



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Δ΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ,
Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»**

**Διευθυντής: Δημήτριος Μπούμπας
Διευθυντής (2009-2014): Γεώργιος Πετρίκκος**

**«ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΟΦΘΑΛΜΙΚΩΝ ΜΥΚΗΤΙΑΣΕΩΝ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Της Αλεξάνδρας Μπάκωση
ΙΑτρού Βιοπαθολόγου**

Αθήνα, 23/10/2022

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

- 1) Επιβλέπων: Καθηγητής (Ομότιμος) κ. Γ. Πετρίκκος
- 2) Μέλος: Καθηγητής κ. Π. Θεοδοσιάδης
- 3) Μέλος: Επ. Καθηγητής κ. Ι. Μελετιάδης

Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης:	5/07/2013
Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής:	06/02/2014
Ημερομηνία δήλωσης θέματος:	30/04/2014
Ημερομηνία κατάθεσης 1 ^{ης} Έκθεσης Προόδου:	4/02/2015
Ημερομηνία κατάθεσης 2 ^{ης} Έκθεσης Προόδου:	10/02/2016
Ημερομηνία κατάθεσης 3 ^{ης} Έκθεσης Προόδου:	25/07/2022
Ημερομηνία παρουσίασης Διατριβής:	11/01/2023

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ. ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.

ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ. ΕΠΙ ΔΗΛΕΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ. ΕΚΧΩΡΙΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ. Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ. Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ. ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ. ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ. ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

(μετάφραση)

Ορκίζομαι εις τον Απόλλωνα τον ιατρό και εις τον Ασκληπιό και εις την Υγείαν και εις την Πανάκειαν και εις όλους τους θεούς και εις όλας τας θεάς επικαλούμενος αυτούς ως μάρτυρες ότι θα τηρήσω κατά δύναμιν και κατά την κρίσιν μου αυτόν εδώ τον όρκον και αυτήν εδώ την έγγραφον συμφωνίαν. Θα θεωρώ μεν εκείνον ο οποίος με edίδαξε την τέχνην αυτήν, ίσον προς τους γονείς μου και θα τον κάμω κοινωνόν του βίου μου και θα τον βοηθώ όταν ευρίσκεται εις οικονομικήν ανάγκην. Και θα θεωρώ τους απογόνους του ως αδελφούς μου και θα τους διδάσκω την τέχνην αυτήν εάν θέλουν να την μάθουν, χωρίς αμοιβή και έγγραφον συμφωνίαν. Θα παρέχω δε συμβουλάς, ειδικά προφορικά μαθήματα και όλας τας υπολοίπους γνώσεις της ιατρικής και εις τα παιδιά μου και εις τα παιδιά τους γιους του διδασκάλου μου και εις τους μαθητάς οι οποίοι και εγγεγραμμένοι είναι και έχουν δώσει όρκον συμφώνως προς τον ιατρικόν νόμον, εις κανένα δε άλλον.

Θα χρησιμοποιώ δε την θεραπευτικήν αγωγήν προς ωφέλειαν των ασθενών κατά δύναμιν και κατά την κρίσιν μου. Θα προλαμβάνω δε βλάβην υγείας και αδικίαν. Δεν θα δώσω δε φάρμακον θανατηφόρον εις κανένα, ούτε και αν μου ζητηθεί, και ούτε θα δώσω τοιαύτην συμβουλήν. Ωσαύτως ούτε εις έγκυον γυναίκα θα δώσω εκτρωτικόν φάρμακον. Θα διατηρώ δε τον βίον μου και την τέχνην μου κατά τρόπον αγνόν και σύμφωνον προς τον θείον νόμον. Ακόμη δε δεν θα χειρουργώ ούτε και τους πάσχοντας από λιθίασιν, αλλά θα τους παραπέμψω εις άνδρας χειρουργούς, ειδικούς δια το έργον τούτον. Εις όσας δε οικίας μεταβαίνω, θα εισέρχομαι προς βοήθειαν των ασθενών, απέχων πάσης εκουσίας αδικίας και άλλης διαφθοράς, και σαρκικών πράξεων μετά γυναικών ή ανδρών ελευθέρων και δούλων. Όσα δε ιδώ ή ακούσω κατά την θεραπείαν ή κατά την επικοινωνίαν μου μετά των άλλων ανθρώπων εις την καθημερινήν μου ζωήν, τα οποία δεν πρέπει ποτέ να ανακοινωθούν εις τους άλλους, θα κρατώ μυστικά πιστεύων ότι τοιαύτα είναι απόρρητα. Εφ' όσον μεν λοιπόν τηρώ αυτόν εδώ τον όρκον και δεν τον παραβαίνω, είθε να απολαύω και της ζωής και της τέχνης, εκτιμώμενος εσαεί από όλους τους ανθρώπους. Εάν όμως παραβώ αυτόν και γίνω επίορκος, να πάθω τα αντίθετα τούτων.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	8
ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	13
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	15
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	16
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
1. Ανατομία του οφθαλμού	17
2. Μυκητικές λοιμώξεις οφθαλμού	20
2.1 Βλεφαρίτιδα	20
2.2 Λοιμώξεις δακρυϊκού συστήματος	21
2.3 Επιπεφυκίτιδα	22
2.4 Λοιμώξεις σκληρού	24
2.5 Ενδοφθαλμίτιδα	25
2.6 Λοιμώξεις κογχικής κοιλότητας	29
2.7 Κερατίτιδα	32
Βακτηριακή κερατίτιδα	32
Κερατίτιδα από ακανθαμοιβάδα	35
Ερπητική κερατίτιδα	37
Μυκητική κερατίτιδα	39
2.7.1 Επιδημιολογία μυκητικής κερατίτιδας	39
Επίπτωση	39
Αιτιολογικοί παράγοντες γενικά	41
2.7.2 Διάγνωση	42

2.7.3 Προδιαθεσικοί παράγοντες	43
2.7.4 Ανοσολογικοί μηχανισμοί	44
2.7.5 Αιτιολογικοί παράγοντες - Μύκητες	45
Υαλοϕομοµύκητες	45
<i>Fusarium</i>	45
<i>Aspergillus</i>	49
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	50
<i>Beauveria bassiana</i>	52
Φαιοϕομοµύκητες	53
<i>Alternaria</i>	54
<i>Phoma foliaceiphila</i>	56
<i>Curvularia spicifera</i>	58
2.7.6 Αντιμετώπιση	60
2.7.7 Μηχανισμοί δράσης αντιμυκητικών και μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής στα αντιμυκητικά	62
2.7.8 Συνδυαστική θεραπεία	64
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	65
3. Σκοποί της έρευνας	65
4. Υλικό και μέθοδοι	65
Συμμετέχοντα νοσοκομεία/κέντρα	65
Ασθενείς και δείγματα	65
Μοριακή ταυτοποίηση	66
Ταυτοποίηση με MALDI-TOF MS	67
Έλεγχος ευαισθησίας στα αντιμυκητικά (AST)	67
Συνδυασμός αντιμυκητικών έναντι κονιδίων και υφών <i>Fusarium</i>	68

5. Αποτελέσματα	68
Δημογραφικά δεδομένα	68
Κλινική εικόνα	69
Παράγοντες κινδύνου	69
Αιτιολογικοί παράγοντες-Μύκητες	69
Τυποποίηση με MALDI-TOF MS	72
Έλεγχος ευαισθησίας στα αντιμυκητικά	73
Αποτελέσματα συνδυασμού αντιμυκητικών	75
Θεραπεία	79
Έκβαση	79
6. Συζήτηση	80
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	85
SUMMARY	87
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	89

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Τίτλος Σπουδών: Πτυχίο Ιατρικής: Πανεπιστήμιο Ιατρικής και Φαρμακευτικής

« GR. T. ΡΟΡΑ, Ιάσιο. Ρουμανία

Ειδικότητα:

Ιατρική Βιοπαθολογία Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας – Πειραιά (Γ.Ν.Ν.Π.) «Ο Αγ. Παντελεήμων».

Εξειδίκευση:

Κλινική Μικροβιολογία (Αρ.Πρωτ.Γ5α/Γ.Π.65239/20(Υπ. Υγείας, Αθήνα 9/6/2021)

Μεταπτυχιακός Τίτλος:

Ιατρός Δημόσιας Υγείας (Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας)

Προϋπηρεσία:

21/2/2019 Διευθύντρια ΕΣΥ, Γ.Ν.Ν.Π. «Ο Αγ. Παντελεήμων».

15/4/2013 – 20/2/2019 Επιμελήτρια Α ΕΣΥ, Γ.Ν.Ν.Π. «Ο Αγ. Παντελεήμων».

18/2/2009 έως 15/4/2013 Επιμελήτρια Β ΕΣΥ, Γ.Ν.Ν.Π. «Ο Αγ. Παντελεήμων».

1/09/2008 – 18/02/2009 Επιμελήτρια Α, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, υπεύθυνη ιατρός του Ιολογικού Εργαστηρίου.

3/01/2008 – 1/09/2008 Επιμελήτρια Α, Κέντρο Υγείας Δεσκάτης Νοσοκομείου Γρεβενών.

5/10/2006 – 3/01/2008 Επιμελήτρια Α Κέντρο Υγείας Μήλου Γενικού Νοσοκομείου Σύρου.

5/03/2006 – 18/09/2006 Κεντρική Κλινική Αθηνών.

29/09/2005 – 3/03/2006 Επικουρική Επιμελήτρια Β, Κέντρο Υγείας Άστρους Γενικού Παναρκαδικού Νοσοκομείου Τρίπολης.

24/06/1998 – 27/10/2003 Ειδικευόμενη Ιατρός στην Βιοπαθολογία (Μικροβιολογία)

29/04/1997 – 12/05/1998 Αγροτικός Ιατρός (Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου), Κέντρο Υγείας Ψαχνών.

Κύριες δραστηριότητες ή αρμοδιότητες:

-Από 21/2/2019, Διευθύντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη του τμήματος αιμοκαλλιεργειών στο Νοσοκομείο που εργάζομαι έως και σήμερα.

-Ως Κλινική Μικροβιολόγος (κάτοχος τίτλου Εξειδίκευσης με Αρ.Πρωτ.Γ5α/Γ.Π.65239/20) αλλά και ως μέλος της Επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων (Απ. Διοικητή με Αρ. Πρωτ.27173/22-6-12), είμαι υπεύθυνη για τα δείγματα αίματος από ασθενείς ΜΕΘ, κλινικών και προώρων, με βακτηριαμίες, ταυτοποιώ τους μικροοργανισμούς τόσο με τις παραδοσιακές μεθόδους, όσο και με

μοριακές (PCR) ώστε να υπάρχει άμεση ενημέρωση των κλινικών και ελέγγω τις ευαισθησίες στα αντιβιοτικά ώστε να χορηγείται έγκαιρα η καταλληλότερη θεραπεία.

-Έχω ενεργό συμμετοχή στην επιτήρηση των λοιμώξεων και τον έλεγχο τυχόν επιδημιών.

-Είμαι επίσης υπεύθυνη για τον έλεγχο φορέας των ασθενών από τον επικίνδυνο μύκητα *Candida auris*.

-Επιστημονικά υπεύθυνη του Εργαστηρίου μοριακού ελέγχου και του μητρώου ασθενών COVID-19 της ΗΔΙΚΑ Α.Ε. (Απόφ. Διοικητή με Α.Π.4189, 27/01/2021).

-Υπεύθυνη για την τακτική συλλογή και στατιστική ανάλυση (με σκοπό την αποστολή στην Υ.ΠΕ) των δεδομένων για τις βακτηριαμίες του νοσοκομείου, τα ποσοστά απομόνωσης των διαφόρων μικροοργανισμών στο αίμα των ασθενών και τα ποσοστά αντοχής τους στα αντιβιοτικά.

Εκπαίδευση-Κατάρτιση:

24/05/2021 έως 13/12/2021:

Πιστοποιημένο επιμορφωτικό πρόγραμμα του ΕΚΠΑ στη «Διοίκηση Ανθρώπινου Δυναμικού στον τομέα της Υγείας» διάρκειας 246 ωρών, από 24/05/2021 έως 13/12/2021, (Οδήγησε σε χορήγηση βεβαίωσης πιστοποίησης μετά από εξετάσεις, με κωδικό πιστοποίησης 319).

16/9/2013 – 9/2016:

Μετεκπαίδευση στο Εργαστήριο Λοιμώξεων, Τμήμα Ιατρικής Μυκητολογίας του Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» (Υπεύθυνος ο καθηγητής κ. Γεώργιος Πετρίκκος, αποφ. Α.Π.418)

15/05/2011 – 15/07/2011 :

Μετεκπαιδευτική άδεια ΕΣΥ σύμφωνα με τον Ν. 2071/92 παρ. 1,2 άρθρο 74 κι έπειτα από απόφαση του Διοικητικού συμβουλίου του Γ.Ν.Ν.Π. «Ο Αγ. Παντελεήμων» για το Πανεπιστήμιο « Università degli Studi di Milano», Σχολή Ιατρικής Μιλάνου, Εργαστήριο Ιατρικής Μυκητολογίας του Τμήματος Δημόσιας Υγείας – Μικροβιολογίας – Ιολογίας (Υπεύθυνη και επικεφαλής Πανευρωπαϊκού Κέντρου Αναφοράς και μελέτης λοιμώξεων από είδη *Fusarium*, η Καθηγήτρια Anna-Maria Tortorano).

1/10/2007 – 30/09/2008:

Μεταπτυχιακό δίπλωμα Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας (ΕΣΔΥ), Μετεκπαίδευση Κατεύθυνσης Ι: Λειτουργοί Δημόσιας Υγείας, η οποία οδήγησε στον Μεταπτυχιακό τίτλο Ειδίκευσης στην Εφαρμοσμένη Δημόσια Υγεία με τελικό βαθμό ΑΡΙΣΤΑ (85,75)

Έρευνα στο Εργαστήριο της ΕΣΔΥ στα πλαίσια της μεταπτυχιακής μου εργασίας με αντικείμενο τη διερεύνηση γονιδίων αντοχής στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* στις καρβαπενέμες (Επιβλέπων καθηγητής: Αλκιβιάδης Βατόπουλος).

Μέλος σε Εταιρείες

-Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΥΚΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Συμμετοχή σε Συνέδρια

Συμμετείχα σε πολλά συνέδρια ως οργανωτική-Επιστημονική Επιτροπή, όπως και με ομιλίες ή παρουσιάσεις επιστημονικών εργασιών.

Δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά:

1. **Mpakosi A.**, Siopi M., Vrioni G., Orfanidou M., Argyropoulou A., Christofidou M., Kostoula M., Golegou S., Antoniadou A., Vagiakou E., Petrou E., Platsouka E., Papadogeorgaki E., Meletiadis J., Chatziralli I., Theodossiadis P., Petrikos G., Drogari-Apiranthitou M. Filamentous fungal keratitis in Greece: a 16-year nationwide multicenter survey. *Mycopathologia* 2022 Sep 30. doi: 10.1007/s11046-022-00666-1.
2. **Mpakosi A.**, Siopi M., Demetriou M., Falaina V., Theodoraki M., Meletiadis J. A fatal neonatal case of fungemia due to *Exophiala dermatitidis* – case report and literature review. *BMC Pediatrics* 2022 Aug 10;22(1):482. doi: 10.1186/s12887-022-03518-5.
3. **Mpakosi A.**, Siopi M, Falaina V, Siafakas N, Roilides E, Kimouli M, Theodoraki M, Karle P, Meletiadis J. Successful therapy of *Candida pulcherrima* fungemia in a premature newborn with liposomal amphotericin B and micafungin. *Med Mycol Case Rep.* 2016 Aug 3;12:24-7. doi: 10.1016/j.mmcr.2016.08.002.
4. **Mpakosi A.**, Siopi M, Demetriou M, Falaina V, Theodoraki M, Meletiadis J. Fungemia due to *Moesziomyces aphidis* (*Pseudozyma aphidis*) in a premature neonate. Challenges in species identification and antifungal susceptibility testing of rare yeasts. *J Mycol Med.* 2022 Feb 23;32(3):101258. doi: 10.1016/j.mycmed.2022.101258.
5. Falagas ME, **Bakossi A.**, Pappas VD, Holevas PV, Bouras A, Stamata E. Secular trends of blood isolates in patients from a rural area population hospitalized in a tertiary center in a small city in Greece. *BMC Microbiol.* 2006 May 2;6:41. doi: 10.1186/1471-2180-6-41.
6. . Mamali V, Siopi M, Charpantidis S, Samonis G, Tsakris A, Vrioni G. (On Behalf Of The **Candi-Candi Network**): Georgia Vrioni, Vassiliki Mamali, Maria Siopi, Stefanos Charpandidis, Vassiliki Baka, Stavroula Baka, Theodora Biniari, Nikoletta Charalampaki, Athanasios Chatzimoschou , Athanasia Christidou , Myrto Christofidou, Genovefa Chronopoulou, Ioannis Deliolanis, Ioannis Dendrinis, Maria Dimitriou, Maria Drogari-Apiranthitou, George

Ganteris , Konstantina Gartzonika, Panagiota Giannopoulou, Eirini Glynou, Helen Kafkoula, Stefanos Karachalios, Stergios Karapsias , Paraskevi Karle Anna Katsiaflaka , Helen Koiliari , Eirini Lamprou, Paraskevi Mantzana, Sofia Maraki, Fani Markou, Maria Martsoukou, Joseph Meletiadis, Chrysi Michailidou, **Alexandra Mpakosi**, Martha Nepka, Maria Orfanidou, Zoi Dorothea Pana, Maria Panopoulou, Angeliki Pantazatou, Kalliopi Panteli, Virginia Papaemmanouil, Vassiliki Papaioannou Efstathia Perivolioti, Evangelia Platsouka. -Increasing Incidence and Shifting Epidemiology of Candidemia in Greece: Results from the First Nationwide 10-Year Survey. J Fungi (Basel) 2022 Jan 26;8(2):116

7. **Αλεξάνδρα Μπάκωση**, Μαρία Δημητρίου, Στέλλα Αγγέλογλου, Μαρία Κιμούλη, Μαρία Κουτράκη, Ιωάννης Μαρκάκης, Ιωσήφ Παπαπαρασκευάς, Παρασκευή Κάρλε. Μηνιγγίτιδα από *Pasteurella multocida*. Δελτίο Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας Απριλίου–Σεπτεμβρίου 2018 (Τόμος 63, Τεύχη 2-3).
8. **Αλεξάνδρα Μπάκωση**, Πιέρρος Χολέβας, Αθανασία Παπαζαφειροπούλου, Ανθή Κοκολάκη, Παρασκευή Κάρλε, Α. Μπούρας, Α. Σωτηρόπουλος. Μικροβιαμία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Γενικού Επαρχιακού Νοσοκομείου την πενταετία 2001 – 2005, 2008, Κλινικά Χρονικά, 31(1).
9. Παρασκευή Κάρλε, Αρχοντούλα Κάρλε, Μαρία Δημητρίου, Αρετή Μόσχου, Ε. Νικητίδης, Σοφία Βασιλείου, **Αλεξάνδρα Μπάκωση**, Τριανταφυλλιά Αβραμίδα, Μαριάννα Σαββάλα, 2002. Μικροβιολογική μελέτη ορθοπεδικών λοιμώξεων σε ασθενείς γενικού νοσοκομείου, Κλινικά Χρονικά Vol 25(3): 217-222.
10. Παρασκευή Κάρλε, Αρχοντούλα Κάρλε, Αρετή Μόσχου, Φωτεινή Βάγια, Θ. Αργυρόπουλος. Ελένη Σαββίδου, **Αλεξάνδρα Μπάκωση**, Μιχαέλα Κανελλοπούλου, Αθηνά Στυλιανέα. Ο ρόλος του στρεπτοκόκκου ομάδος Β στη παθογένεια των κολπίτιδων 2001, Κλινικά Χρονικά.

Ανακοινώσεις

Περισσότερες από 120 σε Ελληνικά και διεθνή συνέδρια.

Ερευνητικό έργο:

-2022: Πανελλαδική, προοπτική μελέτη καταγραφής της επιδημιολογίας, διαχείρισης και έκβασης λοιμώξεων ασθενών που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και που οφείλονται σε εντεροβακτηριακά και *Pseudomonas aeruginosa* ανθεκτικά στις καρβαπενέμες .(Ενεργός συμμετοχή- Υπάρχουν νόμιμες βεβαιώσεις)

(Χορηγός Pfizer-Hellas A.E) Αρ. Ερευνητικού Πρωτοκόλλου C3591034

- Υπεύθυνη για τη συλλογή των περιπτώσεων καντινταιμίας του νοσοκομείου, στην πρώτη πανελλαδική μελέτη καταγραφής της επιδημιολογίας των καντινταιμιών διάρκειας 10 ετών (2009-2018) (ΕΚΠΑ)

(Χορηγός Gilead Sciences Hellas)

-Έρευνα Μεταπτυχιακού προγράμματος «Εφαρμοσμένη Δημόσια Υγεία» με τίτλο: «Διερεύνηση VIM θετικών στελεχών *P. aeruginosa*»:

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

«Ό,τι δεν συνέβη ποτέ, είναι ό,τι δεν ποθήσαμε αρκετά»

Ήρθε λοιπόν και για μένα αυτή η πολυπόθητη στιγμή της ολοκλήρωσης της διδακτορικής μου διατριβής!

Τι και αν το ταξίδι ήταν μακρύ;

Άλλωστε *«ένα μονάχα αξίζει: το ταξίδι»*

Φτάνω στον προορισμό μου αλλιώτικος άνθρωπος, ωφελημένος, κουβαλώντας στις αποσκευές μου πρωτόγνωρες εμπειρίες, όμορφες αναμνήσεις και συνεργασίες με αξιόλογους ανθρώπους που τους αγαπώ και με αγαπούν.

Ναι, είμαι τυχερός άνθρωπος τελικά! Στη διάρκεια αυτής της μακράς και επίπονης δοκιμασίας, γνώρισα σημαντικούς ανθρώπους, σπουδαίους Δασκάλους, οι οποίοι στήριξαν την προσπάθειά μου και στάθηκαν στωικά στο πλάι μου. Χωρίς τη συνδρομή τους θα ήταν εξαιρετικά δύσκολο να φτάσω έως εδώ.

«Ό,τι ζεις στην έκσταση ποτέ δε θα μπορέσεις να το στερεώσεις σε λόγο. Όμως μάχου ακατάπαυστα να το στερεώσεις σε λόγο. Πόλεμα με μύθους, με παρομοιώσεις, με αλληγορίες, με κοινές και σπάνιες λέξεις, με κραυγές και με ρίμες, να του δώσεις σάρκα, να στερεώσει!»

Αλήθεια είναι: τα λόγια δε θα είναι ποτέ αρκετά για να εκφράσουν τη συγκίνησή μου και το μέγεθος της ευγνωμοσύνης που αισθάνομαι για όλους εκείνους που πίστεψαν σε μένα!

