.
17. Vismer HF, Marasas WF, Rheeder JP, Joubert JJ. Fusarium dimerum as a cause of human eye infections. Med Mycol 2002; 40(4): 399-406.
18. Dunlop AA, Wright ED, Howlader SA, Nazrul I, Husain R, Mc Clellan K, et al. Suppurative corneal ulceration in Bangladesh. Aust N Z J Ophthalmol 1994; 22(2): 105-110.
19. Movahed Mohammadi M. Survey on eye fungal infection in Tehran hospitals and environmental fungal contaminatio of operating room. MSc Thesis. Tehran Uni Med Sci, Sch of Pub Health, Tehran, Iran. 1990 (Persian).
20. Romero- Rangel T. Fungal eratitis,diagnosis and management. 2012; Available from: www. uveitis. org/ docs/ dm/fungal_keratitis. Accessed May 2 2013.
21. Mirshafiee A. Study on fungal keratitis. [MSc Thesis]. Tarbiat Modaress Uni, Fac Med Sci, Tehran, Iran 1986. (Persian)
22. Varshokar K. Survey on fungal flora of conjectival sac and keratomycosis in Tehran hospitals. [MSc Thesis]. Tehran Uni Med Sci, Sch of Pub Health, Tehran, Iran. 1991. (Persian)
23. Javadi MA, Hemati R, Mohammadi MM, Farsi A, Karimian F, Einolahi B, et al. Causes of fungal keratitis and its management: review

of 23 cases from Labbafinejad Medical Center (LMC). Bina 1996; 2: 38-54.
24. Behboodi H, Mohammadi MJ, Forghanparast K. Epidemiology of infectious keratitis inpatients of Tootoonkaran Hospital, Rasht (1997-1998). Bina 2001; 7(1): 3-9 (Persian).
25. Mirshahi A, Ojaghi H, Aghashahi D, Jabbarvand M. Fungal keratitis in patients at Farabi Hospital, Tehran (1998-1999). Bina 1999; 5(2): 135-143 (Persian).
26. Shokohi T. Mycotic Keratitis [case report]. J Med Facul. Guilan Uni Med Sci 1999; 13(1): 61-66.
27. Madani S, Geramishoar M. First case of fungal keratitis due to Engyodontium album in Iran. Iranian J Ophthalmol 1999 11(1): 64-67.
28. Berenji F, Elahi SR, Fata AM. Fungal keratitis in patient referred to Imam Reza Hospital Lab, Mashhad 1982-2001. Med J Mashhad Univ Med Sci 2003; 45(78): 49-54.
29. Fata AM, Derakhshan A, Kouhian H. First reports of mycotic keratitis due to *Fusarium* in Khorasan Province and successful penetrating keratoplasty. Med J Mashhad Univ Med Sci 2001; 44(71): 125-129.
30. Rahimi F, Hashemian MN, Rajabi MT. Aspergillus fumigatus keratitis after laser in situ keratomileusis: a case report and review of post-LASIK fungal keratitis. Eye 2007; 21: 843-845.
31. Mirshahi A, Ojaghi H, Geramishoar M, Madani S. First case of corneal phaeohyphomycosis due to Bipolaris and Phialophora in Iran. Tehran Uni Med J 2001; 78-84.
32. Shokohi T, Nowroozpoor-Dailami K, Moaddel-Haghighi T. Fungal keratitis in patients with corneal ulcer in Sari, Northern Iran. Arch Iran Med 2006; 9(3): 222-227.
33. Jabbarvand M, Hashemian MR, Abedinifar Z, Amini A. Nattrassia mangiferae keratitis after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 2004; 30(1): 268-272.
34. Kanavi MR, Javadi MA, Yazdani S, Mirdehghanm S. Sensitivity and specificity of confocal scan in the diagnosis of infectious keratitis. Cornea 2007; 26(7): 782-786.
35. Fata S, Darakhshan A, Bolourian AA, Sedaghat MR, Khakshour H, Afzalaghaee M, et al. Mycotic Keratitis, A study of etiologic agent, predisposing factors and the result of treatment among 44 patients. Med J Mashhad Uni Med Sci 2010; 53(1): 16-25.
36. Badiee P, Nejabat M, Alborzi A, Keshavarz F, Shakiba E. Comparative study of Gram stain, potassium hydroxide smear, culture and nested PCR in the diagnosis of fungal keratitis. Ophthalmic Res 2010; 44(4): 251-256.
37. Badiee P, Alborzi A, Nejabat M. Detection of Aspergillus keratitis in ocular infections by culture and molecular method. Int Ophthalmol 2011; 31(4): 291-296.
38. Sedaghat MR, Hosseinpoor SS. Candida albicans interface infection after deep anterior lamellar keratoplasty. Indian J Ophthalmol 2012; 60(4): 328-330.
39. Jafarinasab MR, Feizi S, Yazdizadeh F, Rezaei Kanavi M, Moein HR. Aspergillus flavus keratitis after deep anterior lamellar keratoplasty. J Ophthalmic Vis Res 2012; 7(2): 167-171.
40. Amirinia F. Comparative study of conventional laboratory diagnostic tools and semi-nested PCR in diagnosis of fungal keratitis among patients with corneal ulcer referred to ophthalmology clinic of Boo Ali Sina (Sari), Labafinejad and Farabi (Tehran)

Hospitals (2012). [MSc Thesis]. Mazandaran Uni Med Sci, Sch of Medicine, Sari, Iran; 2014 (Persian).

