

Curvularia lunata'ya Bağlı Gelişen Fungal Keratit: Türkiye'den İlk Olgu Raporu

Fungal Keratitis Associated with Curvularia lunata: First Case Report from Türkiye

Sedef Zeliha ÖNER¹(ID), Saniye KÜÇÜKAKIN YAKA¹(ID), Tahsin AKÇAOĞLU²(ID), Caner VURAL³(ID), Uğur YILMAZ²(ID), Çağrı ERGİN¹(ID)

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

¹ Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Denizli, Türkiye.

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli.

² Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Denizli, Türkiye.

³ Pamukkale Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

³ Pamukkale University Faculty of Science and Arts, Department of Biology, Molecular Biology Section, Denizli, Türkiye.

Makale Atfı: Öner SZ, Küçükakin Yaka S, Akçaoğlu T, Vural C, Yılmaz U, Ergin Ç. Curvularia lunata'ya bağlı gelişen fungal keratit: Türkiye'den ilk olgu raporu. Mikrobiyol Bul 2023;57(4):690-697.

ÖZ

Fungal keratitler gelişmekte olan ülkelerde körlüğün en yaygın nedenleri arasında yer alan tıbbi acil bir durumdur. Etkenin cinsi; hastanın yaşadığı coğrafik koşullara, travma maruziyetine, kontakt lens kullanımına ve mesleğine bağlı olarak değişebilmektedir. Saprofitik bir tür olan *Curvularia* spp., insanlarda nadir sistemik hastalık yapmaktaki olup bugüne kadar tanımlanmış 250 türe sahiptir. Toprakta ve bitkilerde çoğalıp sporlarıyla çevreye yayılım gösteren mantarın siyahımsı tüylü koloniler oluşturması en bilinen morfolojik özelliğidir. Esmer (dematisiyöz) mantarların üretilmelerinde zorluklar olabilir. Cinsler arasındaki benzerlik nedeniyle geleneksel yöntemler tanımlamada yetersiz kalmaktadır. Bu olgu raporunda, *C.lunata*'ya bağlı gelişen bir fungal keratit olgusu sunulmuştur. Yetmiş beş yaşında kadın hasta sağ gözde batma, ağrı, bulanık görme, şişlik şikayetiyle hastaneye başvurmuştur. Şikayetleri dört gün öncesinde bir bitkinin gözüne çarpması sonrası başlamıştır. Diyabetes mellitusa (DM) bağlı periferik nöropati öyküsü bulunan hasta, keratit ön tanısıyla yatırılmış ve hastanın korneal kazıntı örneklerinden yapılan kültürlerinde, %5 koyun kanlı agar ve patatesli dekstroz agarda üreyen patojenin aeryal hif yapısı gösteren filamentöz, siyah pigment oluşturan kolonileri laktofenol pamuk mavisıyla boyanarak mikroskopta incelenmiştir. Mikroskopik incelemede kahverengi pigmentlenme gösteren, genikulat konidyoforlar görülmüştür. Bu yapıların üzerinde biri ana eksenenden daha büyük görülen dört bölmeli makrokonidyalar gözlemlenmiştir. Mantar *Curvularia/Bipolaris* ön tanısıyla moleküler tanımlamaya alınmıştır. Moleküler tanımlama için DNA izolasyonu, ITS bölgesinin polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyonu ve Sanger dizileme gerçekleştirilmiştir. Sanger dizileme sonucunda etken %99.79'lük benzerlik oranıyla *Curvularia lunata* olarak tanımlanmıştır (NCBI-GenBank Nucleotide ID: OR365075). *C.lunata*'nın in vitro antifungal duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemiyle değerlendirilmiştir. *C.lunata*'ya karşı itrakonazol ve amfoterisin B diğer antifungallere göre daha yüksek aktivite gösterirken flukonazol en az aktivite gösteren antifungal olarak görülmüştür. Ampirik olarak başlanan oral moksifloksasin ve farklı topikal (vankomisin, seftazidim, flukanozol, gansiklovir, siklopentolat hidroklorür, hiyalüronik asit ve trehaloz) tedavilere yanıtız olan olguya intrastromal ve subkonjunktival vorikonazol enjeksiyonu uygulanmıştır. Enjeksiyon sonrası ülsere alanda incelmanın artması nedeniyle sağ