Δύσκολα να βρω κατάλληλες λέξεις για να ευχαριστήσω, πρώτα από όλους, τον Επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Γεώργιο Πετρίκκο, ένα πραγματικά φωτισμένο άνθρωπο και επιστήμονα που σέβομαι απεριόριστα. Του οφείλω ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε από την αρχή της συνεργασίας μας, τις πολύτιμες ευκαιρίες που μου πρόσφερε στους τομείς της έρευνας, την αμέριστη διακριτική του υποστήριξη και το σεβασμό που επέδειξε στις πρωτοβουλίες και επιλογές μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Παναγιώτη Θεοδοσιάδη, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και εκείνος με τη σειρά του και την προθυμία του να με συνδράμει στην τριμελή μου Συμβουλευτική Επιτροπή. Πίστεψε στην ιδέα μου, στην πρωτοτυπία της έρευνας και με ενθάρρυνε να ξεκινήσω το παρόν εγχείρημα.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ιδιαίτερα, το έτερο μέλος της τριμελούς Επιτροπής μου, τον Επ. Καθηγητή κ Ιωσήφ Μελετιάδη, ένα σημαντικό για μένα άνθρωπο, δοσμένο στην επιστήμη «ψυχή τε και σώματι»! Τον εκτιμώ βαθιά και αισθάνομαι ιδιαίτερα τυχερή που έχουν συναντηθεί οι δρόμοι μας! Από την αρχή της μελέτης αυτής μου πρόσφερε αφειδώς την υπερπολύτιμη γνώμη του καθώς και διαρκή ενθάρρυνση. Με το σταθερό του ενδιαφέρον για την επιστημονική μου πορεία συνέβαλε σημαντικά στην ολοκλήρωση του σκοπού μου.

«...ευγνωμοσύνη και σέβας μας κυριεύει για τους παλιούς μας συντρόφους στη μάχη. Δούλευαν, αγαπούσαν και πέθαιναν για ν'ανοίξουν το δρόμο να περάσουμε...»

Αλήθεια, τι θα είχα καταφέρει αν δεν είχα την έμπρακτη, ανιδιοτελή και ηθική συμπαράσταση της κ. Μιράντας Δρογκάρη-Απειρανθίτου, Ιατρού Βιοπαθολόγου, διδάκτορος του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και επιστημονικά υπεύθυνης στο Ερευνητικό Εργαστήριο Λοιμώξεων της Δ' Παθολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ (τμήματα Ιατρικής Μικροβιολογίας και Μυκητολογίας), ενός σπάνιου ανθρώπου και άοκνου επιστήμονα, την οποία σέβομαι, αγαπώ και εκτιμώ βαθύτατα; Η συμβολή της ήταν καθοριστική σε όλα τα στάδια της διατριβής: Στο χτίσιμο της ιδέας, στην επιμελή καθοδήγηση της έρευνας, στην έμπρακτη υποστήριξή της, αλλά και στη συγγραφή του τελικού κειμένου, παρέχοντας πολύτιμες επισημάνσεις για τη ροή και τη βέλτιστη δομή του. Η ανεκτικότητα, η συνεχής ενθάρρυνση και η ανυπολόγιστη υποστήριξή της με ώθησαν να ξεπεράσω τις όποιες δυσκολίες και να φτάσω στον προορισμό μου. Αποτελεί για μένα πρότυπο δημιουργικότητας, δυναμισμού και διορατικότητας. Την ευγνωμονώ γιατί κάθε φορά που τη χρειαζόμουν ανταποκρινόταν πάντα με την ευγένεια και το ήθος που τη χαρακτηρίζουν, για τον πολύτιμο χρόνο που μου αφιέρωσε και την υπομονή και κατανόηση με την οποία διαχειρίστηκε κάθε μου απορία.

«Που πάμε; Θα νικήσουμε ποτέ; Προς τι όλη τούτη η μάχη; Σώπα! Οι πολεμιστές ποτέ δε ρωτούνε!»

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε μια πολεμίστρια, σε μια μάχιμη επιστήμονα, τη μεταδιδασκατορική υπότροφο και φίλη κ. Μαρίζα Σιώπη για τη στενή συνεργασία που είχαμε καθ'όλο το διάστημα της διατριβής και τη σημαντική συνεισφορά της, ηθική και έμπρακτη κατά την εκπόνησή της. Την αγαπώ και την ευχαριστώ για το ενδιαφέρον της, την άμεση ανταπόκρισή της όποτε χρειάστηκα βοήθεια, τις όμορφες στιγμές που μοιραστήκαμε και τη θετική της αύρα.

Σε μια πράξη ευγνωμοσύνης και αγάπης θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ανυπολόγιστη υποστήριξη και κατανόηση που μου παρείχε κατά τη διάρκεια των δύσκολων στιγμών της προσπάθειάς μου.

Ευχαριστώ θερμά από καρδιάς όλους όσους με στήριξαν σε όλη τη διάρκεια αυτού του όμορφου ταξιδιού.

«Που πάμε; Μη ρωτάς! Ανέβαινε, κατέβαινε. Δεν υπάρχει αρχή, δεν υπάρχει τέλος. Υπάρχει η τωρινή τούτη στιγμή, γιομάτη πίκρα, γιομάτη γλύκα και τη χαίρουμαι όλη»

Ήρθε λοιπόν το τέλος...Γλυκόπικρα τα συναισθήματα...

Και μετά τι; Κάθε τέλος είναι μια νέα αρχή...

«Αν μπορείς Ψυχή ανασηκώσου απάνω από τα πολύβουα κύματα και πιάσε μ'ένα κλωθογύρισμα του ματιού σου όλη τη θάλασσα. Κράτα καλά τα φρένα σου να μη σαλέψουν. Κι ολομεμιάς βυθίσου πάλι στο πέλαγο και ζακλούθα τον αγώνα!»

Τα αποσπάσματα είναι από την ΑΣΚΗΤΙΚΗ του Ν. Καζαντζάκη

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

AmB: amphotericin B
L-AmB liposomal amphotericin B
VOR: voriconazole
POS: Posaconazole
ITZ: itraconazole
CAS: caspofungin
AND: anidulafungin
NAT: natamycin
MCF: micafungin
AST: Antifungal susceptibility testing
MIC: minimum inhibitory concentration
MEC: minimum effective concentration
FIC: fractional inhibitory concentration
PCR: polymerase chain reaction
MALDI-TOF MS: matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass-spectrometry
TLRs: Toll-like receptors
PAS: periodic acid Schiff
CFW: calcofluor white
TREM-1: triggering receptor expressed on myeloid cells-1
TEF1- α : translation elongation factor 1- α
PAMP: pathogen-associated molecular patterns
CLRs: c-type lectin receptors
SRs: scavenger receptors
PRRs: pattern recognition receptors
NLRs: nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors
TNF: tumor necrosis factor
VIP: vasoactive intestinal peptide
MaR1: maresin 1
IDO: indoleamine 2,3 dioxygenase
CYP: cytochrome P 540
NF-k: nuclear factor kappa B
CXL: collagen crosslinking
IL: interleukin
IgE: Immunoglobulin E
PHMB: polyhexamethylene biguanide
ITS: internal transcribed spacer
MLST: multilocus sequence typing
RNA rPB2: (second largest subunit of RNA polymerase

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται διεθνώς μια αύξηση της συχνότητας εμφάνισης λοιμώξεων κερατοειδούς από μύκητες, κυρίως λόγω τραυματισμών, χρήσης φακών επαφής, κορτιζόνης, ή επεμβάσεων.

Η παρούσα διατριβή πραγματεύεται την επιδημιολογία των οφθαλμικών μυκητιάσεων στη χώρα μας (επίπτωση, αίτια, λοιμογόνοι παράγοντες, συνήθης θεραπεία, έκβαση). Τη βάση της αποτέλεσε η πρώτη για την Ελλάδα πολυκεντρική, πανελλαδική, προοπτική μελέτη καταγραφής σπανίων διεισδυτικών μυκητιάσεων, η οποία διεξάγεται στο Ερευνητικό Εργαστήριο των Λοιμώξεων της 4^{ης} Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, και περιλαμβάνει περιπτώσεις ασθενών από το 2005. Η διατριβή αυτή συνεισέφερε περαιτέρω σε αυτήν την καταγραφή, με την προσθήκη και ανάλυση νέων περιπτώσεων ασθενών με κερατίτιδα από νηματώδεις μύκητες.

Τα στοιχεία στα οποία πρωτοτυπεί η παρούσα μελέτη είναι τα ακόλουθα:

- Είναι η πρώτη επιδημιολογική μελέτη οφθαλμικών μυκητιάσεων στην Ελλάδα.
- Χρησιμοποιήθηκαν νέες μέθοδοι για την ταυτοποίηση των μυκήτων της έρευνας (μοριακές μέθοδοι PCR, και η πρωτεομική μέθοδος φασματομετρίας μάζας MALDI-TOF).
- Σε αντίθεση με τα συνήθη τεστ ευαισθησίας που στηρίζονται στον προσδιορισμό της MIC στα κονίδια (σπόρια) των μυκήτων, στην παρούσα ερευνητική προσπάθεια εξετάστηκε επιπλέον η δράση των φαρμάκων στις υφές, οι οποίες αντιπροσωπεύουν καλύτερα μια εν τω βάθει λοίμωξη.

Η παρούσα μελέτη χωρίζεται σε δύο κύρια μέρη:

Το γενικό μέρος, στο οποίο περιγράφεται η ανατομία του οφθαλμού και παρουσιάζονται οι μυκητικές λοιμώξεις του, ενώ αναλύονται η επιδημιολογία, ο τρόπος διάγνωσης, οι προδιαθεσικοί και αιτιολογικοί παράγοντες, οι ανοσολογικοί μηχανισμοί και η αντιμετώπιση της μυκητικής λοίμωξης. Το γενικό μέρος ολοκληρώνεται με τους μηχανισμούς δράσης των αντιμυκητικών, τους μηχανισμούς ανάπτυξης της αντοχής σε αυτά και μια περιγραφή της συνδυαστικής θεραπείας.

Στο ειδικό μέρος της διατριβής παρουσιάζονται οι σκοποί της έρευνας, το υλικό και οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς επίσης και τα αποτελέσματα αυτής, σε σχέση με τα δημογραφικά δεδομένα, τους αιτιολογικούς παράγοντες, την ταυτοποίησή με MALDI-TOF, τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιμυκητικά αλλά και το συνδυασμό τους, τη θεραπεία και την έκβαση. Στη συζήτηση παρουσιάζονται τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την παρούσα μελέτη και αναλύεται η έκβαση σε σχέση με τη θεραπεία και την *in vitro* ευαισθησία των μυκήτων.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ανατομία του οφθαλμού

Το αισθητήριο όργανο της όρασης είναι ο οφθαλμός. Ο οφθαλμός αποτελείται από τα εξής κύρια τμήματα: 1) Την κογχική κοιλότητα, 2) το δακρυϊκό αποχετευτικό σύστημα, 3) τα βλέφαρα και 4) τον οφθαλμικό βολβό. Ο βολβός αποτελεί το κύριο μέρος του οφθαλμού, ο οποίος βρίσκεται μέσα στην κογχική κοιλότητα. Τα τμήματα του οφθαλμικού βολβού, τα οποία έχουν ιδιαίτερη σημασία στη μελέτη των λοιμώξεων του οφθαλμού είναι τα εξής: Κερατοειδής χιτώνας, ραγοειδής χιτώνας (χοριοειδής, ίρις, και ακτινωτό σώμα), αμφιβληστροειδής χιτώνας, επιπεφυκότας, σκληρός χιτώνας, υαλοειδές σώμα, και υδατοειδές υγρό (Remington, 2012e).

Τα βλέφαρα είναι μώδεις ευκίνητες πτυχές δέρματος, που προστατεύουν το βολβό του οφθαλμού από εξωτερικές βλαπτικές επιδράσεις. Επίσης με ένα αδιάκοπο και περιοδικό ανοιγοκλείσιμο εξασφαλίζουν σταθερή υγρασία στον κερατοειδή με τη βοήθεια των δακρύων. Το δέρμα στο ελεύθερο χείλος τους φέρει τις βλεφαρίδες, τους σμηγματογόνους αδένες του Zeiss και τους ιδρωτοποιούς αδένες του Moll (Remington, 2012b).

Η δακρυϊκή συσκευή είναι το σύνολο των οργάνων τα οποία παράγουν και αποχετεύουν τα δάκρυα τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο για την καλή λειτουργία του οφθαλμού. Διαταραχές στην έκκριση ή τη σύσταση αυτών προκαλούν βλαβες στον επιπεφυκότα και τον κερατοειδή. Η δακρυϊκή συσκευή αποτελείται από την εκκριτική μοίρα που παράγει τα δάκρυα (από τον κυρίως δακρυϊκό αδένα και τους επικουρικούς αδένες) και την αποχετευτική που τα αποχετεύει προς τη ρινική κοιλότητα (Paulsen et al., 2016)(Remington, 2012b).

Ο επιπεφυκότας είναι λεπτός βλεννογόνος χιτώνας που καλύπτει την οπίσθια επιφάνεια των βλεφάρων και ανακάμπτει στη ρίζα τους προς τα πίσω για να καλύψει το σκληρό μέχρι το σκληροκερατοειδές όριο. Έτσι διακρίνουμε τρεις μοίρες: τη βλεφαρική, το άνω και κάτω κόλπωμα του επιπεφυκότα και το βολβικό. Ιστολογικά ο επιπεφυκότας αποτελείται από δύο στρώματα: το πολύστιβο κυλινδρικό επιθήλιο και το υποκείμενο χόριο. Το επιθήλιο του επιπεφυκότα του σκληροκερατοειδούς ορίου έχει μεγάλη φυσιολογική σημασία γιατί αποτελεί την πηγή παραγωγής νέων επιθηλιακών κυττάρων του κερατοειδούς σε περιπτώσεις ολικής απόπτωσης του επιθηλίου του.(Anatomy, Head and Neck, Eye Conjunctiva - PubMed, n.d.

Retrieved May 15, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137787/>

Ο κερατοειδής είναι το κυριότερο διαθλαστικό μέσο του οφθαλμού. Είναι ένας ανάγγειος ιστός που αποτελεί το πρόσθιο 1/6 τμήμα του βολβού. Είναι διαφανής και αποτελείται από πέντε στιβάδες:

A. Το επιθήλιο του κερατοειδούς που είναι πολύστιβο.

Β. Τη μεμβράνη του Bowman που ουσιαστικά είναι συνέχεια του στρώματος και αποτελείται από κολλαγόνο και θεμέλιο ουσία. Η μεμβράνη αυτή έχει ρόλο στη στερεότητα και αντοχή του κερατοειδή ενώ αν καταστραφεί, πχ λόγω κάποιου τραύματος, η δομή της δεν αποκαθίσταται και δημιουργούνται ουλές στον κερατοειδή. Η λειτουργία της συνίσταται στη δημιουργία λείας επιφάνειας για το επιθήλιο και στην παρεμπόδιση της διηθήσεως του στρώματος από πολύμορφοπύρηνια. Επίσης, αποτελεί εμπόδιο για τα βακτηρίδια, τις τοξίνες και τις χημικές ουσίες.

Γ. Το στρώμα, που αποτελεί το 90% του πάχους του κερατοειδή και σχηματίζεται από ελάσματα κολλαγόνων ινιδίων, κύτταρα και θεμέλιο ουσία.

Δ. Τη μεμβράνη του Descemet, που αποτελεί την βασική μεμβράνη του ενδοθηλίου και σχηματίζεται από πολύ λεπτά κολλαγόνα ινίδια με ομοιόμορφη κατανομή.

Ε. Το ενδοθήλιο, που είναι πλακώδες, με σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του κερατοειδούς και τη διατήρηση της διαφάνειάς του (Sridhar, 2018) (Eghrari et al., 2015).

Ο σκληρός χιτώνας αποτελεί το μεγαλύτερο τμήμα του ινώδους χιτώνα του βολβού και είναι αδιαφανής. Μπροστά βρίσκεται ο κερατοειδής ενώ στον οπίσθιο πόλο και ρινικά φέρει οπή δια της οποίας διέρχεται το οπτικό νεύρο. Επίσης από μικρότερες οπές διέρχονται αγγεία και νεύρα. Ο σκληρός αποτελείται από τρία πέταλα: εξωτερικά το επισκλήριο, το στρώμα και το εσωτερικό που έρχεται σε επαφή με το ραγοειδή χιτώνα (Remington, 2012e).

Ο φακός του οφθαλμού βρίσκεται πίσω από την ίριδα, στην πρόσθια επιφάνεια του υαλοειδούς και αποτελεί μέρος του διαθλαστικού συστήματος του οφθαλμού (Remington, 2012e).

Πρόσθιος θάλαμος του οφθαλμού ορίζεται ο χώρος μεταξύ της οπίσθιας επιφάνειας του κερατοειδούς, της πρόσθιας επιφάνειας της ίριδας και περιφερικά της σκληροκερατοειδικής ζώνης. Σε μια κοιλότητα της σκληροκερατοειδικής ζώνης βρίσκεται το αποχετευτικό σύστημα του υδατοειδούς υγρού το οποίο έχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του σχήματος του βολβού, στη θρέψη του κρυσταλλοειδούς φακού, που είναι χωρίς αγγεία, αλλά και της μεγαλύτερης μοίρας του κερατοειδούς και στη διατήρηση φυσιολογικής ενδοφθάλμιας πίεσης (Remington, 2012e) (Remington, 2012a).

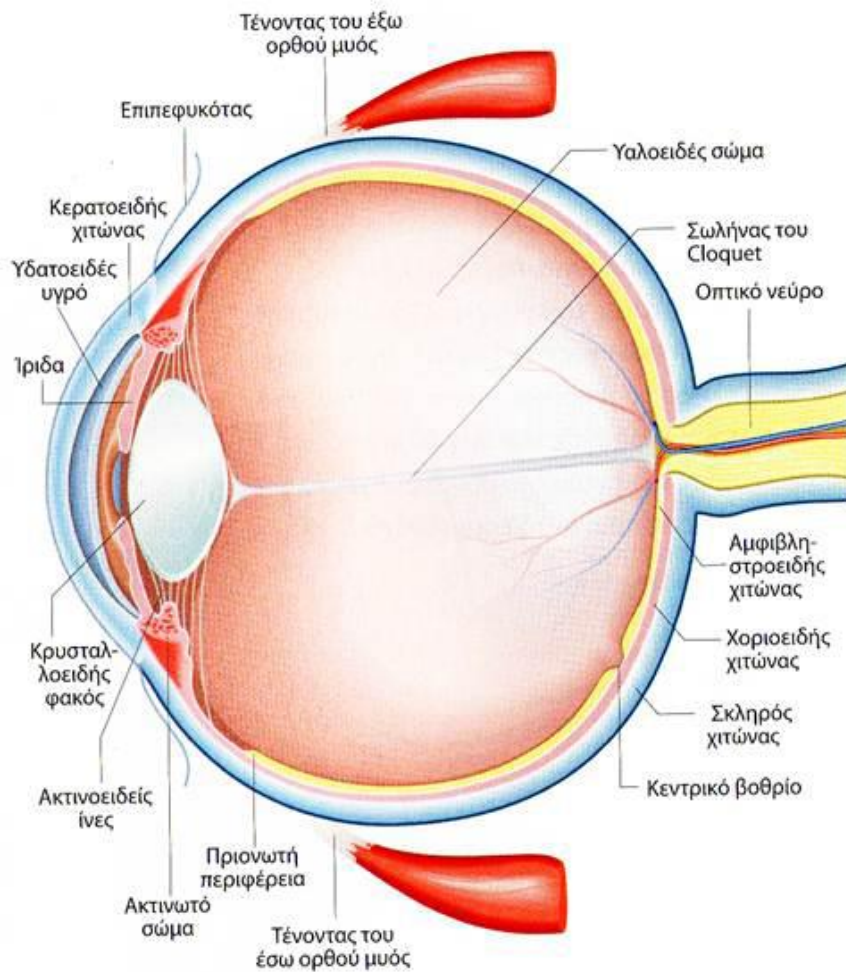
Ο ραγοειδής χιτώνας αποτελείται από τρία τμήματα: την ίριδα, το ακτινωτό σώμα και το χοριοειδή. Είναι ο μέσος αγγειώδης χιτώνας του οφθαλμού και προστατεύεται εξωτερικά από τον κερατοειδή και το σκληρό (Remington, 2012d)

Ο αμφιβληστροειδής χιτώνας αποτελεί τον εσωτερικό χιτώνα του βολβού και αποτελείται από δύο πέταλα: Το μελάγχρουν επιθήλιο και τον κυρίως αμφιβληστροειδή που αποτελείται με τη σειρά του από τρεις ομάδες κυττάρων

τα οπτικά κύτταρα (φωτοαισθητηριακοί υποδοχείς), τα δίπολα κύτταρα και τα γαγγλιακά κύτταρα (οπτική οδός) (Remington, 2012c).

Το υαλώδες σώμα είναι μια ζελατινώδης ουσία που βρίσκεται πίσω από το φακό και έρχεται σε επαφή με τον αμφιβληστροειδή (Remington, 2012e).

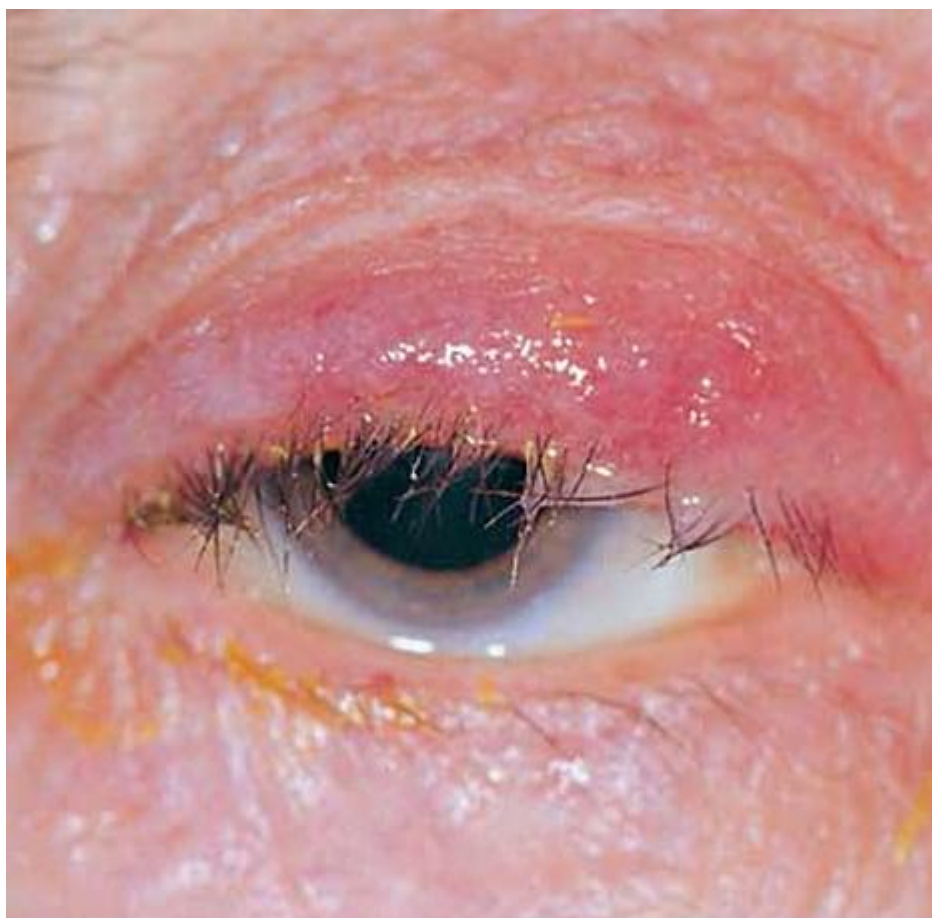
Τέλος, **ο οφθαλμικός κόγχος** αποτελεί οστέινη κοιλότητα του προσωπικού κρανίου μέσα στην οποία βρίσκεται ο οφθαλμός (Remington, 2012e).