41. Ferrer C, Alió JL. Evaluation of molecular diagnosis in fungal keratitis. Ten years of experience. J Ophthalmic Inflamm Infect 2011; 1(1): 15-22.
42. Ansari Z, Miller D, Galor A. Current thoughts in fungal keratitis: diagnosis and treatment. Curr Fungal Infect Rep 2013; 7(3): 209-218.
43. Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. Clin Microbiol Rev 2003; 16(4): 730-797.
44. Garg P, Gopinathan U, Choudhary K, Rao GN. Keratomycosis: Clinical and microbiologic experience with dematiaceous fungi. Ophthalmolgy 2000; 107(3): 574-580.
45. Rosa RH, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida. Ophthalmol 1994; 101(6): 1005-1013.
46. Wong TY, Fong KS, Tan DT. Clinical and microbial spectrum of fungal keratitis in Singapore: A 5-year retrospective study. Int Ophthalmol 1997; 21(3): 127-130.
47. Eye infection. http://www.doctorfungus.org/mycoses/human/eyeinfections.php. Accessed November 2, 2012.
48. Deshpande SD, Koppikar GV. A study of mycotic keratitis in Mumbai. Indian J Pathol Microbiol 1999; 42(1): 81-87.
49. Venugopal PL, Venugopal TL, Gomathi A, Ramakrishna ES, Ilavarasi S. Mycotic keratitis in Madaras. Indian J Pathol Microbiol 1989; 32(3): 190-197.
50. Laspina F, Samudio M, Clibis D, Nta C, Farina N, Sanabria R, et al. Epidemiological characteristics of microbiological results on patients with infection corneal ulcers: A 13-year survey in Paraguay. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004; 242(3): 204-209.
51. Vismer HF, Marasas WF, Rheeder JP, Joubert JJ. Fusarium dimerum as a cause of human eye infections. Med Mycol 2002; 40(4): 399-406.
52. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasu S, Meenakshi R, Palaniappan R. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis. A three-year study. Indian J Ophthalmol 2003; 51(4):315-321.
53. Ormerod LD, Hertzmark E, Gomez DS, Stabiner RG, Schanzlin DJ, Smith RE. Epidemiology of microbial keratitis in southern California: a multivariate analysis. Ophthalmol 1987; 94(10): 1322-1333.
54. Höflin-Lima AL, Roizenblatt R. Therapeutic contact lens-related bilateral fungal keratitis. CLAO J 2002; 28(3):149-150.
55. Gopinathan U, Garg P, Fernandes M, Sharma S, Athmanathan S, Rao GN. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. Cornea 2002; 21(6): 555-559.
56. Periman LM, Harrison DA, Kim J. Fungal keratitis after photorefractive keratectomy: delayed diagnosis and treatment in a co-managed setting. J Refract Surg 2003; 19(3): 364-366.
57. Labiris G, Troeber L, Gatzioufas Z, Stavridis E, Seitz B. Bilateral Fusarium oxysporum keratitis after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 2012; 38(11): 2040-2044.
58. Chang HY, Chodosh J. Diagnostic and therapeutic considerations in fungal keratitis. Int Ophthalmol Clin 2011; 51(4): 33-42.
59. Florakis GJ, Moazami G, Schubert H, Koester CJ, Auran JD. Scanning slit confocal