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Sedef Zeliha Öner, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye. Tel (Phone): +90 (258) 296 2467, E-posta (E-mail): soner@pau.edu.tr

penetran keratoplasti uygulanmıştır. Keratoplasti sonrası alınan kültürlerinde patojen tespit edilmemiştir. Tedavi zorluğu yaşanan keratit olgularında nadir görülen mantarlar akla getirilmelidir. Esmer mantarların neden olduğu fungal keratitler klinik olarak birbirine benzemekte ve tür tanımları yapılmadığında etkin tedavi protokolleri uygulanamamaktadır. Patojenin tanımlanması türe özgü tedaviyi de beraberinde getirecektir. Bununla beraber oluşabilecek komplikasyonlarında önlenmesine yardımcı olacaktır. Bu makalede *C.lunata*'ya bağlı gelişen bir fungal keratit olgusu sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Curvularia lunata*; fungal keratit; moleküler tanımlama.

ABSTRACT

Fungal keratitis is a medical emergency that is among the most common causes of blindness in developing countries. The type of the agent may vary depending on the geographical conditions under which the patient lives, trauma exposure, the use of contact lenses and profession. *Curvularia* spp. is a saprophytic genus that rarely causes systemic disease in humans and has 250 species identified to date. They proliferate in soil and plants and spread to the environment with their spores and the formation of blackish and fluffy colonies is its most well-known morphological feature. There may be difficulties in cultivating brown (dematiaceous) fungi. Due to the similarity between the genera, conventional methods remain inadequate for diagnosis. In this report, a case of fungal keratitis associated with *C.lunata* was presented. Seventy-five years-old female patient admitted to the hospital with the symptoms of stinging pain, blurred vision, and swelling in the right eye. Her symptoms had begun four days ago after her eye was hit by a plant. The patient who had a history of peripheral neuropathy due to diabetes mellitus (DM) was hospitalized with a preliminary diagnosis of keratitis, and in the cultures of the patient's corneal scraping samples, the filamentous, black pigment-forming colonies of the pathogen growing on 5% sheep blood agar and potato dextrose agar showing an aerial hyphal structure, were stained with lactophenol cotton blue and examined under the microscope. The microscopic examination revealed geniculate conidiophores with brown pigmentation. On top of these structures were tetralocular macroconidia, one of which appeared to be larger than the main axis. The fungus was subjected to molecular identification with the prediagnosis of *Curvularia/Bipolaris*. DNA extraction of the ITS region polymerase chain reaction amplification and Sanger sequencing were performed for molecular identification. Sanger sequencing identified the agent to be *Curvularia lunata* with a similarity rate of 99.79% (NCBI-GenBank Nucleotide ID: OR365075). In vitro antifungal susceptibility of *C.lunata* was evaluated by microdilution method. Itraconazole and amphotericin B showed higher activity against *C.lunata* compared to other antifungals while fluconazole was the least active antifungal. Intrastromal and subconjunctival voriconazole injection was applied to the patient who was unresponsive to empirically initiated oral moxifloxacin and different topical treatments (vancomycin, ceftazidime, fluconazole, ganciclovir, cyclopentolate hydrochloride, hyaluronic acid and trehalose). After injection, right penetrating keratoplasty was applied due to increased thinning of the ulcerated area. No pathogen was detected in cultures taken after keratoplasty. Rare fungi should be considered in cases of keratitis that are difficult to treat. Fungal keratitis caused by brown fungi are clinically similar to each other and effective treatment protocols cannot be implemented without a species identification. Identification of the pathogen will enable genus-specific treatment. This will also help prevent complications that may occur. This article aims to present a case of fungal keratitis associated with *C.lunata*.

Keywords: *Curvularia lunata*; fungal keratitis; molecular identification.

GİRİŞ

Fungal keratitler, korneada maya veya filamentöz mantarlar tarafından meydana gelen enfeksiyon sonucu görmeyi tehdit eden tıbbi acil bir durumdur^{1,2}. Fungal keratit insidansının yılda bir milyon olgudan fazla olduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde körlüğün en yaygın ikinci nedenidir^{3,4}. Enfeksiyonun şekli ve seyri; etkenin cinsi ve patojenitesi, hastanın yaşadığı coğrafya ve mesleki maruziyet gibi çeşitli risk faktörlerine bağlı