Εικόνα 1. Ανατομία του οφθαλμού (<http://www.eyepathology.gr/how-eye-works/newsid836/131>, Retrieved May 14, 2022).

2. Μυκητικές λοιμώξεις οφθαλμού

2.1 Βλεφαρίτιδα



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Εικόνα 2. Βλεφαρίτιδα

(<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/blepharitis/symptoms-causes/syc-20370141>, Retrieved May 13, 2022)

Η φλεγμονή των βλεφάρων στις περισσότερες περιπτώσεις ενέχει μια βακτηριακή αιτιολογία, αλλά οι μύκητες μπορούν επίσης να μολύνουν τα επιφανειακά και τα βαθύτερα στρώματα του βλεφάρου. Τα δερματόφυτα έχουν συχνά ενοχοποιηθεί σε περιστατικά χρόνιας βλεφαρίτιδας (Bothun et al., 2021)(Sahin et al., 2014)(F. Y. Wang & Sun, 2018).

Οι Dadaci et al, εξέτασαν υλικό βλεφαρίδων από 19 ασθενείς με κλινικά σημεία χρόνιας βλεφαρίτιδας όπως τοπική ερυθρότητα, οίδημα, υπεραιμία του επιπεφυκότα και αναφερόμενα τοπικά συμπτώματα έντονου κνησμού, καύσου και απώλειας βλεφαρίδων. Η PAS χρώση ανέδειξε μύκητες σε ποσοστό 79% των πασχόντων, η άμεση μικροσκόπηση με KOH σε 58% ενώ μόλις ένα 21% είχε θετική καλλιέργεια για μύκητες (2 ασθενείς από τους οποίους απομονώθηκαν *Penicillium* species, 1 με *Candida* species και 1 με *Trichophyton verrucosum*)(Dadaci et al., 2015).

Τα αποτελέσματα αυτά θεωρούνται πολύ σημαντικά λαμβάνοντας υπόψη πως είδη σαν αυτά, αν δεν αντιμετωπιστούν σωστά, μπορούν με την πρώτη ευκαιρία να διεισδύσουν σε βαθύτερα στρώματα και να προκαλέσουν απειλητικές για την όραση οφθαλμικές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της μυκητικής κερατίτιδας (Xie et al., 2008)(Nath et al., 2011)(Garg et al., 2016). Επομένως η υποψία από τον οφθαλμίατρο για μυκητική λοίμωξη πρέπει πάντα να υπάρχει, ακόμα και επί αρνητικής καλλιέργειας, ιδίως σε περιστατικά χρόνιας βλεφαρίτιδας που δεν ανταποκρίνονται στη συνηθισμένη αντιμικροβιακή θεραπεία.

2.2 Λοιμώξεις δακρυικού συστήματος



Εικόνα 3. Δακρυοκυστίτιδα (Ali et al., 2013)

Δακρυοκυστίτις είναι η φλεγμονή του δακρυικού σάκου που οφείλεται κυρίως στην παρεμπόδιση και έμφραξη της φυσιολογικής παροχέτευσης των δακρύων και σχετίζεται τόσο με δομικές ανωμαλίες όσο και με μολύνσεις και τραυματισμούς των οφθαλμών (Pornpanich et al., 2016). Τα κύρια κλινικά συμπτώματα είναι πόνος, ερυθρότητα και οίδημα του δακρυικού σάκου και συναντάται στην οξεία και χρόνια μορφή της (Alsalamah et al., 2018).

Η οξεία εκδηλώνεται κλινικά στα αρχικά στάδια ως ρινοδακρυικό απόστημα αλλά ενίοτε η λοίμωξη διασπείρεται και προκαλεί κυτταρίτιδα του κόγχου και θρόμβωση της άνω οφθαλμικής φλέβας (Alsalamah et al., 2018)(Pfeiffer et al., 2016).

Η χρόνια μορφή σχετίζεται με παθολογική υπερβολική έκκριση δακρύων και χρόνια επιπεφυκίτιδα (Pornpanich et al., 2016).

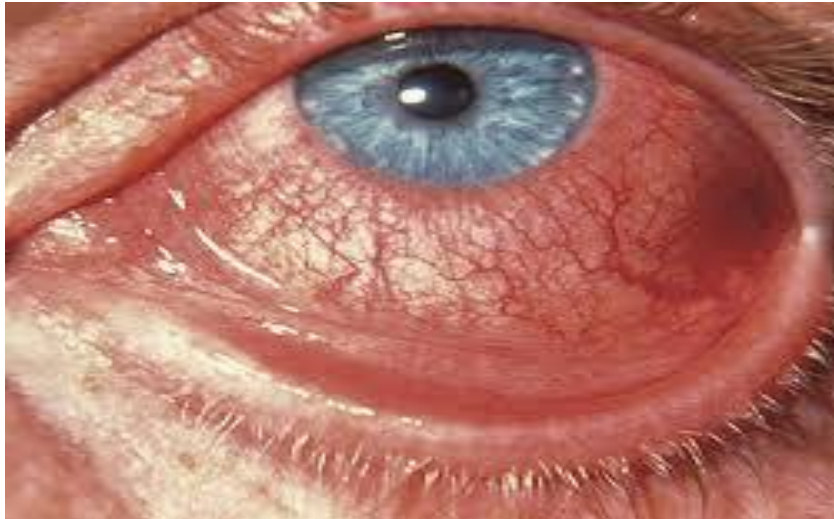
Το φάσμα των παθογόνων μικροοργανισμών μπορεί να διαφέρει από περιοχή σε περιοχή, αλλά η γενική τάση που αντικατοπτρίζεται σε δημοσιευμένες μελέτες, δείχνει επικράτηση των Gram θετικών κόκκων, τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια δακρυοκυστίτιδα (κυρίως *S. aureus*, *S. pneumoniae*, και *S. epidermidis*) (Eshraghi et al., 2014).

Ανοσοανεπαρκή άτομα τείνουν να υποφέρουν από χρόνιες παθήσεις που επηρεάζουν το δακρυϊκό σύστημα με αποτέλεσμα η τοπική χρόνια φλεγμονή να προκαλεί μεταβολές στη μικροβιακή χλωρίδα και αποικισμό μυκήτων (Obi et al., 2006). Επίσης ο σχηματισμός λίθων μέσα στο δακρυϊκό σάκο προδιαθέτει ακόμα περισσότερο σε ανάπτυξη και τελικά επικράτηση των μυκήτων (Zabek et al., 2021). Αλλά και επεμβάσεις, όπως η θεραπευτική κερατοπλαστική, που απαιτούν τοπική θεραπεία με αντιβιοτικά και κορτικοστεροειδή, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για αποικισμό μυκήτων και επομένως επιβάλλεται η ορθολογική χρήση τους (Hanada et al., 2012).

Οι περισσότερες επιστημονικές έρευνες έχουν αναδείξει είδη όπως *Fusarium* spp, *Aspergillus* spp και *Candida albicans* ανάμεσα στους συχνότερα απομονωμένους μύκητες σε ασθενείς με χρόνια δακρυοκυστίτιδα, ενώ πιο σπάνια αναφέρονται είδη όπως *Wickerhamomyces anomalus* (*Pichia anomala*) και *Galactomyces geotrichum* (*Geotrichum candidum*) (Eslami et al., 2018)(Hanada et al., 2012). Καλλιέργειες με δείγματα από το δακρυϊκό σάκο συνήθως αναδεικνύουν το παθογόνο αίτιο, αποτρέποντας έτσι επιπλοκές από τη διασπορά του. Η μυκητική λοίμωξη πρέπει επίσης να μπαίνει στη διαφορική διάγνωση μιας δακρυοαδενίτιδας, ιδίως όταν δεν ανταποκρίνεται στην εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία και επί συνύπαρξης προδιαθεσικών παραγόντων όπως ανοσοκαταστολή, χρήση κορτικοστεροειδών, σακχαρώδης διαβήτης, τραυματισμός, προχωρημένη ηλικία, συλλοίμωξη με ιγμορίτιδα (I. Acharya et al., 2016)(Pao et al., 2014)(Kwan et al., 2019).Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται συνδυασμός αντιμυκητικής αγωγής και χειρουργικής επέμβασης για μια καλύτερη έκβαση.

2.3 Επιπεφυκίτιδα

Η επιπεφυκίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και διόγκωση του ιστού του επιπεφυκότα και των αιμοφόρων αγγείων, οφθαλμική έκκριση και πόνο. Επιπλέον, η επιπεφυκίτιδα μπορεί να χαρακτηριστεί ως σοβαρή όταν συνυπάρχει άφθονη βλεννοπυώδης έκκριση. Αποτελεί παγκοσμίως έναν από τους πιο συχνούς λόγους επίσκεψης στον οφθαλμίατρο. Η επιπεφυκίτιδα διακρίνεται σε οξεία, με ταχεία έναρξη και διάρκεια τεσσάρων εβδομάδων ή λιγότερο, υποξεία και χρόνια με διάρκεια μεγαλύτερη από τέσσερις εβδομάδες. Μπορεί επίσης να



Εικόνα 4. Επιπεφυκίτιδα

(<https://www.aaopt.org/eye-health/diseases/pink-eye-conjunctivitis>, Retrieved May 13, 2022).

συσχετίζεται με προσβολή του περιβάλλοντος ιστού, όπως των βλεφάρων και του κερατοειδή χιτώνα (Azari & Arabi, 2020).

Η -μη λοιμώδους αιτιολογίας- επιπεφυκίτιδα είναι συνήθως αλλεργικής φύσεως. Επιπλέον, η επιπεφυκίτιδα μπορεί να σχετίζεται με συστηματικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων ασθενειών του ανοσοποιητικού (π.χ., σύνδρομο Reiter, Stevens-Johnson (SJS) και ρευματοειδή αρθρίτιδα) (Azari & Arabi, 2020).

Η λοιμώδης είναι συχνότερα βακτηριακής και ιογενούς αιτιολογίας. Από τα βακτήρια επικρατούν οι Gram (+) κόκκοι (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. viridans*), αλλά και τα *Haemophilus influenzae* και *Neisseria gonorrhoeae*. Από τους ιούς υπερέχουν οι αδενοϊοί και ο ιός του απλού έρπητα και του έρπητα ζωστήρα. Αίτιο επιπεφυκίτιδας αποτελούν επίσης και τα *Chlamydia trachomatis* (Azari & Barney, 2013).

Η μυκητική επιπεφυκίτιδα είναι σπάνια, ενώ παρουσιάζει δυσκολίες στη διάγνωσή της, που οφείλονται κυρίως στη μη ύπαρξη ειδικών κλινικών σημείων (Shimokawa et al., 2020). Στους αιτιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται οι μύκητες *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Sporotrichum* spp., *Blastomyces* spp., *Coccidioides* spp., *Malassezia* spp. και δερματόφυτα (*Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), που προκαλούν τα συμπτώματα οξείας φλεγμονής του επιπεφυκότα με βλεννοπυώδη έκκριση (Gameiro Filho et al., 2020)(Maguire et al., 1994)(Slack et al., 1992)(Bothun et al., 2021)(Shimokawa et al., 2020)(Nivenius & Montan, 2015). Η *Candida albicans* έχει σχετιστεί κυρίως με ατοπική κερατοεπιπεφυκίτιδα ενώ ο *Aspergillus fumigatus* με τη χρήση μαλακών φακών επαφής (Shimokawa et al., 2020)(Nivenius & Montan, 2015). Έχουν αναφερθεί περιστατικά που αντιμετωπίζονταν ως χρόνια

αλλεργική επιπεφυκίτιδα, στα οποία πιο σωστή και σχολαστική μικροβιολογική εξέταση αποκάλυψε μυκητική λοίμωξη (Nivenius & Montan, 2015)(Forte et al., 2009). Επίσης πρόσφατη έρευνα σε γυναικολογική κλινική ανέλυσε μοριακά, τόσο κολπικά όσο και δείγματα από τον επιπεφυκότα των γυναικών, αποδεικνύοντας κάποια συσχέτιση μεταξύ οφθαλμικών και γυναικολογικών λοιμώξεων από *Candida albicans* (Khattab & Abdelfattah, 2016).

Η παρατεταμένη τοπική χρήση αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για ανάπτυξη μυκητικής οφθαλμικής λοίμωξης (Bourcier et al., 2017) .

2.4 Λοιμώξεις σκληρού



Εικόνα 5. Σκληρίτιδα

(<https://www.columbiaeye.org/education/digital-reference-of-ophthalmology/cornea-external-diseases/non-infectious/diffuse-scleritis>, Retrieved May 13, 2022).

Οι σκληρίτιδες διακρίνονται σε λοιμώδους και μη λοιμώδους αιτιολογίας. Η μη λοιμώδης μορφή οφείλεται συνήθως σε αυτοάνοσα νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η κοκκιωματώδης πολυαγγειίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η σαρκοείδωση κ.ά. Επίσης υπάρχουν η χειρουργικά επαγόμενη νεκρωτική σκληρίτιδα (SINS), αν και σπάνια, που έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις υπερβολικού χειρισμού του επιπεφυκότα και καυτηρίασης επισκληρικού αγγείου, όπως σε χειρουργική εξαγωγή πτερυγίου ή εξωκαψικού καταρράκτη και η χειρουργικά επαγόμενη διάχυτη σκληρίτιδα, επίσης μια

σπάνια ιατρογενής οντότητα που παρουσιάζεται σε μάτια που υποβάλλονται σε πολλαπλές οφθαλμικές επεμβάσεις (Murthy et al., 2020).

Η λοιμώδης μορφή διακρίνεται σε εξωγενή (μετατραυματικές και μετεγχειρητικές λοιμώξεις και κατ' επέκταση από άλλες λοιμώξεις, όπως κερατίτιδα) και ενδογενή που σχετίζεται με συστηματικές λοιμώξεις όπως η σύφιλη και η φυματίωση. Ο επιπολασμός της λοιμώδους σκληρίτιδας σχετίζεται με τη γεωγραφική θέση και τον τρόπο διαβίωσης του πληθυσμού. Στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου η γεωργία είναι η κύρια απασχόληση των ανθρώπων, η λοιμώδης σκληρίτιδα παρουσιάζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα λόγω του αυξημένου ποσοστού τραυματισμών (Murthy et al., 2020). Η σκληρίτιδα του έρπητα ζωστήρα είναι η πιο κοινή αιτία της λοιμώδους μορφής. Η *Pseudomonas aeruginosa* είναι το συχνότερο αίτιο βακτηριακής σκληρίτιδας και ακολουθούν ο *Streptococcus pneumoniae*, ο *Staphylococcus aureus* κ.ά. (Murthy et al., 2020)

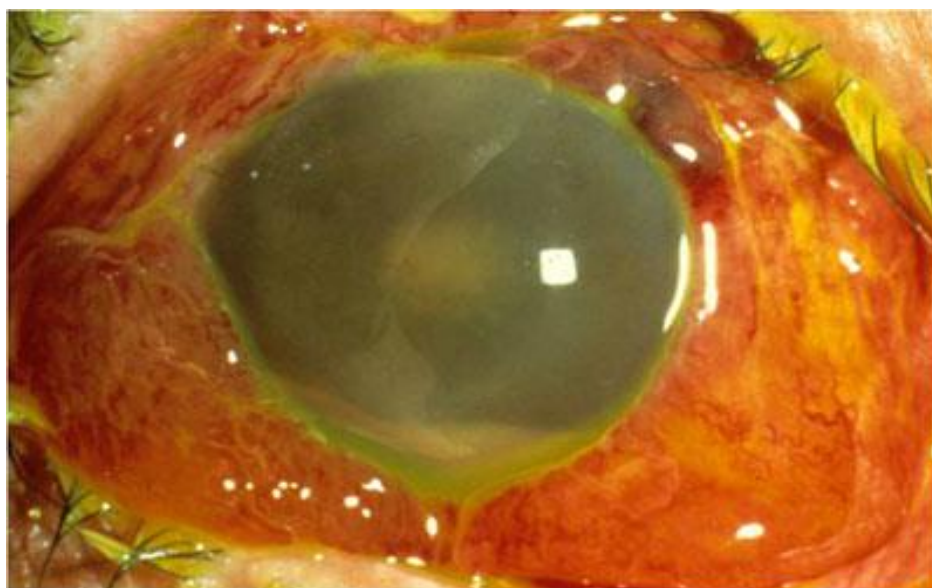
Η μυκητική λοίμωξη του σκληρού θεωρείται σπάνια και εκδηλώνεται επίσης μετά από τραυματισμό, οφθαλμική επέμβαση, χρήση κορτικοστεροειδών, ενδοϋαλοειδική ένεση φαρμάκων, πχ για την αντιμετώπιση της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, ή μετά από επέκταση γειτονικής οφθαλμικής φλεγμονής (Hernández-Pons et al., 2021). Ως υπεύθυνοι αιτιολογικοί παράγοντες έχουν αναφερθεί είδη όπως *Aspergillus* spp. (*A. fumigatus*, *A. terreus*), *Scedosporium apiospermum*, *Pseudoallescheria boydii*, *Fusarium* spp. (Hernández-Pons et al., 2021) (Todokoro et al., 2018) (Dogra et al., 2018) (Jeang et al., 2017), Η αντιμετώπιση της λοίμωξης του σκληρού από υφομύκητες αποτελεί πρόκληση λόγω των δυσκολιών στην ταυτοποίηση και τον έλεγχο ευαισθησίας τους στα αντιμυκητικά, των λίγων διαθέσιμων φαρμάκων, τη φτωχή διείσδυσή τους στο σκληρό και την επιμονή των ίδιων των υφομυκητιάσεων (Todokoro et al., 2018). Απαιτείται έγκαιρη ανίχνευση του παθογόνου και άμεση αντιμετώπισή του με σκοπό την παρεμπόδιση προσβολής του βολβού και εκδήλωση ενδοφθαλμίτιδας με απώλεια όρασης και τελικά εξόρυξη.

2.5 Ενδοφθαλμίτιδα

Η ενδοφθαλμίτιδα είναι μια σοβαρή λοίμωξη του υαλοειδούς του οφθαλμού συνήθως από βακτήρια ή μύκητες, που δύναται να οδηγήσει σε μείωση ή και απώλεια της όρασης ακόμα και εντός ωρών ή ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων (Durand, 2017a).

Μπορεί να είναι είτε εξωγενής, στην οποία μικρόβια από την οφθαλμική επιφάνεια ή από εξωτερική πηγή εισάγονται στον οφθαλμό, είτε ενδογενής, που προκύπτει από αιματογενή διασπορά παθογόνων κατά τη διάρκεια βακτηριαμίας ή μυκητιαμίας (Durand, 2017b). Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι εξωγενείς και προκύπτουν ως επιπλοκές επεμβάσεων όπως καταρράκτη, ενδοϋαλοειδικών ενέσεων, τραυματισμών, ή από επέκταση άλλων φλεγμονών (οι μισές περίπου

περιπτώσεις μυκητικής κερατίτιδας καταλήγουν σε ενδοφθαλμίτιδα) (Lupia et al., 2020) (Booley et al., 2021) (Durand, 2017b).



Εικόνα 6. Ενδοφθαλμίτιδα (<https://retinamaculainstitute.com/for-patients/eye-conditions/2018/3/19/endophthalmitis>, Retrieved May 13, 2022).

Στην εξωγενή και ενδογενή βακτηριακής αιτιολογίας, επικρατούν οι Gram (+) κόκκοι (αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι, *Staphylococcus aureus*) και ακολουθούν τα Gram (-) βακτήρια με πιο κοινά τις *Pseudomonas* και *Klebsiella* (Durand, 2017b).

Ως αίτια εξωγενούς μυκητικής ενδοφθαλμίτιδας έχουν αναφερθεί τα εξής γένη μυκήτων: *Fusarium*, *Aspergillus*, *Paecilomyces*, *Alternaria*, *Candida*, *Acremonium*, κά. (Vilela et al., 2014) (Haseeb et al., 2021a) (Sadiq et al., 2015).

Η ενδογενής ενδοφθαλμίτιδα προκύπτει μέσω αιματογενούς διασποράς του υπεύθυνου μικροοργανισμού από κάποια πηγή μόλυνσης όπως ένα ενδοφλέβιο καθετήρα ή άλλη πρωτοπαθή εστία, όπως απόστημα ήπατος, ενδοκαρδίτιδα ή λοίμωξη ουροποιητικού (Corredores et al., 2021). Η νόσος Covid-19 και η ανοσοκαταστολή που προκαλεί αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου για ενδογενή μυκητική ενδοφθαλμίτιδα (Shroff et al., 2021) (Haseeb et al., 2021a).

Γενικά σε μια ενδοφθαλμίτιδα το κύριο σύμπτωμα είναι η μείωση της όρασης ενώ συχνός είναι ο πόνος. Ο οφθαλμός είναι ερυθρός και ο κερατοειδής συχνά θολερός. Η κλινική εξέταση συνήθως αποκαλύπτει υπόπυο (στρώση λευκοκυττάρων) και ενδοφθάλμια φλεγμονή στον πρόσθιο θάλαμο. Η βακτηριακής αιτιολογίας ενδοφθαλμίτιδα εκδηλώνεται συνήθως μέσα σε μέρες (οξεία εμφάνιση συμπτωμάτων) ενώ στη μυκητική, η κλινική εικόνα

επιδεινώνεται σταδιακά μέσα σε μέρες ή και εβδομάδες (Durand, 2017b) (Haseeb et al., 2021b). Επίσης, η ενδοφθάλμια φλεγμονή επί μυκητικής αιτιολογίας εμφανίζεται εντοπισμένη σε «αθροίσματα» μέσα στο υαλώδες σώμα, σε αντίθεση με τη διάχυτη εικόνα της βακτηριακής (Haseeb et al., 2021b). Η εικόνα της εντοπισμένης αυτής φλεγμονής μπορεί να είναι και η μόνη ένδειξη μυκητικής λοίμωξης, ιδίως σε περιπτώσεις χρόνιας ενδοφθαλμίτιδας στις οποίες οι καλλιέργειες είναι συχνά αρνητικές (Durand, 2017b). Εκδήλωση ενδοφθαλμίτιδας μετά από επεμβάσεις, όπως κερατοπλαστική, οφείλεται συχνά σε κάποιο μύκητα με τα είδη *Candida* να υπερισχύουν (Durand, 2017b).