microscopy of fungal keratitis. Arch Ophthalmol 1997; 115(11): 1461-1463.
60. Evans EGV, Richardson MD. Medical mycology. A practical approach. Oxford University Press; 1989.
61. Thomas PA. Fungal infection of the cornea. Eye 2003; 17(8): 852-862.
62. Nag DR, Chatterjee S, Chatterjee S, Khan M. Role of potassium hydroxide mount in rapid diagnosis of fungal corneal ulcers. J Indian Med Assoc 2002; 100(1): 18-20.
63. Baharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasus S, Meenakshi R, Palaniappan R. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis .A three-year study. Indian J Ophthalmol 2003; 51(4): 315-321.
64. Lohmann CP, Winkler von Mohrenfels C, Gabler B, Reischl U, Kochanowski B. Polymerase chain reaction (PCR) for microbiological diagnosis in refractory infectious keratitis: a clinical study in 16 patients. Klin Monbl Augenheilkd 2000; 217(1): 37-42.
65. Gaudio PA, Gopinathan U, Sangwan V, Hughes TE. Polymerase chain reaction based detection of fungi in infected corneas. Br J Ophthalmol 2002; 86(7): 755-760.
66. White TJ, Bruns T, Lee S, Taylor J. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. PCR protocols. A guide to methods and applications. Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ. New York: Academic Press; 1990. p. 315-322.
67. Nabili M, Moazeni M, Taghizadeh Armaki M, Asgari M, Nosrati A, Shokohi T. Diagnostic Tools in Fungal Infections Since Classical to Molecular Era. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 23(104): 109-129.
68. Embong Z , Wan Hitam WH, Yean CY, Rashid NH, Kamarudin B, Abidin SK, et al. Specific detection of fungal pathogens by 18S rRNA gene PCR in microbial keratitis. BMC Ophthalmol 2008; 8: 7.
69. Legeais JM, Blanc V, Basset D, D'Hermies F, Harrabi S, Frau EE, et al. Severe keratomycosis. Diagnosis and treatment. J Fr Ophtalmol 1993; 17(10): 568-573.
70. Sharma S, Kunimoto DY, Gopinathan U, Athmanathan S, Garg P, Rao GN. Evaluation of corneal scraping smear examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis. Cornea 2002; 21(7): 643-647.
71. Takezawa Y, Shiraishi A, Noda E, Hara Y, Yamaguchi M, Uno T, *et al*. Effectiveness of in vivo confocal microscopy in detecting filamentous fungi during clinical course of fungal keratitis. Cornea 2010; 29(12): 1346-1352.
72. Soliman W, Fathalla AM, El-Sebaity DM, Al-Hussaini AK. Spectral domain anterior segment optical coherence tomography in microbial keratitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013; 251(2): 549-553.
73. FlorCruz NV, Peczon IV, Evans JR. Medical interventions for fungal keratitis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD004241.
74. Thomas PA, Abraham DJ, Kalavathy CM, Rajasekaran J. Oral itraconazole therapy for mycotic keratitis. Mycoses 1988; 31(5): 271-279.
75. Lalitha P, Prajna NV, Oldenburg CE, Srinivasan M, Krishnan T, Mascarenhas J, et al. Organism, minimum inhibitory concentration, and outcome in a fungal corneal ulcer clinical trial. Cornea 2012; 31(6): 662-667.
76. Prajna NV, Mascarenhas J, Krishnan T, Reddy PR, Prajna L, Srinivasan M.

Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. Arch Ophthalmol 2010; 128(6): 672-678.

77. Garcia-Valenzuela E, Song CD. Intracorneal injection of amphotericin B for recurrent fungal keratitis and endophthalmitis. Arch Ophthalmol 2005; 123(12): 1721-1723.
78. Yilmaz S, Maden A. Severe fungal keratitis treated with subconjunctival fluconazole. Am J Ophthalmol 2005; 140(3): 454-458.
79. Dev S, Rajaraman R, Raghavan A. Severe fungal keratitis treated with subconjunctival fluconazole. Am J Ophthalmol 2006; 141(4): 783-784.
80. Sonego-Krone S, Sanchez-Di Martino D, Ayala-Lugo R, Torres-Alvariza G, Ta CN, Barbosa L, et al. Clinical results of topical fluconazole for the treatment of filamentous fungal keratitis. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244(7): 782-787.
81. Ramakrishnan T, Constantinou M, Jhanji V, Vajpayee RB. Factors affecting treatment outcomes with voriconazole in cases with fungal keratitis. Cornea 2013; 32(4):445-449.
82. Arora R, Gupta D, Goyal J, Kaur R. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers. Clin Experiment Ophthalmol 2011; 39(5): 434-440.
83. Parmar P, Salman A, Kalavathy CM, Kaliamurthy J, Thomas PA, Jesudasan CA. Microbial keratitis at extremes of age. Cornea 2006; 25(2): 153-158.
84. Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, Sponsel WE, Graybill JR. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. Br J Ophthalmol 2008; 92(7): 871-878.
85. Al-Badriyeh D, Neoh CF, Stewart K, Kong DC. Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis. Clin Ophthalmol 2010; 4: 391-405.
86. Jones BR. Principles in the management of oculomycosis. XXXI Edward Jackson memorial lecture Am J Ophthalmol 1975; 79(5): 719-751.
87. Srinivasan M. Fungal keratitis. Curr Opin Ophthalmol 2004; 15(4): 321-327.
88. Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, Mahadevan K, Srinivasan M. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. Ophthalmol 2006; 113(6): 526-530.
89. Prajna NV, Mascarenhas J, Krishnan T, Reddy PR, Prajna L, Srinivasan M, et al. Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. Arch Ophthalmol 2010; 128(6): 672-678.
90. Prajna Prajan NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Srinivasan M, Oldenburg CE, Toutain-Kidd CM, et al. Predictors of outcome in fungal keratitis. Eye 2012; 26(9): 1226-1231.