olarak değişmektedir^{1,3}. Esmer (dematisiyöz) mantarlar *Fusarium* ve *Aspergillus*'tan sonra filamentöz fungal keratitlerin en sık üçüncü etkenidir⁵. Tanı mikrobiyolojik olarak konular ve üretilmeleri zordur^{4,6}. Tanımlamadaki zorluk dışında, tedaviye yanıtındaki değişkenlik, antifungal duyarlılık testiyle ilgili yöntem ve veri değişkenlikleri, ilaveten tanımlanmış klinik sınır değerlerin olmaması tedavi yaklaşımlarını zorlaştırmaktadır. Ülkemizde beklenen yıllık keratit insidansı yüz binde birin altındadır ve kültüre edilebilen fungal keratitlerin oranı tüm keratitlerin %10'undan azdır⁷. Esmer mantar keratiti en yoğun Hindistan'da görülmekte olup bunlar arasında yer alan *Curvularia* en sık izole edilen etkindir^{5,6}. *Curvularia* keratiti bölgemize benzer iklime sahip Yunanistan'da da bildirilmiştir⁸.

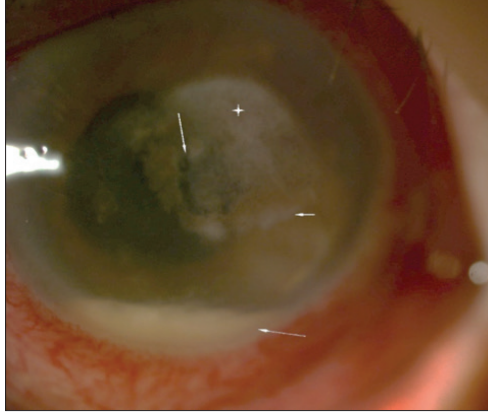
Esmer mantar olan *Curvularia* spp. saprofitik bir türdür, zoopatojenik olması ile birlikte insanlarda nadir sistemik hastalık etkenidir^{9,10}. *Curvularia* cinsinin yaklaşık 250 türü tanımlanmıştır¹¹. Toprakta ve üzerinde yetişen bitkilerde çoğalır, çeşitli etkenlerle sporları çevreye yayılır¹⁰. Hızlı üreyerek siyahımsı, tüylü koloniler oluşturması en bilinen morfolojik özelliğidir. Mikroskopik incelemede konidyoforları dik, konidyaları ise elipsoidal yapıda, melanizasyona bağlı kahverengi, çoğu zaman kavisli, üç veya dört septadan oluşmaktadır¹². Tanımlanmasında cinsler arasındaki benzerlik nedeniyle geleneksel yöntemler yeterli değildir. Mikolojik tanımlamada moleküler yöntemler, matriks aracılı lazer desorpsiyon iyonizasyon-uçuş zamanı kütle spektrometresi [matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)] ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) yöntemi kullanılabilir¹³.

Melanize mantarların neden olduğu enfeksiyonlar klinik olarak türe özgül değildir ve klinik tedavi prokolleri fungal etkene göre değişiklik göstermektedir^{5,6}. Bu nedenle doğru tür tanısı, enfeksiyonun yönetilebilmesi için çok önemlidir¹². Bu olgu raporunda, *Curvularia lunata*'ya bağlı gelişen bir fungal keratit olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

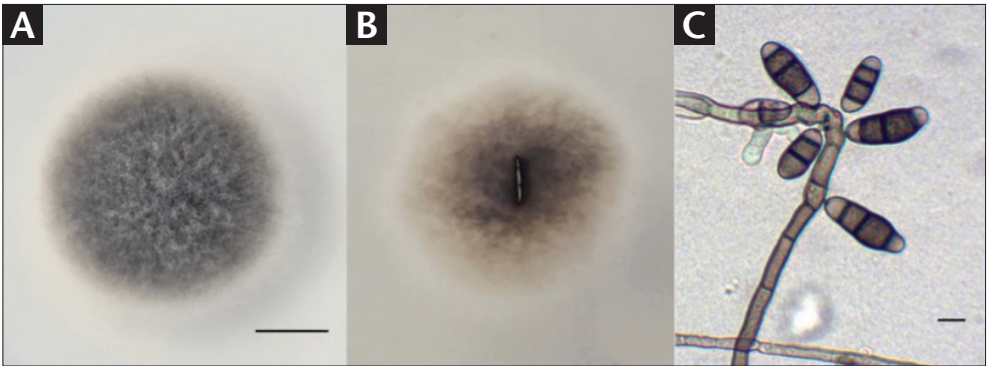
Sağ gözde batma, ağrı, bulanık görme, şişlik şikayetiyle ağustos ayında Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi göz polikliniğine başvuran 75 yaşındaki kadın hasta, şikayetlerinin dört gün önce bir bitkinin gözüne çarpmasından sonra başladığını ifade etti. Hastada diyabetes mellitus (dm) bağlı periferik nöropati mevcuttu. Hastanın kontakt lens ve seyahat öyküsü bulunmamaktaydı. Yapılan göz muayenesinde sağ kornea parasantralde keratit odağı, keratit santrali ülsere, psödofakik periorbital alan ödemli olarak tespit edildi, beraberinde hipopiyon ve pigmentasyon bulunmaktaydı (Şekil 1).