Κερατίτιδες από υφομύκητες, κυρίως *Fusarium* και *Aspergillus*, που δεν αντιμετωπίζονται σωστά και άμεσα, επιδεινώνονται σταδιακά σε ενδοφθαλμίτιδες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι υφές διασπείρονται στο στρώμα και δημιουργούν φτερωτή όψη στο σχήμα της διήθησης και δορυφόρες εστίες βλάβης. Αυτές οι περιπτώσεις, σε ένα μεγάλο ποσοστό καταλήγουν μετά από περίοδο αποτυχημένων θεραπευτικών αγωγών, σε μεταμόσχευση κερατοειδούς (Durand, 2017b).

Τα είδη *Candida* ενοχοποιούνται για τα περισσότερα περιστατικά ενδογενούς μυκητικής ενδοφθαλμίτιδας. Εδώ η αρχική εικόνα είναι συχνά χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, χωρίς συμπτώματα, τα οποία εκδηλώνονται όταν η φλεγμονή έχει πλέον προσβάλλει και το υαλοειδές (Breazzano, 2020). Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο όλοι οι ασθενείς με καντιναιμία να υποβάλλονται τακτικά σε προληπτική βυθοσκόπηση. Αυξημένη θολερότητα του υαλοειδούς που οφείλεται στη διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα, προειδοποιεί τον κλινικό ιατρό για την πιθανότητα της λοίμωξης (Durand, 2017b). Η καντινιασική ενδοφθαλμίτιδα χαρακτηρίζεται κλινικά από την εικόνα μικρών, υπόλευκων, περιγεγραμμένων βλαβών του χοριοαμφιβληστροειδούς με φλεγμονή του υαλώδους σώματος. Οι βλάβες μπορεί να συνδέονται με «λευκό νήμα» και να δίνουν την εντύπωση περιδέραιου μαργαριταριών (Durand, 2017b). Ως προδιαθεσικοί παράγοντες για καντινιασική ενδοφθαλμίτιδα αναφέρονται η χρήση ενδοαγγειακών καθετήρων, η ολική παρεντερική σίτιση, η χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών, η ουδετεροπενία, το πρόσφατο ιστορικό επέμβασης στο γαστρεντερικό και η χρήση κορτικοστεροειδών (Corredores et al., 2021).

Το δεύτερο συχνότερο αίτιο ενδογενούς μυκητικής ενδοφθαλμίτιδας είναι ο *Aspergillus* spp. και αφορά κυρίως ασθενείς με χρόνια πνευμονική νόσο που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή, με HIV, σακχαρώδη διαβήτη ή χρήστες ουσιών (Spadea & Giannico, 2019). Ο ασπέργιλλος προσβάλλει γρήγορα την ωχρά κηλίδα και προκαλεί νέκρωση του αμφιβληστροειδούς και ανεπανόρθωτη βλάβη του χοριοειδούς (Spadea & Giannico, 2019). Και εδώ οι αιμοκαλλιέργειες μπορεί να είναι αρνητικές και να απαιτείται καλλιέργεια από το υαλώδες σώμα (Spadea & Giannico, 2019) (Das, 2020a).

Άλλα είδη μυκήτων που ενοχοποιούνται για ενδογενή ενδοφθαλμίτιδα είναι τα εξής: *Fusarium* spp, *Pseudoallescheria boydii*, *Cryptococcus neoformans*. Επίσης οι μύκητες *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* είναι σπάνια είδη ενδογενούς ενδοφθαλμίτιδας σε ενδημικές κυρίως χώρες (Vilela et al., 2014). Ο *C. neoformans* προκαλεί ενδογενή ενδοφθαλμίτιδα με χοριοαμφιβληστροειδίτιδα και φλεγμονή του υαλοειδούς μέσω αιματογενούς διασποράς και επί συνύπαρξης μυκηταιμίας (Vilela et al., 2014).

Οι καλλιέργειες μετά από αναρρόφηση υαλοειδούς σώματος και υδατοειδούς υγρού και οι αιμοκαλλιέργειες στην ενδογενή μορφή, συνήθως επιβεβαιώνουν τη διάγνωση. Οι μοριακές τεχνικές προσφέρουν τη δυνατότητα ταχείας ταυτοποίησης του υπεύθυνου μικροοργανισμού ακόμα και επί αρνητικών καλλιεργειών (Haseeb et al., 2021a).

Η ενδοφθαλμίτιδα χρειάζεται σωστή και άμεση θεραπεία γιατί μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη απώλεια της όρασης μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα. Γενικά η θεραπεία απαιτεί συστηματική ή ενδοϋαλοειδική χορήγηση αντιμυκητικών (συνήθως βορικοναζόλη και αμφοτερικίνη Β) ενώ συχνή είναι η υαλοειδεκτομή (Celiker & Kazokoglu, 2020).

Η πρόγνωση είναι κακή και μάλιστα χειρότερη στην εξωγενή από ότι στην ενδογενή μορφή της (Haseeb et al., 2021a). Έρευνα διάρκειας 14 χρόνων από την Ινδία απέδειξε πως η οπτική οξύτητα μετά το τέλος της θεραπείας παρέμεινε μικρότερη από 20/400 σε 77,4%, 64,3%, 50,0% και 16,7% ασθενείς που είχαν μολυνθεί με είδη *Aspergillus*, ζυμομύκητες, φαιοϋφομύκητες και άλλους υφομύκητες, αντίστοιχα. Επιπλέον, η έκβαση ήταν δυσμενής σε 52,8%, 66,7% και 33,3% ασθενείς με μετεγχειρητικές, μετατραυματικές και ενδογενείς ενδοφθαλμίτιδες, αντίστοιχα (Chakrabarti et al., 2008). Σε κάθε περίπτωση, η πρόγνωση σχετίζεται με παράγοντες όπως η αρχική οπτική οξύτητα, η έγκαιρη λήψη κατάλληλης θεραπείας, αλλά και η φύση του εμπλεκόμενου παθογόνου (Durand, 2017b). Οι σχετικά μη λοιμογόνοι μικροοργανισμοί όπως ο *Staphylococcus epidermidis* προκαλούν συνήθως μέτρια φλεγμονή ενώ οι λοιμογόνοι που παράγουν τοξίνες, όπως ο *Streptococcus pneumoniae*, προκαλούν σοβαρή και δύσκολη στην αντιμετώπισή της φλεγμονή (Malmin et al., 2021). Στην ενδογενή ενδοφθαλμίτιδα από *Candida*, η κακή αρχική οπτική οξύτητα και οι κεντρικές βλάβες είναι ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες για παρατεταμένη απώλεια όρασης ενώ όταν εμπλέκεται ο *Aspergillus*, η συμμετοχή της ωχράς κηλίδας προδιαθέτει σε κακή οπτική έκβαση. Η ανάπτυξη αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς είναι συχνή επιπλοκή στην εξέλιξη της ενδογενούς μυκητικής ενδοφθαλμίτιδας (Haseeb et al., 2021b).

Για καλύτερη έκβαση των περιστατικών ενδοφθαλμίτιδας, συστήνονται πρόιμη υαλοειδεκτομή, με ή χωρίς εμφύτευση ενδοφθάλμιου φακού, και ενδοϋαλοειδική χορήγηση αντιμυκητικού φαρμάκου. Η εμφύτευση ενδοφθάλμιου φακού προτείνεται σε λοιμώξεις με καθυστερημένη έναρξη της αντιμετώπισης όπως οι

μυκητικές ενδοφθαλμίτιδες (Das, 2020b). Πράγματι, στα αρχικά στάδια η διάγνωση της μυκητικής ενδοφθαλμίτιδας είναι ιδιαίτερα δύσκολη όπως αποκαλύπτεται σε μία πρόσφατη περίπτωση μετεγχειρητικής ενδοφθαλμιτιδας και κερατίτιδας από *Exophiala oligosperma*, όπου η μεγάλη χρονική διάρκεια της καλλιέργειας του μύκητα σε συνδυασμό με την απουσία κλινικών σημείων ενδεικτικών μυκητικής λοίμωξης, παρεμπόδισαν σημαντικά στο να τεθεί η σωστή διάγνωση. Ακολουθως, η λανθασμένη αντιμετώπιση με τοπική χορήγηση στεροειδών και εφάπαξ δόσης ενδοϋαλοειδικής δεξαμεθαζόνης συνέβαλε στην κακή έκβαση και τελικά σε εξόρυξη του οφθαλμού (van der Merwe et al., 2021). Οι Dave et al. μελέτησαν 91 οφθαλμούς με ενδοφθαλμίτιδα από *Aspergillus* spp. και παρουσίασαν τους παράγοντες που σχετίζονταν με καλύτερη οπτική έκβαση: αρχική όραση μεγαλύτερη από τις κινήσεις των χεριών, απουσία διήθησης του κερατοειδούς, πρόιμη υαλοειδεκτομή, ενδοϋαλοειδική χορήγηση βορικοναζόλης και απουσία μυκητικών στοιχείων στην αρχική μικροσκόπηση. Κατά την τελική παρακολούθηση, οι δυσμενείς εκβάσεις περιελάμβαναν βολβό φθίσης, αγγειώδη ουλή κερατοειδούς, υποτροπιάζουσα αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, επίμονη φλεγμονή, επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη και οπτική ατροφία (Dave et al., 2020).

2.6 Λοιμώξεις κογχικής κοιλότητας

Οι λοιμώξεις του κόγχου προκαλούνται συνήθως δευτερογενώς μετά από παραρρινοκολπίτιδες με επέκταση της φλεγμονής κατά συνέχεια ιστών, ή έπειτα από τραυματισμό. Πρόκειται για ιδιαίτερα σοβαρές λοιμώξεις που αν δεν αντιμετωπιστούν άμεσα απειλούν ακόμα και τη ζωή των ασθενών κυρίως των ανοσοκατεσταλμένων (Mukherjee et al., 2016a).

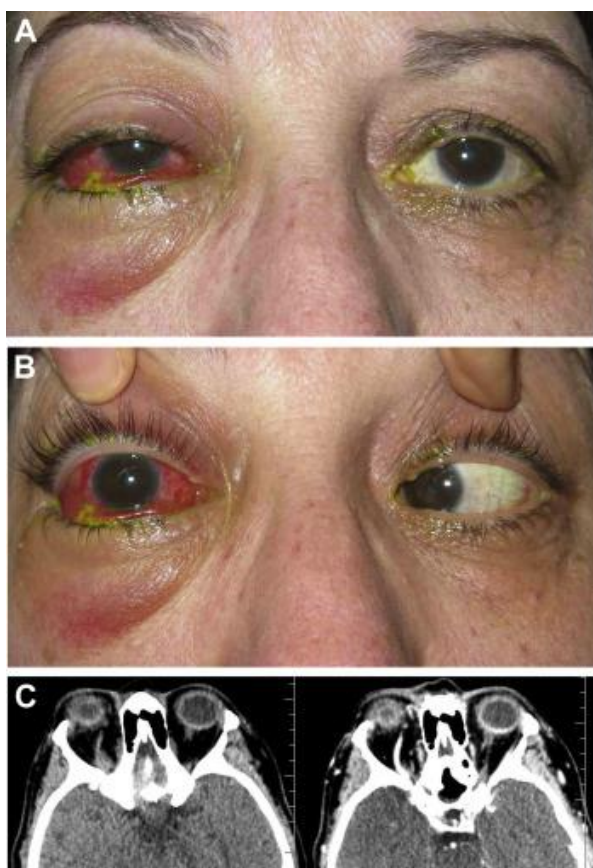
Στης βακτηριακής αιτιολογίας καταστάσεις επικρατούν τα είδη *Staphylococcus aureus*, αρνητικοί στην κοαγκουλάση *Staphylococcus* spp. και *Streptococcus* spp. και σπανιότερα *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Eikenella corrodens* (Nadia et al., 2021) (Orbital Cellulitis - PubMed, n.d.)

Retrieved May 16, 2022, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939678/>

Από μύκητες αυτοί που ενοχοποιούνται πιο συχνά είναι οι μουκορμύκητες της τάξης *Mucorales* (ιδίως ο *Rhizopus*) και είδη *Aspergillus*. Επίσης πιο σπάνια αναφέρονται τα γένη *Candida*, *Scedosporium*, *Blastomyces*, *Histoplasma* (Mukherjee et al., 2016a).

Παράγοντες κινδύνου για φλεγμονή από *Mucorales* (μουκορμύκωση) είναι η διαβητική κετοξέωση, η ουδετεροπενία, η υπερφόρτωση σιδήρου, οι αιματολογικές κακοήθειες, η μεταμόσχευση μυελού και οργάνων, η χημειοθεραπεία, η χρήση κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών, και η χρήση ενδοφλεβίων ουσιών, (A. S. Lee et al., 2020) (Huang et al., 2021).

Επιπλέον, η νόσος Covid-19 σχετίζεται πολύ συχνά με την εκδήλωση δευτερογενών λοιμώξεων, τόσο βακτηριακών όσο και μυκητικών, πιθανώς λόγω ανοσολογικής απορρύθμισης. Επίσης η ευρεία χρήση στεροειδών/ μονοκλωνικών αντισωμάτων/ αντιβιοτικών ευρέος φάσματος ως μέρος της αντιμετώπισής της μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση προϋπαρχόντων μυκητιάσεων με θανατηφόρα κατάληξη (Mehta & Pandey, 2020).



Εικόνα 7. Λοιμώξεις κογχικής κοιλότητας (Tsirouki et al., 2018)

Συνήθως η μυκητική λοίμωξη του κόγχου είναι μονόπλευρη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, κεφαλαλγία, ιγμορίτιδα, ρινική συμφόρηση με πυώδεις εκκρίσεις και επιστάξεις, πόνο και οίδημα στον οφθαλμικό κόγχο και γύρω από αυτόν, κυτταρίτιδα, πτώση βλεφάρου, εξέλκωση του ρινικού βλεννογόνου με ανάπτυξη κρούστας και νέκρωση (Adulkar et al., 2019) (Mukherjee et al., 2016a) (A. S. Lee et al., 2020). Ο εντοπισμός των μαύρων νεκρωτικών εσχαρών, στη ρινική κοιλότητα ή στην υπερώα, ως αποτέλεσμα προσβολής και θρόμβωσης των αγγείων, σε άτομα υψηλού κινδύνου, είναι ενδεικτικός της νόσου. Η προσβολή και θρόμβωση των εγκεφαλικών αγγείων μπορεί να επιφέρει ακόμα και το

θάνατο (Mukherjee et al., 2016a). Η μειωμένη όραση, η πρόπτωση, το περικογχικό οίδημα και η πλήρης εξωτερική οφθαλμοπληγία, είναι τα πιο κοινά οφθαλμικά χαρακτηριστικά (Mukherjee et al., 2016a). Άλλα οφθαλμικά σημεία περιλαμβάνουν πτώση, συμφόρηση, εσωτερική οφθαλμοπληγία και αναισθησία του κερατοειδούς. Ξαφνική τύφλωση μπορεί να συμβεί λόγω απόφραξης της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, θρόμβωσης των οπίσθιων ακτινωτών αρτηριών, εμφράγματος του ενδοκογχικού τμήματος του οπτικού νεύρου ή άμεσης μυκητικής εισβολής στο ενδοκρανιακό τμήμα του οπτικού νεύρου ή οπτικού χιάσματος συνήθως ως ανώδυνο σύνδρομο τροχιακής κορυφής, χωρίς σημάδια κυτταρίτιδας του κόγχου (Mukherjee et al., 2016a). Από τον κόγχο, η λοίμωξη μπορεί να εξαπλωθεί στον εγκέφαλο μέσω της κογχικής πλάκας και της τροχιακής κορυφής. Η εισβολή του σηραγγώδους κόλπου και του σηραγγώδους τμήματος της καρωτιδικής αρτηρίας μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη της καρωτίδας, εγκεφαλικό έμφραγμα, ενδοκρανιακό ανεύρυσμα ή αιμορραγία, μυκητική μηνιγγίτιδα, απόστημα και τελικά θάνατο. Οι αλλαγές στη νοητική κατάσταση, που οφείλονται είτε σε εισβολή στο ΚΝΣ είτε σε κετοξέωση, συνίστανται σε υπνηλία, κόμα, αποπροσανατολισμό και συναισθηματική αστάθεια, ημιπάρεση και ημιπληγία (Mukherjee et al., 2016a).

Παράγοντες που σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση περιλαμβάνουν περικογχική νέκρωση, θρόμβωση του σηραγγώδους κόλπου και ημιπληγία. Η περικογχική μουκορμύκωση μπορεί να περιλαμβάνει όχι μόνο το δερματικό και υποδόριο ιστό αλλά και το λιπώδη, το μυϊκό και τις κατώτερες στιβάδες (Mukherjee et al., 2016a).

Οι Adulkar et al παρουσίασαν 20 περιπτώσεις διεισδυτικών ρινοκογχικών μυκητιάσεων με δημιουργία κοκκιωμάτων, σε ανοσοεπαρκή άτομα. Στις 18/20 των περιπτώσεων αιτιολογικός παράγοντας αποδείχτηκε ο ασπέργιλλος ενώ στις υπόλοιπες 2/20 μουκορμύκητες (Adulkar et al., 2019). Μύκητες όπως ο ασπέργιλλος, μπορούν να αποικίζουν σε φυσιολογικές συνθήκες τους παραρρινίους κόλπους και τους πνεύμονες. Επιπλέον μεγάλος αριθμός σπορίων του ασπεργίλλου υπάρχουν στον εισπνεόμενο αέρα. Κάτω από κατάλληλες συνθήκες, τα σπόρια αυτά δύνανται να γίνουν σαπροφυτικά μέσα σε ένα ξενιστή και να αρχίσουν να πολλαπλασιάζονται. Μπορεί να αναπτυχθούν έτσι τοπικά επιθετικές, διεισδυτικές μυκητικές μάζες, ιδιαίτερα επί εδάφους ανοσοκαταστολής. Στην περίπτωση αυτή και λόγω της στενής εγγύτητας των παραρρινίων κόλπων με τους κόγχους, η φλεγμονή εξαπλώνεται. Σε ανοσοεπαρκείς ξενιστές ο αποικισμός των μυκήτων έχει συνήθως μια χρόνια, αργά προοδευτική πορεία. Σε κάθε περίπτωση είναι μια νόσος δυνητικά θανατηφόρα, λόγω εξάπλωσης στο μεσαίο κρανιακό βόθρο μέσω της άνω τροχιακής σχισμής και του οπτικού πόρου. Η χειρουργική θεραπεία σε αυτές τις περιπτώσεις περιλαμβάνει απομάκρυνση του οφθαλμικού κοκκιώματος και ριζική αποβολή όλων των εμπλεκόμενων παραρρινίων κόλπων (Adulkar et al., 2019).

Η διάγνωση τίθεται με την ιστολογική εξέταση και την ιστική καλλιέργεια ενώ οι καλλιέργειες αίματος είναι αρνητικές. Οι απεικονιστικές μέθοδοι (CT, MRI) βοηθούν στον καθορισμό της επέκτασης της νόσου αλλά όχι στη διάγνωση. Η PCR δειγμάτων από ιστούς είναι ζωτικής σημασίας γιατί μπορεί να δώσει τη διάγνωση σε λίγες ώρες σε σχέση με την ιστοπαθολογική εξέταση που διαρκεί μέρες (Huang et al., 2021).

Η θεραπεία, που πρέπει να είναι μακρόχρονη, περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής (συνήθως με λιποσωμακή αμφοτερικίνη Β) και χειρουργικό καθαρισμό ο οποίος πρέπει να είναι άμεσος, ευρύς και όσο το δυνατόν επί υγιών ορίων. Δυστυχώς συχνά απαιτούνται ακρωτηριαστικές επεμβάσεις (γναθεκτομή και εξόρυξη) για να απομακρυνθεί ο νεκρωμένος ιστός. Η πρόγνωση είναι κακή γιατί υπάρχουν μεγάλες πιθανότητες ενδοκρανιακής εξάπλωσης και θανατηφόρου έκβασης (Huang et al., 2021).

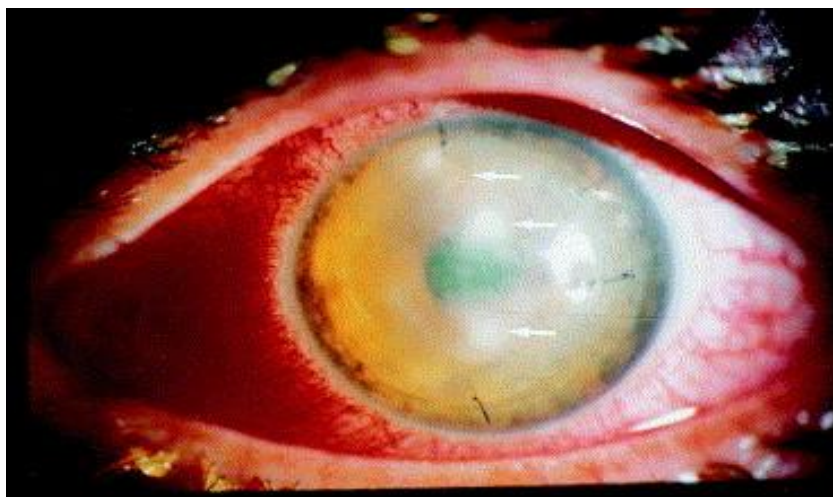
Η λοίμωξη του κόγχου από ασπέργιλλο προκύπτει, όπως προαναφέρθηκε, μέσω επέκτασης φλεγμονής από τη ρινική κοιλότητα. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, ανωμαλίες των Τ λεμφοκυττάρων, ελαττωματική φαγοκυττάρωση, αιματολογικές κακοήθειες, χρήση κορτικοστεροειδών, ανοσοκατασταλτικών και ενδοφλέβιων καθετήρων, εγκαύματα, σακχαρώδη διαβήτη, τραυματισμούς, προχωρημένη ηλικία και διαμονή σε ενδημική περιοχή (Mukherjee et al., 2016b). Η λανθασμένη διάγνωση είναι συχνή και η λοίμωξη μπορεί να αντιμετωπίζεται λανθασμένα ως βακτηριακή κυτταρίτιδα κόγχου, ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του κόγχου ή ρινοκογχική κακοήθεια (Mukherjee et al., 2016b) (Lever et al., 2021). Για το λόγο αυτό κάθε πάσχων από έντονο οπισθοβολβικό πόνο και πρόπτωση, πριν τη χορήγηση κορτικοστεροειδών πρέπει να εξετάζεται ενδελεχώς ώστε να αποκλείεται η μυκητική λοίμωξη (Mukherjee et al., 2016b) (Adulkar et al., 2019). Οι απεικονιστικές μέθοδοι, οι καλλιέργειες σε Sabouraud άγαρ, ορολογικές μέθοδοι όπως ο προσδιορισμός της γαλακτομαννάνης και β-D γλυκάνης αλλά και μοριακές μέθοδοι βοηθούν στο να τεθεί η διάγνωση και να ξεκινήσει εγκαίρως η θεραπεία που περιλαμβάνει συστηματική χορήγηση αντιμυκητικών αλλά και χειρουργική απομάκρυνση των προσβαλλόμενων ιστών όταν και όπου χρειάζεται, χωρίς δυστυχώς να εξαλείφονται οι πιθανότητες θανατηφόρου έκβασης (Lever et al., 2021).