Hasta keratit ön tanısıyla hastaneye yatırıldı. Preseptal selülit açısından orbita ve paranazal sinüs bilgisayarlı tomografileri (BT) çekildi. BT sonuçları olağandı. Tedavide ampirik olarak IV moksifloksasin (400 mg; 1 x 1) ve topikal vankomisin (50 mg/mL; 24 x 1), seftazidim (100 mg/mL, 24 x 1), flukanozol (3 mg/mL; 4 x 1), gansiklovir jel (1.5 mg/g), siklopentolat hidroklorür (%1; 3 x 1), topikal hiyalüronik asit (%0.15, 6 x 1) ve trehaloz (%3; 6 x 1) başlandı. Keratit etkenini tanımlayabilmek için hastanın korneasından spa-



Şekil 1. Hastanın pupilini örten (yıldız), etrafında satelit lezyonların (kısa ok) bulunduğu, periferinde koyu renkli pigment (uzun ok) görülen santral yerleşimli keratit. Bazalda hipopiyon (noktalı ok) olduğu görülmektedir.

tula yardımıyla kazınan örnek, %5 koyun kanlı agar, eozin metilen mavisi (EMB) agar, çikolata agar ve patatesli dekstroz agar (PDA) petri besiyerlerine ekildi. %5 koyun kanlı agar, EMB, çikolata agar besiyerleri 37 °C'de 24-48 saat ve PDA besiyeri 22 °C'de yedi gün inkübasyonda bırakıldı. Kanlı ve PDA besiyerlerinde üreyen aeryal hif yapısı gösteren filamentöz, siyah pigment oluşturan koloniden serum fizyolojik ile nativ preparat hazırlanarak ışık mikroskopunda incelendi (Şekil 2). Mikroskopik incelemede kahverengi pigmentasyon gösteren, genikulat konidyoforlar ile birlikte bu yapıların üzerinde biri ana eksenden daha büyük görülen dört bölmeli makrokonidyalar gözlemlendi. Mantar *Curvularia/Bipolaris* ön tanısıyla moleküler biyolojik tanılamaya işlemlerine alındı.



Şekil 2. İzole edilen *Curvularia lunata*'nın patatesli dekstroz agar besiyerinde, 33 °C, üç gün inkübasyonda (A) üst yüzey (bar= 1 cm) ve (B) ters yüzey koyu pigmentli koloni yapısı. (C) Nativ ışık mikroskopik incelemesinde; genikulat konidyofor üzerinde 8-10 mikrometre (μm) genişliğinde (bar= 10 μm), dört bölmeyi geçmeyen, merkezi hücrenin büyük olması nedeniyle kıvrık, koyu pigmentlenme gösteren makrokonidyalar.