2.7 Κερατίτιδα

Βακτηριακή κερατίτιδα

Ο κερατοειδής είναι εκτεθειμένος συνεχώς στο εξωτερικό περιβάλλον και στον καταγισμό υλικών, μικροβίων και αλλεργιογόνων. Συγχρόνως, είναι σημαντικό για την όραση, να διατηρηθεί η διαφάνειά του η οποία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό στη σωστή ρύθμιση της μεταφοράς ιόντων και υγρών από τα κύτταρα τόσο στο ενδοθήλιο όσο και στο επιθήλιο και την εξαιρετικά εξειδικευμένη διάταξη των ινιδίων κολλαγόνου του (Fleiszig et al., 2020). Σε έναν υγιή

κερατοειδή το επιθήλιο αντέχει τις προκλήσεις ακόμα και τεράστιων αριθμών-πιθανώς παθογόνων- βακτηρίων. Όταν όμως συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου που διαταράσσουν την οφθαλμική επιφάνεια, όπως επί χρήσης φακών επαφής, τραυματισμών ή παθήσεων του οφθαλμού, αλλά και από προηγηθείσες οφθαλμικές επεμβάσεις, οι μικροοργανισμοί δύνανται να εισβάλλουν και να προκαλέσουν φλεγμονή (Zhang et al., 2022).



Εικόνα 8. Βακτηριακή κερατίτιδα (Levartovsky et al., 2001).

Η λοιμώδης κερατίτιδα είναι σοβαρή νόσος που οδηγεί σε τουλάχιστον 1,5 – 2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις απώλειας όρασης από ένα οφθαλμό, κάθε χρόνο (Zhang et al., 2022). Η βακτηριακής αιτιολογίας κερατίτιδα είναι η πιο συχνή, σύμφωνα με αναφορές περιστατικών από διάφορες χώρες όπως Ηνωμένο Βασίλειο, Βόρεια και Νότια Αμερική, Μέση Ανατολή και Αυστραλία (Zhang et al., 2022). Πρόσφατα, οι Zhang Z et al. παρουσίασαν μια βιβλιογραφική ανασκόπηση 20 ετών, σχετικά με τη βακτηριακή κερατίτιδα, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 21 χώρες (35 πόλεις). Σύμφωνα με αυτή, το ποσοστό των θετικών καλλιιεργειών ήταν 47%, ενώ πρώτοι αιτιολογικοί παράγοντες αναδείχθηκαν οι Gram θετικοί κόκκοι (62%) και ακολούθως τα Gram αρνητικά βακτήρια (30%), οι Gram θετικοί βάκιλλοι (5%) και οι Gram αρνητικοί κόκκοι (5%). Παρατήρησαν επίσης πως το ποσοστό των Gram θετικών κόκκων αυξήθηκε και το ποσοστό των Gram αρνητικών βακτηρίων μειώθηκε κατά το διάστημα 1996 – 2015. Τα συχνότερα είδη βακτηρίων που απομονώθηκαν ήταν τα εξής: *Staphylococcus* spp. (41,4%), *Pseudomonas* spp. (17,0%), *Streptococcus* spp. (13,1%), *Corynebacterium* sp (6,6%) και *Moraxella* spp. (4,1%) (Zhang et al., 2022).

Στις περισσότερες αναφορές περιστατικών συνιστάται η χορήγηση εμπειρικής θεραπείας, με συχνή ενστάλλαξη (ανά 1 ώρα για τις πρώτες 48 ώρες)

αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, πριν τα αποτελέσματα της καλλιέργειας και ευστασίας στα αντιμικροβιακά. Συνήθως χρησιμοποιούνται συνδυαστικά σε σταγόνες, μια κεφαλοσπορίνη που καλύπτει κυρίως Gram θετικούς κόκκους και ορισμένα Gram αρνητικά βακτήρια και μια αμινογλυκοσίδη για τα περισσότερα Gram αρνητικά βακτήρια (Acharya et al., 2020). Για τις λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις κερατίτιδας συστήνεται συνήθως μονοθεραπεία με μία κινολόνη 6 φορές την ημέρα. Δυστυχώς τελευταία παρατηρείται αύξηση της *in vitro* αντοχής των σταφυλοκόκκων σε κινολόνες, μακρολίδες και μεθικιλίνη/οξακιλλίνη, αλλά και αύξηση της συχνότητας των πολυανθεκτικών (MDR) ανθεκτικών στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων (Bispo et al., 2022) (Thomas et al., 2021). Κερατοπλαστική χρειάζονται περιπτώσεις εξέλκωσης, μη ανταπόκρισης στη θεραπεία ή διάτρησης (Acharya et al., 2020).

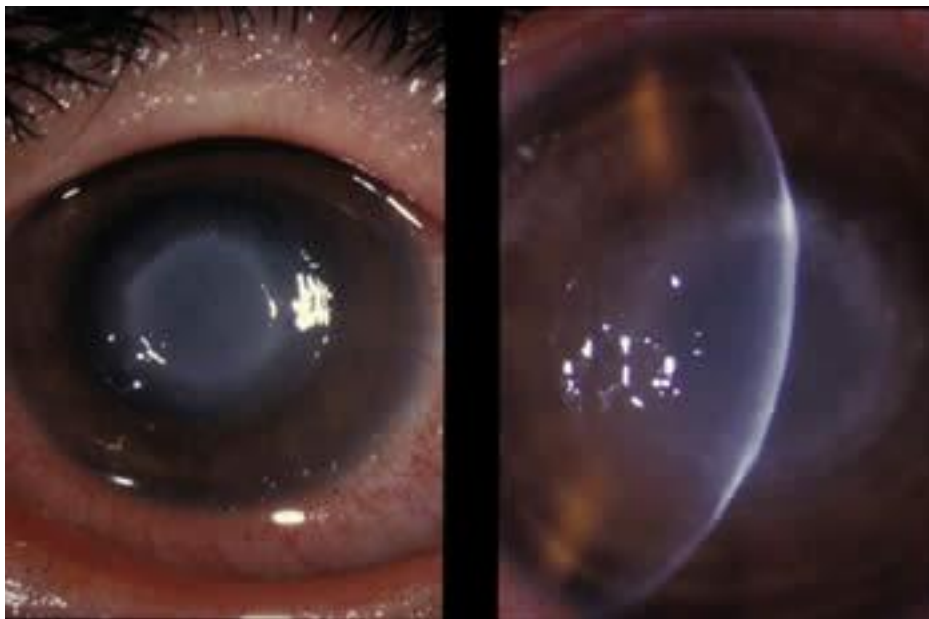
Οι Acharya et al 2020, μελέτησαν επίσης 625 περιπτώσεις κερατίτιδας από τις οποίες θετικές καλλιέργειες είχαν οι 393 (62,9%). Σε 238/393 (60,6%) περιπτώσεις απομονώθηκαν βακτήρια και σε 143/393 (36,4%) μύκητες. Επικράτησαν οι Gram θετικοί κόκκοι: *Staphylococcus* spp. (43,7%) και *Streptococcus* spp. (16,4%). Από τα Gram αρνητικά βακτήρια επικράτησε η *Pseudomonas* spp. (13,4%) και μάλιστα με πολλές αντοχές στα αντιβιοτικά (περισσότερο ευαίσθητη στην ιμιπενέμη) εύρημα που προκαλεί παγκόσμια ανησυχία. Από τις 625 περιπτώσεις, στις 151 (24,2%) ως κυριότερος παράγοντας κινδύνου αναφέρθηκε κάποιος τραυματισμός του οφθαλμού και ακολούθως οι προηγηθείσες επεμβάσεις (17,8%), η χρήση κορτικοστεροειδών (15,5%) και ο σακχαρώδης διαβήτης (8,3%). Οι 64/151 (42,4%) των τραυματισμών προκλήθηκαν από φυτικό υλικό (48 άνδρες έναντι 16 γυναικών). Από αυτές τις περιπτώσεις των τραυματισμών, στις 22 απομονώθηκαν μύκητες, στις 15 βακτήρια, σε μία μύκητες και βακτήρια μαζί, ενώ σε 26 δεν απομονώθηκε κανένας μικροοργανισμός (M. Acharya et al., 2020).

Η βακτηριακή λοίμωξη στον κερατοειδή, πυροδοτεί τη στρατολόγηση των πολυμορφοπυρήνων στο σημείο της μόλυνσης και την ενεργοποίηση της ανοσολογικής αντίδρασης. Τα πολυμορφοπύρηνα στη συνέχεια, μαζί με τα κατεστραμμένα επιθηλιακά κύτταρα, εκκρίνουν IL-1 η οποία διαδραματίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της απόκρισης του ξενιστή και συμβάλλει στην καταστροφή του ιστού του κερατοειδούς, διεγείροντας εν μέρει την παραγωγή από τους ινοβλάστες του χημειοκινών, όπως η IL-8, που παρατείνουν τη διήθησή του από τα πολυμορφοπύρηνα. Μόλις ξεκινήσει η αποδόμηση του στρωματικού κολλαγόνου του κερατοειδούς από τους ινοβλάστες του, η βακτηριακή κερατίτιδα εξελίσσεται προοδευτικά σε έλκος, διαδικασία που συνεχίζει ακόμα και μετά την εξάλειψη των βακτηρίων και επομένως απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Επιπλέον, ενώ η φλεγμονώδης αντίδραση του ξενιστή έναντι στα εισβάλλοντα βακτήρια είναι αρχικά ευεργετική, η εμμονή της δύναται να συμβάλλει στην καταστροφή της φυσιολογικής δομής και λειτουργίας του κερατοειδούς, με συνέπειες την αδιαφάνειά του, την πτώση της οπτικής οξύτητας και την αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής (Nishida et al., 2021).

Στην κερατίτιδα από *Pseudomonas aeruginosa* η εξέλιξη του έλκους του κερατοειδούς είναι σχετικά γρήγορη. Η ελαστάση και η αλκαλική πρωτεάση που παράγει έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στην καταστροφή του κολλαγόνου και της δομής του κερατοειδούς (Nishida et al., 2021). Συχνά έχει συσχετιστεί με τη χρήση φακών επαφής. Στις περιπτώσεις αυτές, ο σχηματισμός βιομεμβράνης στους φακούς in vivo ή στους φακούς κατά την αποθήκευσή τους πριν από την εισαγωγή τους στους οφθαλμούς, δύναται να προκαλέσει φαινοτυπικές και γονοτυπικές αλλαγές που προάγουν την επιβίωση, τη λοιμογόνο δράση αλλά και την προσαρμοστικότητα των βακτηρίων στο οφθαλμικό περιβάλλον με την πάροδο του χρόνου (Fleiszig et al., 2020).

Στην περίπτωση του *Staphylococcus aureus*, οι πρωτεάσες κυστεΐνης αλλά και η σταφυλοκινάση που εκκρίνει, έχουν την ικανότητα να αποδομούν το κολλαγόνο (Nishida et al., 2021).

Κερατίτιδα από ακανθαμοιβάδα



Εικόνα 9. Κερατίτιδα από ακανθαμοιβάδα (Images of Acanthamoeba Keratitis | *Acanthamoeba* | Parasites | CDC, n.d.)

Retrieved May 17, 2022, from

https://www.cdc.gov/parasites/acanthamoeba/health_professionals/acanthamoeba_keratitis_images.html

Η ακανθαμοιβάδα είναι μια ελεύθερη ζωντανή αμοιβάδα που βρίσκεται κυρίως στο έδαφος και το νερό (Holmgaard et al., 2021).

Η κερατίτιδα από ακανθαμοιβάδα είναι μια σχετικά σπάνια, αλλά δύσκολη στη θεραπεία λοίμωξη του κερατοειδούς, που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια

όρασης. Η συχνότητα της νόσου έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια, πιθανότατα λόγω αυξημένης ευαισθητοποίησης από τους κλινικούς ιατρούς, εξέλιξης των εργαστηριακών δοκιμών και αύξησης του αριθμού των ατόμων που εκτίθενται σε παράγοντες κινδύνου (Holmgaard et al., 2021). Στις περισσότερες χώρες η συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά χρήστες φακών επαφής. Συνήθως οι αμοιβάδες αποκτούν πρόσβαση στη θήκη του φακού μέσω του νερού της βρύσης ή του αέρα, αναπτύσσονται γρήγορα σε υψηλές πυκνότητες εντός της θήκης -εάν δεν καθαρίζεται σωστά και τακτικά- και στη συνέχεια προσκολλώνται στους φακούς και μολύνουν τον οφθαλμό (Lorenzo-Morales et al., 2015). Όσοι φορούν μαλακούς φακούς που χρησιμοποιούν διαλύματα πολλαπλών χρήσεων, διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο επειδή οι ακανθαμοιβάδες προσκολλώνται ιδιαίτερα καλά στο υδρόφιλο πλαστικό αυτών των φακών (Lorenzo-Morales et al., 2015). Επιπλέον, οι μαλακοί φακοί είναι πιο δύσκολο να καθαριστούν από τους άκαμπτους ενώ συχνά αναφέρεται χρήση τους για περισσότερο χρόνο από όσο πρέπει βάσει κατασκευής (Lorenzo-Morales et al., 2015). Οι περισσότερες έρευνες έχουν διεξαχθεί σε βιομηχανικές χώρες, αλλά περιστατικά καταγράφονται και σε αναπτυσσόμενες, στα οποία δεν αναφέρεται συσχέτιση με χρήση φακών (Mascarenhas et al., 2014).

Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη περιπτώσεων κερατίτιδας από την Ινδία, οι αιτιολογικοί παράγοντες που αναφέρονται είναι 35% μύκητες, 20% βακτήρια και μόλις 1% ακανθαμοιβάδα. Ως προς τα κλινικά σημεία, στην κερατίτιδα από ακανθαμοιβάδα η νόσος, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια, ήταν περιορισμένη στο επιθήλιο. Οι ασθενείς με κερατίτιδα από ακανθαμοιβάδα ήταν νεότεροι από εκείνους με βακτηριακή ή μυκητική, και είχαν μεγαλύτερη διάρκεια συμπτωμάτων πριν λάβουν θεραπεία. Οι συγγραφείς ως πιθανή εξήγηση, αναφέρουν πως οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς έχουν περισσότερες πιθανότητες να πάσχουν από κάποια νόσο της οφθαλμικής επιφάνειας, παράγοντας που προδιαθέτει κυρίως σε βακτηριακά έλκη. Επιπλέον αποδίδουν τη μεγαλύτερη καθυστέρηση μέχρι τη διάγνωση στην περιορισμένη έκταση της αρχικής λοίμωξης και στα ανεπαίσθητα πρώιμα ευρήματα της κερατίτιδας από ακανθαμοιβάδα. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την κερατίτιδα από ακανθαμοιβάδα ήταν η τοπική χρήση αντιβιοτικών (63%) και ο τραυματισμός (59%), για τη μυκητική αντίστοιχα 47% και 60%, και για τη βακτηριακή 29% και 63%. Τρίτος στη σειρά παράγοντας κινδύνου για όλες τις περιπτώσεις κερατίτιδας ήταν οι προηγηθείσες οφθαλμολογικές επεμβάσεις ενώ η χρήση φακών επαφής ήταν σε πολύ χαμηλά ποσοστά (Mascarenhas et al., 2014).

Η κερατίτιδα από ακανθαμοιβάδα διαγιγνώσκεται συχνά λανθασμένα ως ερπητική ή μυκητική με αποτέλεσμα την λάθος αντιμετώπισή της. Επιπλέον οι δορυφόρες βλάβες οι οποίες είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της μυκητικής κερατίτιδας μπορούν να συμβούν και σε περιπτώσεις κερατίτιδας από ακανθαμοιβάδα (Mascarenhas et al., 2014). Σε κάθε περίπτωση, η έγκαιρη διάγνωση είναι κρίσιμη για εξασφάλιση καλής πρόγνωσης. Εάν η διάγνωση καθυστερήσει, οι αμοιβάδες έχουν ήδη διεισδύσει βαθιά στο στρώμα του

κερατοειδούς και η επιτυχής θεραπεία είναι εξαιρετικά δύσκολη. Η εξέλιξη είναι αργή: στην αρχή διαπιστώνεται διάχυτη επιφανειακή κερατοπάθεια ενώ αργότερα παρατηρούνται πολυεστιακές διηθήσεις στο στρώμα. Η χαρακτηριστική δακτυλιοειδής στρωματική διήθηση παρατηρείται μόνο στο 50% των ασθενών (Lorenzo-Morales et al., 2015). Συνήθη συμπτώματα είναι ο πόνος, η φωτοφοβία και η δακρύρροια. Στην in vivo ομοεστιακή μικροσκόπηση, οι κύστεις της ακανθαμοιβάδας είναι καλά καθορισμένες λόγω του διπλού τοιχώματός τους και εμφανίζονται ως υπερανακλαστικές σφαιρικές δομές. Οι τροφοζώιτες είναι δύσκολο να διακριθούν από τα λευκοκύτταρα και τους πυρήνες των κερατοκυττάρων (Lorenzo-Morales et al., 2015).

Οι ορολογικές τεχνικές δεν έχουν διαγνωστική αξία καθώς ειδικά αντισώματα ανιχνεύονται επίσης σε φαινομενικά υγιή άτομα λόγω της ευρείας παρουσίας της ακανθαμοιβάδας στο περιβάλλον. Η καλλιέργεια παραμένει το gold standard της διάγνωσης. Το υλικό αποτελούν ξέσματα κερατοειδούς/βιοψία/φακοί επαφής/υλικό μεταφοράς κτλ. Στρώνεται κεντρικά σε άγαρ χωρίς θρεπτικά συστατικά αλλά επικαλυμμένο με 24ωρο καλλιέργημα μη βλεννογόνων βακτηρίων όπως *Escherichia coli*. Η καλλιέργεια σφραγίζεται με parafilm, επωάζεται στους 30°C και ελέγχεται καθημερινά για αμοιβάδες με μικροσκόπηση αντίθετης φάσης μέσω της οποίας τροφοζώιτες και κύστεις αναγνωρίζονται εύκολα (Lorenzo-Morales et al., 2015). Τα τελευταία χρόνια η PCR κερδίζει έδαφος για ταχεία και αξιόπιστη διάγνωση. Όσο πιο γρήγορα διαγνωστεί η νόσος τόσο καλύτερη θα είναι η έκβαση. Σε μια γερμανική πολυκεντρική μελέτη από τις 172 περιπτώσεις κερατίτιδας από ακανθαμοιβάδα, μόνο το 23% είχε αρχικά διαγνωσθεί σωστά (Daas et al., 2015).

Η θεραπεία γίνεται με τοπικούς παράγοντες που είναι αποτελεσματικοί έναντι των τροφοζωιτών και των κύστεων όπως τα διγουανίδια (Lorenzo-Morales et al., 2015). Οι ακανθαμοιβάδες σε αντίθεση με άλλες αμοιβάδες μπορούν να σχηματίζουν κύστεις μέσα στον ιστό. Επειδή μια μεμονωμένη κύστη που επιβιώνει στον κερατοειδή μπορεί να οδηγήσει σε επαναμόλυνση, η πρόοδος της θεραπείας θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά (Lorenzo-Morales et al., 2015).

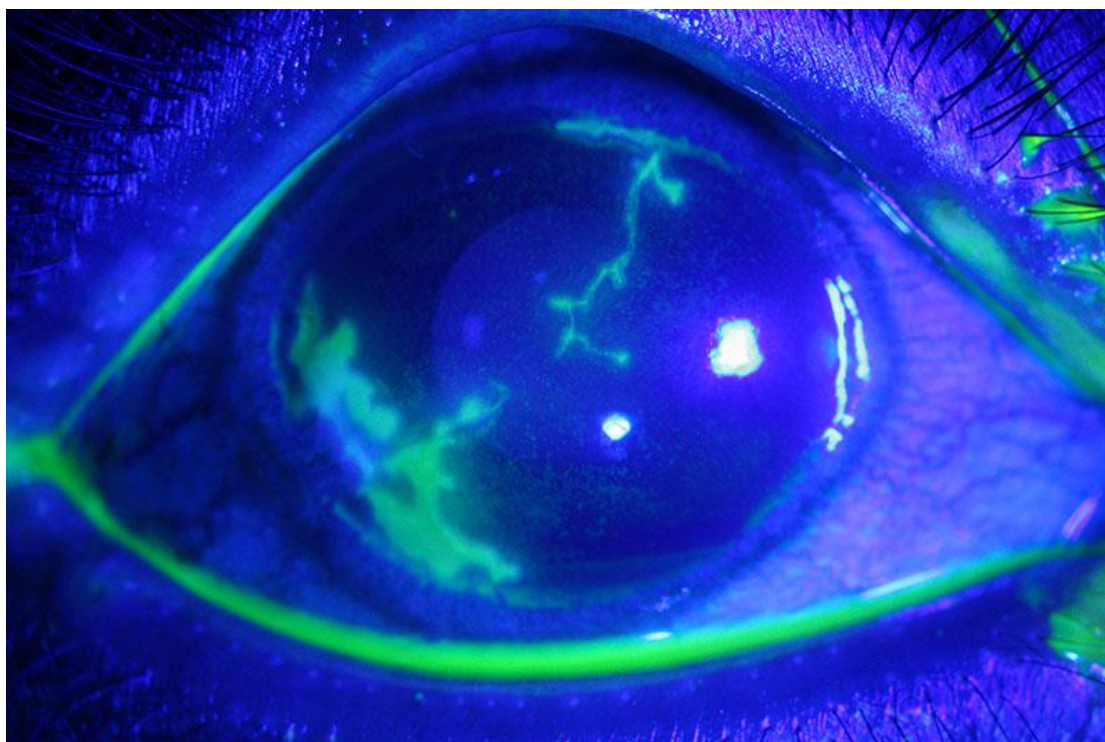
Ερπητική κερατίτιδα

Η οφθαλμική λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα είναι η πιο κοινή αιτία τύφλωσης στις αναπτυγμένες χώρες (Valerio & Lin, 2019). Στους ενήλικες η κερατίτιδα προκύπτει συνήθως από επανεργοποίηση του ιού από διάφορες καταστάσεις, όπως άγχος, ενέσεις φαρμάκων, μετά από επέμβαση καταρράκτη ή μετά από μεταμόσχευση κερατοειδούς.

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από τους δενδρίτες του κερατοειδούς που είναι έλκη γραμμικά και διακλαδούμενα με τερματικούς βολβούς. Λιγότερο συχνά μπορεί να παρατηρηθούν μεγαλύτερα γεωγραφικά έλκη που επουλώνονται πιο αργά και μεγαλύτερη φλεγμονή. Η επιθηλιακή κερατίτιδα μπορεί να οδηγήσει στον εκφυλισμό των νεύρων του κερατοειδούς με μείωση της αίσθησής του,

στρωματική φλεγμονή και δημιουργία ουλών. Η PCR προτιμάται συχνά για τη διάγνωση.