Fungal izolatin moleküler biyolojik olarak tanımlanabilmesi için sırasıyla; DNA izolasyonu, PCR amplifikasyonu ve PCR ürününün Sanger dizileme yöntemiyle DNA dizileme işlemleri uygulandı. DNA izolasyonu, "Quick-DNA Fungal/Bacterial Miniprep Kit (Zymo Research, ABD)" kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] amplifikasyonu için mantarların evrimsel süreçte korunmuş olan internal ara [internal transcribed spacer (ITS)] DNA bölgesine özgü; ITS1 (TCC GTA GGT GAA CCT GCG) ve ITS4 (TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC) bölgesi primer seti kullanıldı. PCR çalışmasında "EcoTaq 2x PCR Master Mix (Ecotech Biyoteknoloji, Türkiye)" kullanıldı. Üretici firmanın uygulama protokolüne bağlı kalınarak hazırlanan örnekler için PCR protokolü; başlangıç denatürasyonda 98 °C'de 30 sn olacak şekilde bir döngü, amplifikasyonda denatürasyon 94 °C'de 10 sn, bağlanma 58 °C'de 15 sn ve uzama 72 °C'de 20 sn olacak şekilde 40 döngü, son uzama ise 72 °C bir dk olacak şekilde bir döngü olarak uygulandı. PCR sonunda elde edilen PCR ürünleri, 1x TAE (Tris Asetik Asit) tamponu ile %1'lik agaroz jel hazırlanarak 150 volt güç uygulandı ve 70 dakika agaroz elektroforezi yapıldı. Elektroforez sonunda jel görüntüleme sistemi (GelLite, Cleaver Scientific, Birleşik Krallık) yardımıyla görüntüleme yapıldı. Elektroforez sonucu tahminen 600-700 bazlık bir ürün elde edildi. Elde edilen PCR ürününün DNA dizi analizi için Sanger dizileme işlemi yapıldı (BMLabosis, Ankara, Türkiye). Dizileme işlemiyle elde edilen ham DNA dizileri "DNA Dragon-DNA Sequence Contig Assembler Software (SequentiX, Almanya)" programıyla temizlendikten sonra elde edilen DNA dizisi "GenBank basic local alignment search tool" (BLAST-NCBI, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>) web sitesi kullanılarak veri tabanında kayıtlı DNA dizileri ile karşılaştırıldı ve izolat %99.79'lük benzerlik oranıyla *Curvularia lunata* olarak tanımlandı. İzolata ait NCBI gen bankasına OR365075 erişim numarası ile kaydedildi.

İzolatin antifungal duyarlılık testi Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi [Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI)] M38-A2 belgelerine göre sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle çalışıldı¹⁴. Yöntemde Al-Odani ve arkadaşları¹⁵ tarafından tanımlandığı şekilde, *C.lunata*'nın serum fizyolojik içerisinde yoğunluğu 1.4×10^5 /mL olarak ayarlandı. Antifungal çalışma aralığı, tek izolat için Chowdary ve arkadaşlarının¹² sistemik feomikoz etkenlerine ait derlemesindeki *C.lunata* izolatlarına ait antifungal sınırlarını içine alacak şekilde ayarlandı. İtrakonazol (ITR) 0.01-16 µg/mL, amfoterisin-B (AMB) 0.03-32 µg/mL, vorikonazol (VOR) 0.01-16 µg/mL, posakonazol (POS) 0.001-1 µg/mL ve flukonazol (FLU) 0.06-64 µg/mL konsantrasyon aralığında test edildi. Flukonazol steril su, diğer antifungaller ise dimetil sülfoksit ile çözüldü. Mikrotitrasyon plakları 35 °C'de 48 saat inkübasyona bırakıldı. Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) görsel okumayla değerlendirildi. CLSI M38-A2 önerisine göre esmer mantarlar için üremenin tam baskılandığı kuyucuklar MİK değeri olarak kabul edildi. MİK değerleri VOR 0.5 µg/mL, POS 0.06 µg/mL, FLU 16 µg/mL ile ITR ve AMB için 0.25 µg/mL olarak bulundu. Tedaviye yanıtız olguya topikal vorikonazol (10 mg/mL, 6 x 1) başlandı. Tedavinin altıncı gününde göz içi

basıncında artış tespit edilen hastanın tedavisine brimonidin tartarat (2 mg/mL, 2 x 1), timolol (5 mg/mL) ve brinzolamid (10 mg/mL, 2 x 1) eklendi. Hastanın tedavi yanıtı üzerine intrastromal ve subkonjunktival vorikonazol (0.5 mg/mL) enjeksiyonu uygulandı. Enjeksiyon sonrası ülsere alanın incelenmesi fazlaştı. Hastaya sağ penetran keratoplasti uygulanarak intravenöz vorikonazol başlandı. Keratoplasti sonrası alınan kültürlerinde patojen tespit edilmemesinin yanı sıra keratit ve hipopiyon görülmedi. Hasta kornea naklinden beş gün sonra topikal vorikonazol (10 mg/mL) tedavisiyle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde mantar enfeksiyonlarının sıklığı ve çeşitliliği artış göstermektedir¹⁶. Sıklıkla kornea enfeksiyonlarına yol açan mantar patojenleri arasında *Aspergillus*, *Fusarium*, *Phaeohyphomycetes*, *Paecilomyces*, *Scedosporium* ve *Candida* türleri bulunmaktadır¹⁷. Keratite neden olan nadir mantarlar arasında ise *Pythium* spp., *Alternaria* spp., *Acremonium* spp., *Cladosporium* spp., *Curvularia* spp., *Bipolaris* spp., *Microsporidia* spp., *Pseudallescheria* spp. ve *Colletotrichum* spp. bulunmaktadır¹⁸. Ülkemizden şimdiye kadar sadece *C.lunata*'nın etken olarak bildirildiği tek olgu sunumu bulunmaktadır ve etken Tenckhoff kateterinde obstrüksiyonuna neden olmuştur^{16,19}. Ulaşılabilen literatüre göre olgumuz, ülkemizden *C.lunata*'nın etken olarak bildirildiği ilk fungal keratit olgusudur.

Gözde meydana gelen yaralanmalar ve epitel defektleri, korneayı patojenlere karşı duyarlı hale getirmektedir¹⁷. Gelişmiş ülkelerde fungal keratit sıklıkla kontakt lenslerle, gelişmekte olan ülkelerde ise travmayla ilişkili bulunmuştur². Olgumuzda travma sonrası gözde organik bulaş görülmüştür. Bu olgu raporunda, patojenin mikroskopik inceleme- siyle *Curvularia* spp. olabileceği düşünülmüş ve gen dizilimi yapılmıştır. Keratite nadir neden olan mantarlar arasında yer alan *Curvularia* spp.'nin doğru tanımlanabilmesi için klinik şüphe sonrası kütle spektroskopisi, PCR, enzime bağlı immünosorbent testi ve gen dizilimi gibi testler gereklidir¹³.

Coğrafi farklılıklar fungal keratit vaka oranlarını etkilemektedir. Fungal keratit oranı ekvatora olan uzaklıkla ters orantılıdır. Avrupa ülkelerinin bazılarında mikrobiyal keratit olgularının %1'inden azını, Güney ve Güneydoğu Asya'nın bazı bölgelerinde ise %80'inden fazlasını fungal keratitler oluşturmaktadır¹. Ülkemizde son yıllarda sıcaklık rejimi ılıman ve daha sıcak koşullara değişmiştir. Sunulan olgu, Ege bölgesinde yaşamaktadır. Bu bölge Köppen sınıflamasına göre Csa (kışları ılık, yazları çok sıcak) olarak gruplanmıştır ve gözlemlenen ısınma eğilimleri yaz ve sonbahar aylarında daha yoğun hissedilmektedir^{20,21}. Benzer şekilde bölgemize yakın ve benzer coğrafya ve iklim yapısına sahip Yunanistan'dan da *C.lunata* keratiti bildirilmiştir⁸. Subtropikal ve tropikal iklimlerde filamentöz keratitler çok görülmekte ve prognozu mayalara göre daha kötü seyretmektedir⁴. Ülkemizde *C.lunata*'ya bağlı gelişen keratitin nedeninin sıcaklık artışlarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların çoğu topikal azollerle birlikte veya topikal azoller olmadan natamisin ve topikal amfoterisin B ile tedavi edilebilir. Tek başlarına özellikle itrakonazol ve vorikonazol

gibi topikal azoller de kullanılabilir. İnatçı olgularda oral azoller kullanılabilir ve keratoplasti yapılabilir¹². Natamisin içeriğine sahip topikal azol ülkemizde bulunmamaktadır. Bu olguda, topikal flukanazol başlanan hastanın tedavi yanıtı olmaması üzerine hastanın tedavisine vorikonazol eklenmiş ve ardından keratoplasti uygulanmıştır.

Sonuç olarak, tedavi zorluğu yaşanan keratit olgularında nadir görülen mantarlar akla getirilmelidir. Patojenin tanımlanması türe özgü tedaviyi de beraberinde getirecek ve oluşabilecek komplikasyonların da önlenmesine yardımcı olacaktır.