Η επιθηλιακή κερατίτιδα συνήθως υποχωρεί από μόνη της σε 2 εβδομάδες, αλλά η έγκαιρη έναρξη τοπικής ή συστηματικής αντικής φαρμακευτικής αγωγής, συνήθως με ακυκλοβίρη, μειώνει τη σοβαρότητα και την εξέλιξη της νόσου (Valerio & Lin, 2019).

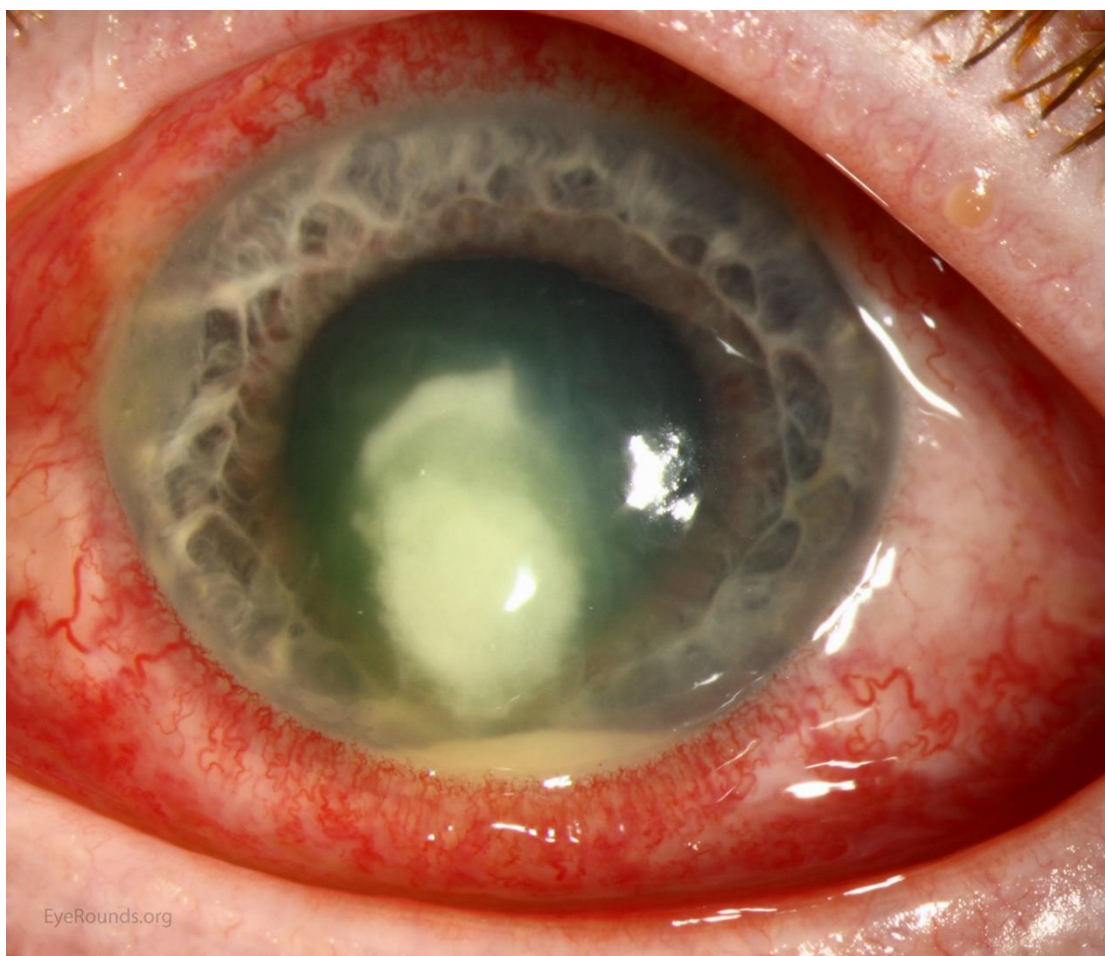


Εικόνα 10. Ερπητική κερατίτιδα (Community Eye Health Journal » *Herpes Simplex Infection of the Eye: An Introduction*, n.d.)

Retrieved May 13, 2022, from <https://www.cehjournal.org/article/herpes-simplex-infection-of-the-eye-an-introduction/>

Η άνοση στρωματική κερατίτιδα του απλού έρπητα μπορεί να προκύψει δευτερογενώς από λοιμώδη επιθηλιακή κερατίτιδα ή ενδοθηλίτιδα. Χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσα ή χρόνια στρωματική φλεγμονή, λόγω διατηρούμενων ικών αντιγόνων που πυροδοτούν έναν καταρράκτη αντιγόνου-αντισώματος-συμπληρώματος. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν στρωματικές διηθήσεις – μονοεστιακές, πολυεστιακές ή διάχυτες – στρωματικό οίδημα, ανοσολογικό δακτύλιο, λέπτυνση κερατοειδούς και στρωματική νεοαγγείωση. Ακολουθεί γενικά μια χρόνια πορεία με χαμηλού βαθμού φλεγμονή και περιόδους σχετικής ηρεμίας και εξάρσεων (Valerio & Lin, 2019).

Μυκητική κερατίτιδα



Εικόνα 11. Μυκητική κερατίτιδα (Atlas Entry - Fungal Keratitis, n.d.)
Retrieved May 13, 2022, from <http://www.eyerounds.org/atlas/pages/Fungal-keratitis/index.htm>

2.7.1 Επιδημιολογία μυκητικής κερατίτιδας

Επίπτωση

Η μυκητική κερατίτιδα αποτελεί επείγουσα, σοβαρή λοίμωξη ιδιαίτερα στις τροπικές αναπτυσσόμενες χώρες, όπου μπορεί να αγγίζει έως και το 67% όλων των περιπτώσεων λοιμώδους κερατίτιδας (Acharya et al., 2017a) (Chitamparam et al., 2020).

Σε τροπικά και υποτροπικά κλίματα οι υφομύκητες είναι οι κυρίαρχοι αιτιολογικοί μικροοργανισμοί ενώ ο τραυματισμός αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου (L Brown et al., 2021). Αντίθετα, περιορισμένες περιπτώσεις μυκητικής κερατίτιδας αναφέρονται σε αναπτυγμένες χώρες, στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ, όπου θεωρείται σπάνια οφθαλμική λοίμωξη η οποία συχνά

διαφεύγει της σωστής διάγνωσης και η οποία τις περισσότερες φορές σχετίζεται με τη χρήση φακών επαφής (Ong et al., 2016)(Bograd et al., 2019) .

Το 2020 οι Brown et al, εκτίμησαν πρώτοι την παγκόσμια ετήσια επίπτωση της μυκητικής κερατίτιδας να ανέρχεται σε 1.051.787 περιπτώσεις (Lottie Brown et al., 2021). Υπέθεσαν πως αν στα παραπάνω προστεθούν και όλες οι αδιάγνωστες περιπτώσεις μικροβιακής κερατίτιδας με ψευδώς αρνητικές καλλιέργειες, που είναι στην παραγματικότητα μυκητικής αιτιολογίας, η παγκόσμια επίπτωση θα ανέρχεται σε 1.480.916 περιπτώσεις /έτος, με τις υψηλότερες τιμές να αφορούν την Ασία και την Αφρική και τις χαμηλότερες την Ευρώπη. Υπολόγισαν επίσης πως σχεδόν 10–25% των οφθαλμών με μυκητική κερατίτιδα θα υποστούν τελικά διάτρηση ή θα χρειαστούν εξόρυξη, ενώ τουλάχιστον ένα 60% των ασθενών (δηλαδή 800.000 άνθρωποι/έτος) ακόμα και αν ιαθούν, θα παραμείνουν μονόφθαλμοι. Οι Brown et al εκτιμούν πως 84.143 – 115.697 οφθαλμοί αφαιρούνται παγκοσμίως χειρουργικά κάθε χρόνο και ότι ιδίως στις χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος, 610.821 οφθαλμοί τυφλώνονται ετησίως από μυκητική κερατίτιδα (Lottie Brown et al., 2021).

Πιο πρόσφατα, το 2021, οι Hoffman et al εκίμησαν επιπλέον πως 1,2-14,0% από όλες τις περιπτώσεις μικροβιακής κερατίτιδας στην Ευρώπη και Β. Αμερική έχουν μυκητική αιτιολογία, με τα αντίστοιχα ποσοστά να ανέρχονται σε 37,7 – 81,5% για τις τροπικές και υποτροπικές χώρες όπως στην υποσαχάρια Αφρική και Ν. Ασία (Hoffman et al., 2021b). Στις χώρες αυτές το υγρό κλίμα, με τα υψηλά επίπεδα υγρασίας και τις έντονες βροχοπτώσεις, ευνοεί την ανάπτυξη των μυκήτων. Επιπλέον πρόκειται για αναπτυσσόμενα κράτη, στηριζόμενα στην αγροτική οικονομία, με κατοίκους εργαζόμενους συχνά στην ύπαιθρο και άρα εκτεθειμένους σε οφθαλμικούς τραυματισμούς από φυτικής προέλευσης υλικά, με επακόλουθη βλάβη του επιθηλιακού φραγμού και εισβολή των μυκήτων στον κερατοειδή. Πολλοί επίσης από αυτούς τους ασθενείς που ζουν σε απομακρυσμένες αγροτικές περιοχές αμελούν, δεν παρουσιάζονται εύκολα ή καθυστερούν να παρουσιαστούν στον οφθαλμίατρο, σκεπτόμενοι τη μεγάλη απόσταση, το κόστος θεραπείας, την απώλεια του μεροκάματου ή την έλλειψη συνοδού ατόμου (Lottie Brown et al., 2021). Αυτή η καθυστέρηση οδηγεί σε φτωχή πρόγνωση αφού όταν αποφασίσουν να ζητήσουν ιατρική βοήθεια, η φλεγμονή έχει προχωρήσει και οι μύκητες έχουν πλέον διεισδύσει στα βαθύτερα στρώματα του οφθαλμού όπου τα τοπικά αντιμυκητικά δεν είναι αποτελεσματικά (Manikandan et al., 2019)(Hoffman et al., 2021b).

Η επίπτωση της μυκητικής κερατίτιδας δεν διαφέρει μόνο ανάμεσα στα κράτη αλλά και ανάμεσα σε διάφορες περιοχές κάθε χώρας λόγω κυρίως των διαφορετικών παραγόντων κινδύνου, του τρόπου μόλυνσης και του είδους του μύκητα. Επομένως η γνώση της τοπικής επιδημιολογίας είναι κρίσιμη για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής αγωγής ενώ επιπλέον η τακτική επιτήρησή της δύναται να ανιχνεύσει εγκαίρως νεοαναδυόμενα είδη μυκήτων και τοπικές εξάρσεις κρουσμάτων (Manikandan et al., 2019).

Οι Hoffman et al παρατήρησαν επίσης πως η επίπτωση της νόσου μεταβάλλεται σε συνάρτηση με το χρόνο. Αυτή η μεταβολή είναι πιο έντονη στις αναπτυσσόμενες χώρες όπως π.χ. στην Ταϊλάνδη, όπου ενώ στο διάστημα μεταξύ 1982 και 2003 ο μέσος όρος των περιστατικών ήταν 13,6%, ανήλθε σε 50,8% μεταξύ 2003 – 2006. Το ίδιο συνέβη στο Νεπάλ όπου το ποσοστό αυξήθηκε από 23,1% το 1981, σε 70% το 2011, αλλά και στη Γκάνα της Αφρικής από 56,1% το 1995, σε 74,7% μεταξύ 1999 - 2001. Ως πιθανές αιτίες για αυτές τις μεταβολές αναφέρονται η κλιματική αλλαγή με αύξηση της υγρασίας, η εκτεταμένη χρήση τοπικών αντιβιοτικών ως αρχική εμπειρική αγωγή ή/και τοπικών κορτικοστεροειδών, η συχνότερη εμφάνιση των παραγόντων κινδύνου όπως του σακχαρώδους διαβήτη, η βελτίωση των εργαστηριακών μεθόδων που οδηγεί συχνότερα τόσο σε σωστή διάγνωση όσο και σε καλύτερη επιτήρηση και αναφορά των περιστατικών. Σε όλα τα παραπάνω προστίθεται η αύξηση της χρήσης φακών επαφής, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες (Hoffman et al., 2021b).

Αιτιολογικοί παράγοντες γενικά

Η μυκητική κερατίτιδα δύναται να οφείλεται σε ζυμομύκητες, κυρίως είδη *Candida*, ή σε υφομύκητες, κυρίως *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp. και φαιοϋφομύκητες (Ahmadikia et al., 2021). Τελευταία, παρατηρείται παγκοσμίως μια δραματική αύξηση των περιστατικών κερατίτιδας από υφομύκητες. Οι περισσότερες περιπτώσεις καταγράφονται σε αναπτυσσόμενες χώρες με τροπικό/υποτροπικό κλίμα και προκαλούνται έπειτα από τραυματισμό του κερατοειδούς (Manikandan et al., 2019).

Στη μελέτη των Acharya et al 2020 με 393 θετικές καλλιέργειες, που αναφέρθηκε πιο πάνω στο κεφάλαιο της βακτηριακής κερατίτιδας, οι μύκητες που απομονώθηκαν ήταν: *Fusarium* spp. (37,1%), *Aspergillus* spp. (30%), αταυτοποίητοι φαιοϋφομύκητες (17,5%), *Microsporidia* (7,7%), *Curvularia* (4,2%), *Cladosporium* (2,1%) και *Candida* spp. (0,7%). Από τις 64 περιπτώσεις τραυματισμών με φυτικό υλικό, στις 23 απομονώθηκαν μύκητες σ' αυτή τη μελέτη.

Εντούτοις και στις αναπτυσσόμενες χώρες παρατηρείται αύξηση των περιστατικών κερατίτιδας, κυρίως από *Fusarium* spp. σχετιζόμενη με χρήση φακών επαφής, με τους οικονομικά ευάλωτους ασθενείς να προσβάλλονται περισσότερο (Hoffman et al., 2021a).

Κερατίτιδες από ζυμομύκητες έχουν καταγραφεί συχνότερα σε χώρες με εύκρατο κλίμα και σχετίζονται τυπικά με χρήση κορτικοστεροειδών, αλλοιώσεις της επιφάνειας των οφθαλμών, τοπικές επεμβάσεις, χρήση φακών επαφής και ανοσοανεπάρκεια (Hoffman et al., 2021a).

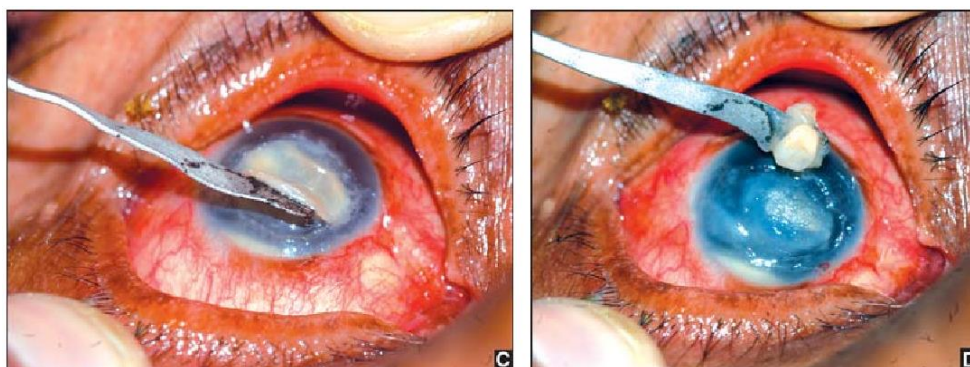
Η μυκητική κερατίτιδα παρουσιάζει δυσκολίες τόσο στη διάγνωση όσο και στην αντιμετώπισή της, έχει χειρότερη πρόγνωση από τη βακτηριακή και θεωρείται παγκοσμίως μια από τις κύριες αιτίες μείωσης ή/και απώλειας της όρασης

(Kumar et al., 2019). Ακόμα περισσότερο, η κερατίτιδα από υφομύκητες θεωρείται επείγον περιστατικό που απαιτεί αυξημένα αντανακλαστικά του οφθαλμιάτρου για σωστή κλινική διάγνωση και άμεση θεραπεία. Ενίοτε ακόμα και μετά την έγκαιρη αντιμετώπιση η απώλεια της όρασης είναι αναπόφευκτη

2.7.2 Διάγνωση

Η σωστή διάγνωση είναι πρόκληση για τον κλινικό ιατρό ο οποίος πρέπει να διαθέτει γρήγορα αντανακλαστικά και σχετική ιατρική εκπαίδευση. Συχνά, δεν είναι δυνατή η διάκριση μεταξύ βακτηριακής και μυκητικής κερατίτιδας (Hoffman et al., 2021a). Τυπική εμφάνιση μυκητικού έλκους δεν υφίσταται. Χαρακτηριστικά του έλκους του κερατοειδούς από μύκητα, μπορεί να είναι το γεωγραφικό σχήμα με διήθηση του στρώματος, τα αμβλέα χείλη, οι διακλαδώσεις («φτερωτή όψη» στο σχήμα της διήθησης) και τα δορυφόρα αποστήματα. Άλλο χαρακτηριστικό εύρημα είναι ότι η βλάβη σχηματίζει μια υπέγερση σχετικά με τον υπόλοιπο κερατοειδή με παρουσία ή απώλεια του υπερκείμενου επιθηλίου (Hoffman et al., 2021a) (P. A. Thomas et al., 2005). Ο ασθενής παρουσιάζεται με ερυθρό οφθαλμό, έντονο πόνο και μειωμένη όραση. Η κλινική εξέταση αποκαλύπτει υπεραίμια του επιπεφυκότα και τη χαρακτηριστική διήθηση του κερατοειδούς. Υπόπιο και ινώδες εξίδρωμα παρατηρούνται πιο συχνά σε βακτηριακής αιτιολογίας κερατίτιδα. (Hoffman et al., 2021a) (P. A. Thomas et al., 2005).

Επομένως το κρίσιμο ζήτημα για τη διάγνωση μυκητικών λοιμώξεων του οφθαλμού είναι η μικροβιολογική ταυτοποίηση του αιτιολογικού παράγοντα σε κλινικά δείγματα. Η λήψη ξεσμάτων από έλκος κερατοειδούς πραγματοποιείται ιδανικά με την ειδική σπάτουλα kimura ή εναλλακτικά με αποστειρωμένους βαμβακοφόρους στυλεούς, αφού πρώτα έχει αναισθητοποιηθεί ο οφθαλμός με 2 σταγόνες τετρακαΐνη 5mg/ml. Το υλικό στρώνεται σε Sabouraud άγαρ σχηματίζοντας το γράμμα C τρεις φορές. Κατά τον ίδιο τρόπο γίνεται η προετοιμασία πλακιδίων για άμεση μικροσκόπηση.



Εικόνα 12. Λήψη ξεσματος κερατοειδούς με σπάτουλα Kimura. (Arvinds Atlas of Fungal Corneal Ulcers, 2008).

Η ανάπτυξη των μυκήτων στην καλλιέργεια απαιτεί χρονικό διάστημα από 48 – 72 ώρες έως και 2 εβδομάδες. Πιο σπάνια είδη απαιτούν χρόνο για την ανάπτυξή τους έως και 35 μέρες (M. Acharya et al., 2020) (Vanzzini Zago et al., 2012). Λόγω αυτής της αργοπορίας και μέχρι να βγει το αποτέλεσμα της καλλιέργειας για την επιλογή των κατάλληλων αντιμυκητικών, η θετική μικροσκοπική εξέταση για μύκητες στα ξεσματά του κερατοειδούς αρκεί για την έναρξη της αντιμετώπισης. Επιπλέον η μικροσκόπηση αποτελεί συχνά το μόνο διαθέσιμο διαγνωστικό εργαλείο σε χώρες χαμηλού εισοδήματος αλλά υψηλής επίπτωσης της νόσου. Για τη μικροσκοπική εξέταση χρησιμοποιούνται χρώσεις όπως Gram, λακτοφαινόλης (lactophenol cotton blue), και periodic acid Schiff (PAS) οι οποίες συνήθως αποκαλύπτουν τις υφές των μυκήτων. Οι χρώσεις με calcofluor white (CFW) και Blankophor® απαιτούν μικροσκόπιο φθορισμού. Ψευδώς αρνητική καλλιέργεια σχετίζεται με ανεπαρκή ποσότητα ή κακή ποιότητα δείγματος, προηγηθείσα χρήση από τον ασθενή αντιμικροβιακών παραγόντων ή λανθασμένους χειρισμούς στο εργαστήριο. Εμμένουσα θετική καλλιέργεια μετά από διάστημα 6 ημερών από την έναρξη της θεραπείας αποτελεί οϊωνό φτωχής έκβασης (Hoffman et al., 2021b) (Lottie Brown et al., 2021).

Νεότερες και ταχύτερες μέθοδοι διάγνωσης κερδίζουν όλο και περισσότερο έδαφος, όπως η in vivo ομοεστιακή (confocal) μικροσκόπηση με την οποία αποκαλύπτεται η παρουσία υφών στα βαθύτερα επίπεδα του κερατοειδή αλλά και μοριακές τεχνικές (η ταχύτητα και ακρίβεια της PCR την καθιστούν εξαιρετικό εργαλείο διάγνωσης). Επίσης η φασματομετρία μάζας (MALDI TOF MS) αποτελεί μια νέα μέθοδο για εξίσου γρήγορη και αξιόπιστη διάγνωση. Δυστυχώς, όλες οι παραπάνω μέθοδοι δεν είναι διαθέσιμες σε φτωχές και ευάλωτες χώρες, παρόλο που είναι αυτές που τις χρειάζονται περισσότερο εξαιτίας του υψηλού φορτίου της νόσου (Hoffman et al., 2021b)(Lottie Brown et al., 2021) (Zemba et al., 2022)(Raj et al., 2021).

2.7.3 Προδιαθεσικοί παράγοντες

Όλες οι καταστάσεις που προκαλούν βλάβη του οφθαλμικού επιθηλιακού φραγμού ευνοούν την είσοδο των μυκήτων στον κερατοειδή και ανάπτυξη φλεγμονής. Ο τραυματισμός με φυτικής προέλευσης υλικό αποτελεί τον συχνότερο παράγοντα κινδύνου και αφορά κυρίως νέους, άνδρες αγρότες σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου, σύμφωνα με μελέτες, φτάνει το ποσοστό 24 – 83% (Hoffman et al., 2021b).

Η χρήση φακών επαφής συνιστά τον κύριο προδιαθεσικό παράγοντα στα αναπτυγμένα κράτη σε ποσοστό 37 – 67% (Hoffman et al., 2021b). Εδώ ο κίνδυνος σχετίζεται με τον τύπο των φακών, τη συχνότητα αντικατάστασής τους και τον τρόπο καθαρισμού τους (πως και με τι) (Hoffman et al., 2021b). Η παγκόσμια έξαρση κρουσμάτων κερατίτιδας από *Fusarium* κατά το διάστημα

2005 – 2006, προκλήθηκε από ένα συγκεκριμένο διάλυμα καθαρισμού φακών επαφής (Bullock et al., 2016) (Hoffman et al., 2021b).