Aydınlatılmış Onam

Bu çalışma için hastadan aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hoffman JJ, Burton MJ, Leck A. Mycotic keratitis - A global threat from the filamentous fungi. J Fungi (Basel) 2021; 7(4): 273. <https://doi.org/10.3390/jof7040273>
2. Leal SM Jr, Rodino KG, Fowler WC, Gilligan PH. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: Diagnosis of ocular infections. Clin Microbiol Rev 2021; 34(3): e0007019. <https://doi.org/10.1128/CMR.00070-19>
3. Ghosh A, Kaur H, Gupta A, Singh S, Rudramurthy SM, Gupta S, et al. Emerging dematiaceous and hyaline fungi causing keratitis in a tertiary care centre from North India. Cornea 2020; 39(7): 868-76. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002295>
4. Brown L, Leck AK, Gichangi M, Burton MJ, Denning DW. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. Lancet Infect Dis 2021; 21(3): e49-e57. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30448-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30448-5)
5. Chaudhary S, Kate A, Bagga B, Mohamed A, Sharma S. Predictive factors for resolution of dematiaceous fungal keratitis. Cornea 2022; 41(6): 709-13. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002825>
6. Garg P, Gopinathan U, Choudhary K, Rao GN. Keratomycosis: Clinical and microbiologic experience with dematiaceous fungi. Ophthalmology 2000; 107(3): 574-80. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)00079-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)00079-2)
7. Hilmioğlu-Polat S, Seyedmousavi S, Ilkit M, Hedayati MT, Inci R, Tumbay E, et al. Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. Mycoses 2019; 62(1): 22-31. <https://doi.org/10.1111/myc.12842>
8. Mpakosi A, Siopi M, Vrioni G, Orfanidou M, Argyropoulou A, Christofidou M, et al. Filamentous fungal keratitis in Greece: A 16-year nationwide multicenter survey. Mycopathologia 2022; 187(5-6): 439-53. <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00666-1>
9. Chang YC, Graf E, Green AM. Invasive Curvularia infection in pediatric patients with hematologic malignancy identified by fungal sequencing. J Pediatric Infect Dis Soc 2019; 8(1): 87-91. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy092>
10. Wilhelmus KR, Jones DB. Curvularia keratitis. Trans Am Ophthalmol Soc 2001; 99: 111-30.
11. MYCOBANK Database. Fungal Databases, Nomenclature & Species Banks. Erişim adresi: <http://www.mycobank.org> (Erişim tarihi: 22.02.2023)
12. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: Diseases caused by black fungi. Clin Microbiol Infect 2014; Suppl 3: 47-75. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12515>

13. Freeman Weiss Z, Leon A, Koo S. The evolving landscape of fungal diagnostics, current and emerging microbiological approaches. *J Fungi (Basel)* 2021; 7(2): 127. <https://doi.org/10.3390/jof7020127>
14. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: Approved standard M38-A2, 2nd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, USA: 2008.
15. Al-Odaini N, Pan KS, Liao LW, Mo NF, Jiang ZW, Li TT, et al. Experimental phaeohyphomycosis of *Curvularia lunata*. *J Clin Med* 2022; 11(18): 5393. <https://doi.org/10.3390/jcm11185393>.
16. Gülmez D. Mycoses due to rare moulds in our country: A systematic review. *Mikrobiyol Bul* 2022; 56(1): 143-89. <https://doi.org/10.5578/mb.20229914>
17. Lakhundi S, Siddiqui R, Khan NA. Pathogenesis of microbial keratitis. *Microb Pathog* 2017; 104: 97-109. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.12.013>
18. Sahay P, Goel S, Nagpal R, Maharana PK, Sinha R, Agarwal T, et al. Infectious keratitis caused by rare and emerging microorganisms. *Curr Eye Res* 2020; 45(7): 761-73. <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1708407>
19. Unal A, Sipahioğlu MH, Atalay MA, Kavuncuoğlu F, Tokgoz B, Koc AN, et al. Tenckhoff catheter obstruction without peritonitis caused by *Curvularia* species. *Mycoses* 2011; 54(4): 363-4. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01869.x>
20. Türkeş M. İklim değişikliğinin fiziksel bilimsel temeli-II. Dünyada ve Türkiye’de gözlenen ve öngörülen iklim değişiklikleri ve değişkenliği. *Toplum ve Hekim* 2020; 35: 3-31
21. Öztürk MZ, Çetinkaya G, Aydın S. Köppen-Geiger iklim sınıflandırmasına göre Türkiye’nin iklim tipleri. *J Geography* 2017; 35: 17-27. <https://doi.org/10.26650/JGEOG295515>