Νόσοι των οφθαλμών όπως ξηροφθαλμία, βλεφαρίτιδα, χρόνιες επιθηλιακές αλλοιώσεις ή φλεγμονές προσβάλλουν το κερατοειδικό επιθήλιο και επομένως επιτρέπουν την διείσδυση των μυκήτων στον κερατοειδή (Hoffman et al., 2021b). Συστηματικές νόσοι που χαρακτηρίζονται από μειωμένη ανοσολογική απάντηση όπως η λοίμωξη από HIV αλλά και ο σακχαρώδης διαβήτης, όπου η αυξημένη τιμή γλυκόζης στο αίμα αλλοιώνει την οφθαλμική επιφάνεια και ευνοεί την εύκολη προσκόλληση και πολλαπλασιασμό των μυκήτων, αποτελούν επίσης προδιαθεσικούς παράγοντες (Hoffman et al., 2021b). Τα κορτικοστεροειδή είναι άλλος ένας παράγοντας κινδύνου είτε όταν χρησιμοποιούνται συστηματικά, επειδή επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, είτε τοπικά γιατί επιπλέον ευνοούν τη βαθύτερη διείσδυση του μύκητα στον κερατοειδή και οδηγούν σε χειρότερη έκβαση (Hoffman et al., 2021b). Επίσης μια προηγηθείσα οφθαλμολογική επέμβαση, όπως καταρράκτης, λέιζερ ή μεταμόσχευση κερατοειδούς προδιαθέτουν σε ανάπτυξη μυκητικής κερατίτιδας (Hoffman et al., 2021b).

2.7.4 Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από την επιθετικότητα του παθογόνου μικροοργανισμού και τους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή. Τα επιθηλιακά κύτταρα που είναι στενά συνδεδεμένα, αποτελούν τον πρώτο φραγμό. Στην επιφάνεια επίσης του οφθαλμού υπάρχει μεγάλος αριθμός ουσιών με αντιφλεγμονώδη και βακτηριοκτόνο δράση, όπως η εκκριτική IgA και γλυκοπρωτείνες βλεννίνης (mucin glycoproteins), αλλά και αντιμικροβιακά πεπτίδια (AMPs) που κυρίως βρίσκονται στο υγρό των δακρύων για να αναστέλλουν ή να σκοτώνουν τα μικρόβια (Yang et al., 2021). Ο κερατοειδής λειτουργεί και ως φραγμός και προστατεύει τον ενδοφθάλμιο ιστό από πιθανές βλάβες. Τα κύτταρα άμυνας του ξενιστή, όπως τα μακροφάγα, δενδριτικά και ουδετερόφιλα, διαθέτουν υποδοχείς (PRRs) που κατά την ανοσιακή απάντηση αναγνωρίζουν ειδικά μόρια που υπάρχουν στο κυτταρικό τοίχωμα του παθογόνου μύκητα (PAMPs), όπως χιτίνη, β-γλυκάνη και μαννάνη. Οι υποδοχείς (PRRs) συμπεριλαμβάνουν κυρίως υποδοχείς λεκτίνης (c-type lectin receptors, CLR), Toll-like receptors (TLRs), υποδοχείς δέσμησης νουκλεοτιδίων (NLRs) και άλλους (SRs, scavenger receptors). Από τους TLRs, οι TLR-2 και TLR-4 βρίσκονται πάνω στα επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδή, οι οποίοι αφού αναγνωρίσουν τα μόρια που υπάρχουν στο κυτταρικό τοίχωμα του παθογόνου μύκητα (PAMPs) ενεργοποιούν τον πυρηνικό παράγοντα κάπα Β (NF-κΒ) και προωθούν την απελευθέρωση των TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, INF-γ και την έναρξη της ανοσολογικής απάντησης (Yang et al., 2021).

Περιγραφικά η διαδικασία έχει ως εξής: Όταν οι μύκητες προσκολληθούν στον ιστό του κερατοειδή, τα μόρια PAMPs (χιτίνη, β-γλυκάνη και μαννάνη) που διαθέτουν στο κυτταρικό τους τοίχωμα, αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς PRRs (TLRs, CLRs, NLRs, SR) που βρίσκονται στα κύτταρα άμυνας του ξενιστή. Σαν αποτέλεσμα, αυτά τα κύτταρα άμυνας απελευθερώνουν διάφορους τύπους κυττοκινών, όπως ιντερλευκίνες, tumor necrosis factors (TNFs) και χημειοκίνες που προωθούν τα μακροφάγα και ουδετερόφιλα να μεταναστεύσουν στον τόπο της λοίμωξης και να δώσουν το έναυσμα επακόλουθων φλεγμονωδών αντιδράσεων. Επιπροσθέτως άλλα κυτταρικά προϊόντα, από μαστοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ενεργοποιημένα δενδριτικά και επιθηλιακά κύτταρα, όπως VIP (vasoactive intestinal peptide), MaR1 (maresin 1) και IDO (indoleamine 2,3 dioxygenase) επίσης ρυθμίζουν την ανοσολογική διαδικασία (Yang et al., 2021).

2.7.5 Αιτιολογικοί παράγοντες-Μύκητες

Υαλοϕομομύκητες

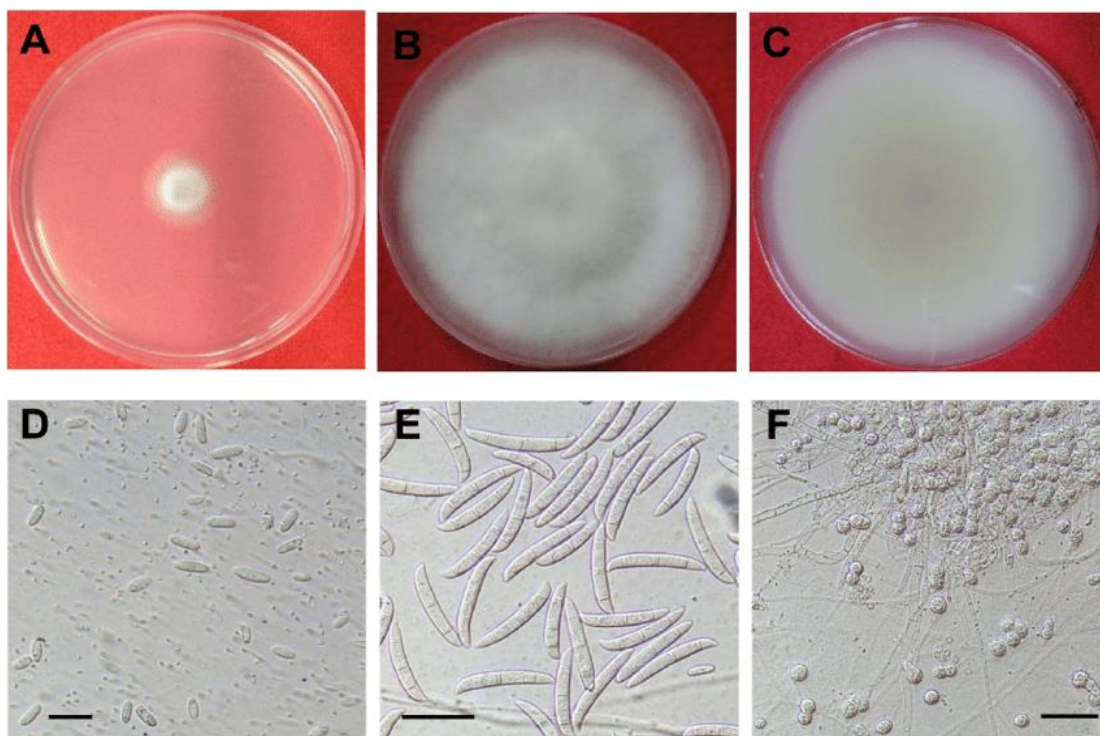
Fusarium

Τα είδη *Fusarium* αποτελούν παγκοσμίως τον πιο συχνό αιτιολογικό παράγοντα κερατίτιδας (Szaliński et al., 2021). Είναι ευρέως διαδεδομένα στο έδαφος, υπέδαφος και τα φυτά ενώ έχουν ανιχνευθεί επιπλέον στον αέρα, και το υδάτινο περιβάλλον της θάλασσας (Sáenz et al., 2020).

Η ταξινόμηση του γένους *Fusarium*, η οποία αρχικά περιγράφηκε από τον Link το 1809 και βασίστηκε στο χαρακτηριστικό σχήμα «μπανάνας» των κονιδίων, άλλαξε με την πάροδο των ετών. Στην πιο πρόσφατη εκδοχή της, το γένος *Fusarium* ταξινομείται στα εξής συμπλέγματα ειδών: *F. solani* species complex (FSSC), *F. oxysporum* (FOSC), *Gibberella (Fusarium) fujikuroi* (GFSC), *F. incarnatum-F. equiseti* (FIESC), *F. sambucinum* (FSAMSC), *F. tricinctum* (FTSC), *F. chlamydosporum* (FCSC) και *F. dimerum* (FDSC) (Sáenz et al., 2020). Επιπροσθέτως, σε ορισμένες μελέτες υποστηρίζεται η άποψη πως, βάσει φυλογενετικών αναλύσεων, μέλη του FSSC θα πρέπει να μετακινηθούν στο γένος *Neocosmospora* όπου συμπεριλαμβάνονται τα είδη *N. petroliphila (F. petroliphilum)*, *N. keratoplastica (F. keratoplasticum)*, *N. falciformis (F. falciforme)* και *N. solani (F. solani)* μαζί με τα νέα είδη *N. gamsii*, *N. suttoniana* και *N. catenate* (Sáenz et al., 2020).

Παρόλα αυτά, σε πιο πρόσφατη εργασία υποστηρίζεται, με βάση ισχυρά επιχειρήματα, ότι ανήκει στο γένος *Fusarium* (O'Donnell et al., 2020). Τα είδη *Fusarium* προσβάλλουν τόσο τους ανθρώπους όσο και τα ζώα και τα φυτά. Στη γεωργία βλαπτουν τα σιτηρά που αποτελούν σημαντική τροφή για ανθρώπους και ζώα. Για να αντιμετωπιστεί δυστυχώς αυτό το πρόβλημα, χρησιμοποιούνται ευρέως στις καλλιέργειες ενώσεις αζολών οι οποίες μέσω της τροφικής αλυσίδας περνούν στους ανθρώπους και ευθύνονται για αυξημένα επίπεδα ανοτοχής στα αντιμυκητικά (Sáenz et

al., 2020)(Godeau et al., 2020)(Schoustra et al., 2019). Μελέτη από την Ινδία συνέκρινε και ανακάλυψε ομοιότητες στις ευαισθησίες ειδών *Fusarium* που απομονώθηκαν τόσο από ασθενείς με κερατίτιδα προκαλούμενη από τραυματισμό με φυτικό υλικό, όσο και από πηγές από το περιβάλλον (έδαφος, φυτά, κήπους, πάρκα και χωράφια). Τα είδη *F. falciforme* και *F. keratoplasticum* βρέθηκαν να υπερισχύουν ενώ παρουσίασαν υψηλές τιμές MIC στις fluconazole, ketoconazole και terbinafine τόσο στα κλινικά όσο και στα περιβαλλοντικά στελέχη (Sáenz et al., 2020)(Homa et al., 2018).



Εικόνα 13. Καλλιέργεια *Fusarium solani* (από Jeon et al., 2013): (A) 2-day-old colony on PDA, (B) aerial mycelia of 1-week-old colony on PDA, (C) undersurface of 1-week-old colony on PDA, (D) microconidia, (E) macroconidia, and (F) chlamydospores.

Τα ίδια είδη (*F. falciforme* και *F. keratoplasticum*) σχετίζονται επίσης με τη φουσαρίωση των αυγών της θαλάσσιας χελώνας που αντιμετωπίζεται παγκοσμίως ως επείγουσα νόσος (Smyth et al., 2019). Είδη *Fusarium* προκαλούν ευκαιριακές λοιμώξεις και σε άλλα υδρόβια ζώα όπως ιππόκαμπους και δελφίνια (Sáenz et al., 2020).

Στους ανθρώπους προκαλεί ένα ευρύ φάσμα λοιμώξεων, επιφανειακών (ονυχομυκητίαση, κερατίτιδα) σε ανοσοεπαρκείς, και εν τω βάθει σε ανοσοκατεσταλμένους (Sáenz et al., 2020). Εν τω βάθει λοιμώξεις προκαλούνται συνηθέστερα σε ασθενείς με ουδετεροπενία και/ή ανοσοανεπάρκεια Τ-κυττάρων, αιματολογικές κακοήθειες αλλά και προσφάτως με COVID -19. Η είσοδος του μύκητα

στον οργανισμό γίνεται κυρίως αερογενώς με αποτέλεσμα να προσβάλλονται περισσότερο το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Στους πνεύμονες προκαλεί ευρύ φάσμα νόσων που εκτείνεται από αλλεργική βρογχοπνευμονική φουσαριώση έως και πνευμονία (Barberis et al., 2022). Μπορεί επίσης να εισβάλλει από περιοχές σώματος όπου υπάρχει λύση συνεχείας δέρματος ή/και των υποκείμενων ιστών και να προκαλέσει τοπικές φλεγμονές όπως κυτταρίτιδα με ή χωρίς νέκρωση αλλά και εν τω βάθει λοιμώξεις. Άλλες πιθανές πύλες εισόδου αποτελούν ο γαστρεντερικός σωλήνας και οι κεντρικοί ενδοφλέβιοι καθετήρες οι οποίοι ευθύνονται για ανάπτυξη μυκηταιμίας (Nucci et al., 2021).

Εν τω βάθει φουσαριώσεις προκαλούνται τόσο στην κοινότητα όσο και ενδονοσοκομειακά. Τα υδραυλικά συστήματα μέσα στα νοσοκομεία (π.χ. αποχετεύσεις, κεφαλές ντους) αποτελούν πιθανές δεξαμενές. Οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς προσβάλλονται είτε μέσω εισπνοής ήδη μολυσμένου αέρα, είτε από μολυσμένο νερό (μέσω άμεσης επαφής με σαθρό δέρμα ή μέσω εισπνοής αερολυμάτων) (Nucci et al., 2021).

Ως προδιαθεσικοί παράγοντες για ονχομυκητίαση αναφέρονται ο τραυματισμός, η προχωρημένη ηλικία, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι αθλητικές δραστηριότητες, η ανοσοκαταστολή, διάφορες κακοήθειες, η καθιστική ζωή και τα στενά υποδήματα. Αφού εγκατασταθεί στα νύχια, ο μύκητας σχηματίζει βιομεμβράνη, με συνέπειες την αντοχή του στα αντιμυκητικά, την προστασία του από την άμυνα του ξενιστή και τη διείσδυση της φλεγμονής σε κατώτερα στρώματα (Veiga et al., 2018)(Sáenz et al., 2020).

Η κερατίτιδα από είδη *Fusarium* θεωρείται επείγουσα κατάσταση. Χωρίς κατάλληλη αντιμετώπιση η φλεγμονή προχωράει αδυσώπητα σε διάτρηση, ενδοφθαλμίτιδα και τελικά απώλεια του οφθαλμού. Υπολογίζεται πως 42-52,5% όλων των περιστατικών μυκητικής κερατίτιδας οφείλεται σε κάποιο είδος *Fusarium* με τα περισσότερα να καταγράφονται σε τροπικές χώρες και να αφορούν νέους άνδρες, αγρότες, μετά από τραυματισμό (Hoffman et al., 2021b)(Manikandan et al., 2019). Στα εύκρατα κράτη τα περιστατικά κερατίτιδας από *Fusarium* αφορούν συχνότερα γυναίκες και σχετίζονται με τη χρήση φακών επαφής. Χαρακτηριστική είναι η έξαρση κρουσμάτων που καταγράφηκε το διάστημα μεταξύ 2005-2006 και οφειλόταν στο διάλυμα καθαρισμού ReNu with MoistureLoc (Bausch and Lomb, USA) και η οποία έληξε μόλις το διάλυμα ανακλήθηκε και αποσύρθηκε από την αγορά. Οι έρευνες που πραγματοποιήθηκαν για να βρεθεί η πηγή της επιδημίας έδειξαν ότι δεν οφειλόταν σε μόλυνση του διαλύματος (τα στελέχη που απομονώθηκαν από τους χρήστες δεν είχαν συσχέτιση), αλλά ο τύπος του ίδιου του διαλύματος, το οποίο παρουσίαζε μειωμένη δραστηριότητα κατά του *Fusarium* υπό ορισμένες συνθήκες. Πιο συγκεκριμένα, η αντιμικροβιακή αλεξιδίνη, που υπήρχε στο διάλυμα, έχανε την επίδρασή της στα στελέχη *Fusarium* όταν θερμαινόταν η πλαστική φιάλη ReNu (Epstein, 2007)(Bullock et al., 2016). Οι περισσότερες περιπτώσεις προέρχονταν από το Χονγκ-Κονγκ (σύνολο 33), Σιγκαπούρη (66) και ΗΠΑ (164 περιστατικά) (Hoffman et al., 2021b)(Khor et al., 2006a) (Au et al., 2008) (Galarreta et al., 2007) (Gaujoux et al., 2008) (Kaufmann et

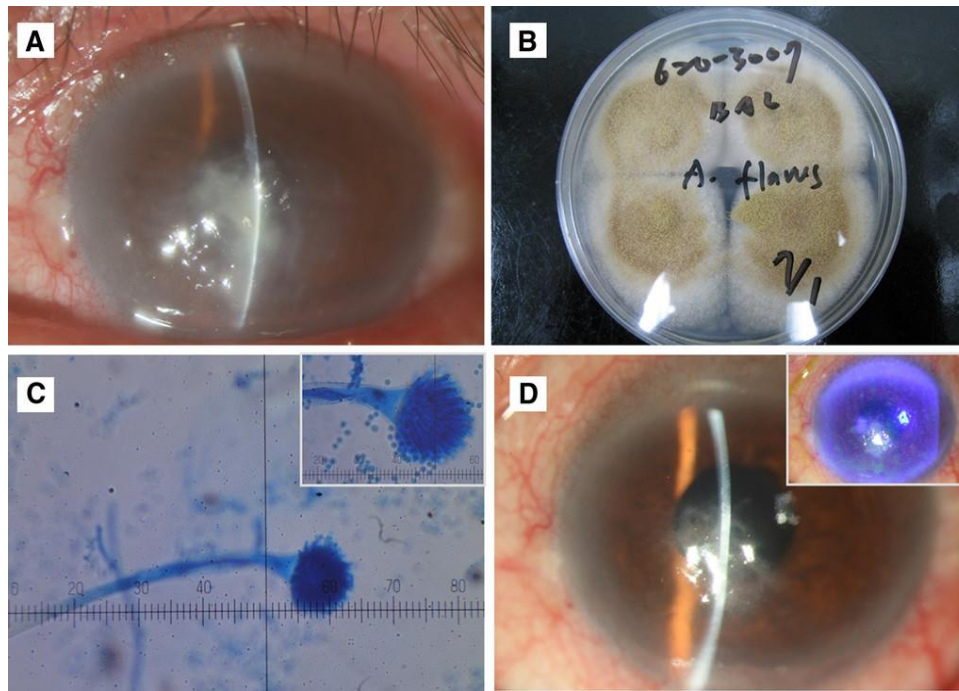
al., 2008) (Ma et al., 2009) (Y. Acharya et al., 2017b) (Khor et al., 2006b) (Chang et al., 2006). Αναμφίβολα, οι κακές πρακτικές υγιεινής από τους χρήστες φακών επαφής και η μη συμμόρφωση με τις οδηγίες των κατασκευαστών αυξάνουν τον κίνδυνο μυκητικών λοιμώξεων. Μια ελληνική μελέτη των Mela et al. (2015), παρέθεσε περιπτώσεις ασυμπτωματικών χρηστών και τις συνθήκες αποθήκευσης και συντήρησης των φακών επαφής τους και απέδειξε ότι η απομόνωση μυκήτων ήταν δυνατή ακόμη και μεταξύ όσων δήλωναν ότι συμμορφώνονταν σε όλες τις οδηγίες και τους κανόνες υγιεινής, με αποτέλεσμα να διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης (Mela et al., 2015). Επιπλέον, διαπίστωσαν πως τα απολυμαντικά διαλύματα που περιέχουν υπεροξειδίο του υδρογόνου είναι λιγότερο αποτελεσματικά για την εξάλειψη των μυκητικών ειδών από διάφορα άλλα εναλλακτικά διαλύματα (Mela et al., 2015).

Αλλά και τα τελευταία χρόνια, η συχνότητα των κρουσμάτων κερατίτιδας από *Fusarium* σχετιζόμενης με φακούς επαφής έχει αυξηθεί σε χώρες με εύκρατο κλίμα όπως το Λονδίνο, από 18% (1994-2006) σε 42% (2007-2014), αλλά και τη Γερμανία όπου καταγράφηκαν 15 περιστατικά το διάστημα 2014-2015. Προσφάτως, παρόμοιες αυξήσεις έχουν αναφερθεί στην Ολλανδία και Δανία (Walther et al., 2017)(Oliveira dos Santos et al., 2020)(Nielsen et al., 2015a).

Η παθογένεια της κερατίτιδας από *Fusarium* εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του στελέχους και την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή (Szaliński et al., 2021). Η θερμοκρασία εντός του κερατοειδή (32,6 +/- 0,700C) είναι ιδανική για την ανάπτυξη του μύκητα (Sáenz et al., 2020). Ενίοτε εισβάλλει στον πρόσθιο θάλαμο όπου σχηματίζει μια μάζα στην περιοχή της κόρης, εμποδίζοντας τη φυσιολογική απορροή του υδατώδους υγρού με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (Ananthi et al., 2013)(Lakhundi et al., 2017).

Ο σχηματισμός ωστόσο βιομεμβράνης είναι καθοριστικός παράγοντας και συνεισφέρει στην αντοχή των στελεχών στα αντιμυκητικά (Szaliński et al., 2021). Η ικανότητα του *Fusarium* να σχηματίζει βιομεμβράνες, έχει μελετηθεί in vitro, σε μοντέλα φακών επαφής αλλά και in vivo σε κερατοειδή που πάσχει. Οι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο σχηματισμό βιομεμβράνης δύνανται να προάγουν την αγγειογένεση, την προσκόλληση, τη διείσδυση και την ανοσοτροποποίηση (Szaliński et al., 2021). Το *Fusarium* επίσης εκκρίνει ένζυμα όπως καρβοξυπεπτιδάσες, αμινοπεπτιδάσες και μυκοτοξίνες που το κάνουν ιδιαίτερα τοξικό και ικανό να προκαλεί έλκη στον κερατοειδή (Szaliński et al., 2021). Στον οργανισμό προωθεί την ενεργοποίηση των μακροφάγων, τη διήθηση από πολυμορφοπύρηνα και την αύξηση των επιπέδων των κυτοκινών όπως IL-1β, IL-8, IL-17 και TNF-α. Η ανοσολογική απάντηση μεσολαβείται από υποδοχείς όπως Toll-like 2 και 4 και υποδοχείς της βιταμίνης D. Επιπλέον προκαλεί αλλαγές στο προφίλ των πρωτεϊνών στα δάκρυα του ξενιστή (Szaliński et al., 2021).

Aspergillus



Εικόνα 14. Κερατίτιδα από *Aspergillus flavus* (C. Y. Lee et al., 2016).

Τα είδη *Aspergillus* προσβάλλουν συνηθέστερα το αναπνευστικό σύστημα ανοσοκατεσταλμένων ατόμων (de Jesus Carrion et al., 2019). Αποτελούν επιπλέον παγκοσμίως τη δεύτερη πιο κοινή αιτία κερατίτιδας με τα περισσότερα περιστατικά να καταγράφονται στις τροπικές και υποτροπικές χώρες. Ενοχοποιούνται διάφορα είδη, με πιο συχνά τα *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* και *A. terreus* (Hoffman et al., 2021b)(Manikandan et al., 2019). Κύριος παράγοντας κινδύνου είναι το τραύμα από φυτικό υλικό, μέσω του οποίου τα κονίδια διαπερνούν το κερατοειδικό επιθήλιο και εισβάλλουν στο στρώμα. Εκεί τα κονίδια σχηματίζουν υφές οι οποίες μπορούν να μεταναστεύσουν δια μέσω του στρώματος στον πρόσθιο θάλαμο και τον οπίσθιο οφθαλμό. Οι υφές ενεργοποιούν τα τοπικά μακροφάγα να παράξουν χημειοκίνες που μεσολαβούν για πρόσληψη ουδετεροφίλων από τα τριχοειδή αγγεία, με αποτέλεσμα τη θολερότητα του κερατοειδή, τη μείωση της όρασης και σε σοβαρές περιπτώσεις την απώλειά της (de Jesus Carrion et al., 2019). Τα κονίδια του ασπεργίλλου είναι επικαλυμμένα με μια υδρόφοβη στρώση από RodA υδροφοβίνες. Αυτές είναι πρωτεΐνες της επιφάνειας των υφομυκήτων, οι οποίες καλύπτουν τα μόρια του κυτταρικού τοιχώματος που είναι υπεύθυνα για την έναρξη της ανοσιακής απάντησης (Carrion et al., 2013). Επί απουσίας των RodA, τα μόρια αυτά, κυρίως η β -1,3 γλυκάνη και η α -μαννάνη, μένουν εκτεθειμένα στο κυτταρικό τοίχωμα των κονιδίων και μπορούν να αναγνωριστούν από τους υποδοχείς των κυττάρων άμυνας του ξενιστή, κυρίως από τις λεκτίνες c-type Dectin 1 και Dectin 2. Στην κερατίτιδα από ασπεργίλλο, όταν απουσιάζουν οι RodA πρωτεΐνες, ενεργοποιούνται οι λεκτίνες Dectin 1 και Dectin 2, οι οποίες προκαλούν τη μετανάστευση των ουδετεροφίλων στο

κερατοειδικό στρώμα για την αντιμετώπιση του μύκητα. Όταν υπάρχουν οι RodA, επικαλύπτουν τις β-1,3-D-γλυκάνη και α-μαννάνη της επιφάνειας των κονιδίων τους, αποκλείοντας την ανάγνωσή τους από τις Dectin 1 και Dectin 2 λεκτίνες, εμποδίζοντας έτσι την παραγωγή κυτταροκινών από τα μακροφάγα και τη διήθηση από τα ουδετερόφιλα και ενισχύουν την επιβίωση του μύκητα στον κερατοειδή (Carrion et al., 2013). Επιπλέον, ο *A. fumigatus* προκαλεί την αύξηση της IL-33 στον κερατοειδή η οποία προάγει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών του κυττάρων (You et al., 2019). Ο TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) είναι ένας υποδοχέας της επιφάνειας των μονοκυττάρων και πολυμορφοκυττάρων, ανήκει στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών και δύναται ακόμα περισσότερο να ενισχύσει την ανοσιακή απάντηση στον κερατοειδή που έχει μολυνθεί από *A. fumigatus* (Hu et al., 2015).

Η κλινική εικόνα της κερατίτιδας από ασπεργίλλο είναι γενικά παρόμοια με αυτή από *Fusarium*. Συνήθως όμως, ενώ τα έλκη από *Fusarium* έχουν πιο φτερωτή όψη στα άκρα και μη κίτρινη διήθηση, του ασπεργίλλου έχουν υπερυψωμένη επιφάνεια ή υπόπυο και δακτυλιοειδείς διηθήσεις (Hoffman et al., 2021b).

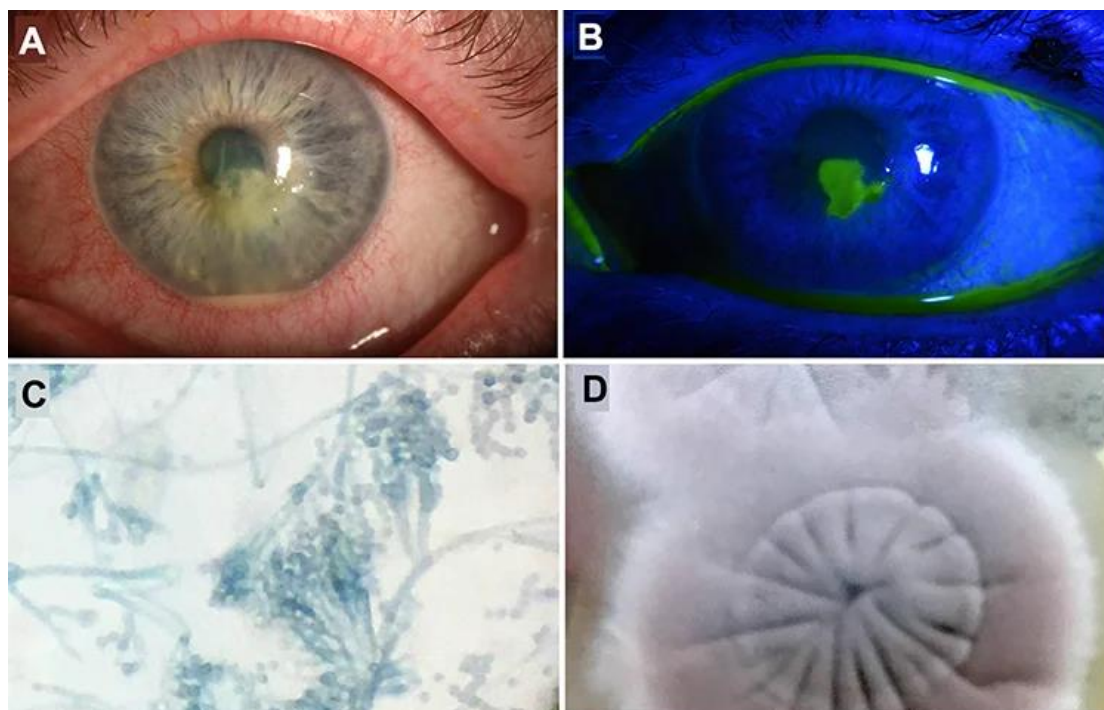
Άλλοι, πιο σπάνιοι υαλοϋφομύκητες που ευθύνονται για περιστατικά κερατίτιδας είναι οι εξής: *Sarocladium* spp., *Penicillium* spp., *Paecilomyces* spp., *Scedosporium* spp., *Purpureocillium lilacinum* (Hoffman et al., 2021b).

Purpureocillium lilacinum

Οι μύκητες του είδους *Purpureocillium lilacinum* (πρώην *Paecilomyces lilacinus*) είναι ασκομύκητες από την οικογένεια *Ophiocordycipitaceae*. Βρίσκονται στο έδαφος, σε υλικό υπό αποσύνθεση, έντομα, και θαλάσσιες μέδουσες (Pedezzi et al., 2021). Έχουν ιδιότητες που προάγουν την ανάπτυξη των φυτών ενώ εφαρμόζονται επίσης στο βιοέλεγχο των νηματωδών ελμίνθων επειδή παράγουν ένζυμα και δευτερογενείς μεταβολίτες που μολύνουν και σκοτώνουν τα αυγά τους (Pedezzi et al., 2021). Έχουν βρεθεί σε συστήματα παροχής νερού νοσοκομείου καθώς και σε ρεύματα νερού στη Μέση Ανατολή, πιθανότατα ως συνέπεια ακριβώς της γεωργικής χρήσης τους ως βιολογικών παραγόντων ελέγχου των φυτοπαρασιτικών νηματωδών ελμίνθων. Ταυτόχρονα όμως θεωρούνται αναδυόμενα παθογόνα, καθώς δύναται να προκαλέσουν σοβαρές λοιμώξεις στους ανθρώπους, συχνότερα οφθαλμικές -όπως κερατίτιδες- και ακολούθως δερματικές και υποδόριες (Sprute et al., 2021).

Παράγοντες κινδύνου για κερατίτιδα είναι η χρόνια κερατοπάθεια, μια προηγηθείσα οφθαλμολογική επέμβαση, το τραύμα του κερατοειδούς ή η χρήση των φακών επαφής (Oliveira, 2019). Έχουν περιγραφεί επίσης περιπτώσεις χωρίς ιστορικό τραύματος, αλλά με αναφερόμενους άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες όπως ανοσοκαταστολή, χρήση συστηματικών ανοσοκατασταλτικών και τοπικών κορτικοστεροειδών (Turner & Conrad, 2015). Πρόσφατα μάλιστα έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά οφθαλμικών λοιμώξεων σε ανοσοεπαρκή άτομα ιδίως στην Αυστραλία (H. Y. Bennett & Shah, 2022). Έχουν επίσης αναφερθεί κρούσματα λοιμώξεων που σχετίζονται με

αποστειρωμένο διάλυμα διττανθρακικού νατρίου, λοσιόν δέρματος αλλά και διαλύματα που χρησιμοποιούνται για αποστείρωση τεχνητών φακών (Luangsa-Ard et al., 2011), καθώς είναι ανθεκτικά στις διαδικασίες αποστείρωσης (Sprute et al., 2021). Επιπλέον, δύνανται να προκαλέσουν ιγμορίτιδα, διάτρηση ρινικού διαφράγματος, οστεομυελίτιδα, ονχομυκητίαση, κολπίτιδα αλλά και απειλητικές για τη ζωή συστηματικές λοιμώξεις, τόσο σε ανοσοκατεσταλμένους όσο και σε ανοσοεπαρκείς, όπως μυκηταιμία και ενδοκαρδίτιδα (Pedezzi et al., 2021).



Εικόνα 15. Κερατίτιδα από *Purpureocillium lilacinum* (Nguyen et al., 2020)

Η παθογένεια δεν είναι ξεκάθαρη. Η μόλυνση συμβαίνει συνήθως μέσω λύσης συνέχειας του δέρματος ή μέσω εισπνοής. Έχουν επίσης ανιχνευθεί σε ιατρικά όργανα, ιατρικές λοσιόν και καθετήρες. Οι λοιμώξεις από *P. lilacinum* παρουσιάζουν κοσμοπολίτικη κατανομή. Ο μύκητας ξεφεύγει από τους τοπικούς αμυντικούς μηχανισμούς και δύναται να μεταναστεύει μέσω της λεμφικής ροής. Τα κονίδια του επιπλέον, μολύνουν τα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα, αποδεικνύοντας την ικανότητά του να εισβάλλει στα ανθρώπινα φαγοκύτταρα και να διασπείρεται εύκολα (Sprute et al., 2021). Ως κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες για διεισδυτικές λοιμώξεις από *P. lilacinum* αναφέρονται οι αιματολογικές κακοήθειες, οι νεοπλασματικές νόσοι, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου και ο σακχαρώδης διαβήτης (Sprute et al., 2021).

Τα κλινικά σημεία είναι συνήθως μη ειδικά και περιλαμβάνουν πόνο στο σημείο της μόλυνσης, πυρετό και άλλα σχιζόμενα με την εμπλεκόμενη ανατομική περιοχή, όπως ερύθημα ή όζους δέρματος, δύσπνοια, νευρολογικά συμπτώματα. Οι δερματικές και

υποδόριες λοιμώξεις περικλείουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων από οίδημα, ερυθματώδεις βλατίδες και οζίδια, κυστίδια ή νεκρωτικές, ελκώδεις βλάβες, έως λοίμωξη των μαλακών ιστών. Η διάγνωση τίθεται μέσω της καλλιέργειας όπου οι αποικίες του μύκητα τυπικά αλλάζουν χρώμα, από λευκό στην αρχή, σε μωβ έως ιώδες μετά από 5-7 ημέρες. Κατά τη μικροσκόπηση διακρίνονται οι τυπικές επιμήκεις φυαλίδες που φέρουν κονίδια σε αλύσους. Στη διάγνωση επίσης συμβάλλουν απεικονιστικές και ιστοπαθολογικές εξετάσεις (Sprute et al., 2021).

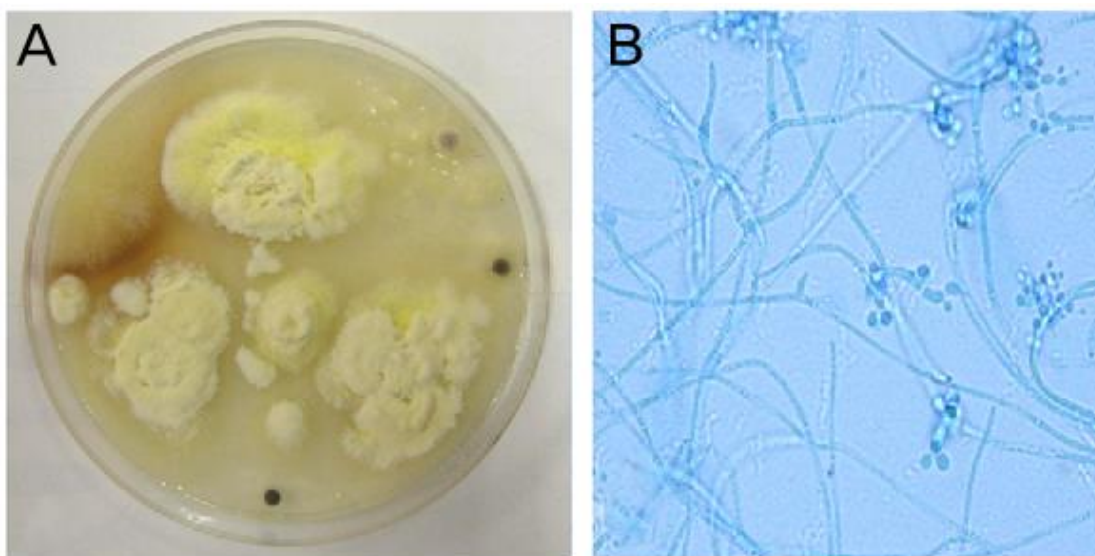
Η θεραπεία είναι δύσκολη καθώς παρουσιάζει υψηλές τιμές MIC στις αζόλες. Παρόλα αυτά οι νεότερες, δεύτερης γενιάς, τριαζόλες όπως η βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, αλμπακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη και ραβουκοναζόλη, θεωρούνται πιο δραστικές και παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές MIC (Nguyen et al., 2020). Χαμηλή επίσης δραστηριότητα έχει αναφερθεί πως έχουν η αμφοτερικίνη Β και η φλουκυτοσίνη ενώ οι εχινοκανδίνες παρουσιάζουν ποικίλα όρια ευαισθησίας (Sprute et al., 2021).

Beauveria bassiana

Η *Beauveria bassiana* είναι ένας εντομοπαθογόνος μύκητας. Η διείσδυση στην επιδερμίδα των εντόμων είναι το πρώτο βήμα της μόλυνσης και πραγματοποιείται με πολύπλοκες διαδικασίες που περιλαμβάνουν μηχανικές δυνάμεις, ένζυμα αποικοδόμησης της επιδερμίδας (χιτινάση, λιπάση, πρωτεάση) και ειδικές δομές μόλυνσης που παράγονται από υφές που διεισδύουν στο κύτταρο του ξενιστή και πολλαπλασιάζονται. Τα υδροξυλιωτικά ένζυμα αφομοιώνουν γρήγορα τους υδρογονάνθρακες και τα λιπιδικά στρώματα της επιδερμίδας των εντόμων (H. Wang et al., 2021). Τα κονίδια επίσης απορροφώνται μέσω της επιδερμίδας και κάτω από κατάλληλες συνθήκες βλασταίνουν για να σχηματίσουν υφές και να εκκρίνουν στη συνέχεια διάφορες εντομοκτόνες τοξίνες όπως μποβερισίνη, μπασιανίνη, βασιανολίδη, μποβερολίδες, τενελίδη, ωσπορεΐνη και οξαλικό οξύ. Μεταξύ αυτών η μποβερισίνη είναι μια από τις πιο σημαντικές τοξίνες και εμφανίζει τόσο κυτταροτοξικότητα όσο και εντομοκτόνο δράση. Οι εντομοκτόνοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν πολλαπλασιασμό των παραγόντων λοιμογόνου δράσης, παρεμπόδιση της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, διαταραχή των οδών αγωγιμότητας των νεύρων, καταστροφή της επιδερμίδας του εντόμου – ξενιστή για διευκόλυνση της διείσδυσης των υφών, απορρόφηση νερού και θρεπτικών ουσιών από το σώμα του ξενιστή κτλ. Όλες αυτές οι διεργασίες απαιτούν υψηλή ενέργεια η οποία καλύπτεται από τους υδρογονάνθρακες του ξενιστή (H. Wang et al., 2021).

Οι τοξίνες επίσης προκαλούν συμπτώματα στο έντομο-ξενιστή όπως σοβαρή αφυδάτωση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, έλλειψη συντονισμού, σπασμούς, παρεμπόδιση σίτισης και μεταβολικές διαταραχές που προκαλούν τελικά το θάνατό του. Υπό κατάλληλες συνθήκες τα μυκήλια στο νεκρό ξενιστή παράγουν πολυάριθμα κονίδια, τα οποία παρασύρονται με τον αέρα, με συμμετοχή και των φύλλων, των ριζών, του εδάφους και του νερού, και μολύνουν άλλους ξενιστές (H. Wang et al., 2021).

Το είδος αυτό σπάνια μολύνει τον άνθρωπο (Tucker et al., 2004). Έχουν τεκμηριωθεί μόνο 4 περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων σε ανοσοκατεσταλμένους και 15 περιστατικά κερατίτιδας σε χρήστες φακών επαφής ή έπειτα από τραυματισμό (Atzamoglou et al., 2021) (Figueira et al., 2012)(Lara Oya et al., 2016)(Presa et al., n.d.). Αναπτύσσεται επαρκώς σε θερμοκρασίες 35-37°C και ίσως αυτό εξηγεί γιατί οι λοιμώξεις περιορίζονται στους επιφανειακούς ιστούς του σώματος όπως τον κερατοειδή. Οι αποικίες είναι ελαφρώς ανασηκωμένες, σαν βαμβάκι, με επιφάνεια σαν πούδρα, με κυκλικούς δακτυλίους, στην αρχή λευκές και αργότερα ωχροκίτρινες. Στην μικροσκόπηση διακρίνονται, στις άκρες των κονιδιογόνων κυττάρων, μικρά, μονοκύτταρα, στρογγυλά ή οβάλ κονίδια, με λεία τοιχώματα (Atzamoglou et al., 2021).



Εικόνα 16. *Beauveria bassiana* (Jun et al., 2014)

Φαιοϋφομύκητες

Οι φαιοϋφομύκητες αποτελούν παγκοσμίως την τρίτη πιο κοινή αιτία κερατίτιδας με συχνότερα τα είδη *Curvularia*. Άλλα είδη που ενοχοποιούνται είναι τα εξής: *Bipolaris* spp., *Exserohilum* spp., *Alternaria* spp., *Ulocladium* spp., *Lasiodiplodia* spp. και *Colletotrichum* spp. (Hoffman et al., 2021b) Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί, οι προδιαθεσικοί παράγοντες και η κλινική εικόνα είναι και εδώ ίδιοι. Η διαφορά είναι ότι κατά την εξέταση, ο κερατοειδής παρουσιάζει χαρακτηριστικές χρωματισμένες πλάκες που αποτρέπουν τη διείσδυση των τοπικών αντιμυκητικών, με αποτέλεσμα σε πολλές περιπτώσεις, την αναγκαστική επιφανειακή κερατεκτομή (Yangzes et al., 2019).

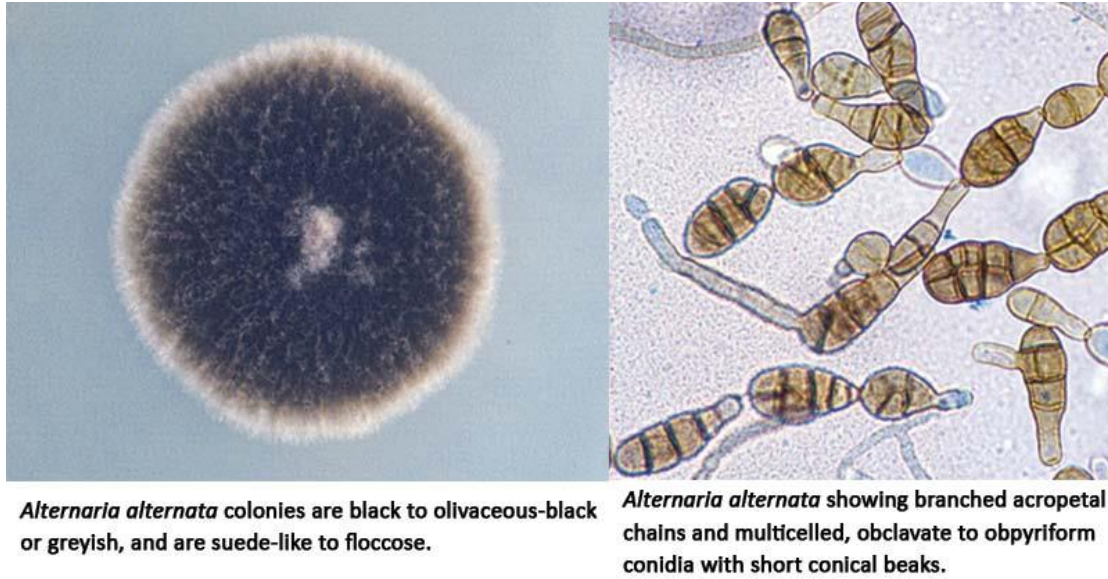


Εικόνα 17. Κερατίτις από *Beauveria bassiana* (Ligozzi et al., 2014)

Alternaria

Τα είδη *Alternaria* βρίσκονται παντού στο έδαφος, στα φυτά, στα τρόφιμα. Μπορούν να προκαλέσουν ευκαιριακές λοιμώξεις στους ανθρώπους, συμπεριλαμβανομένων δερματικών, υποδόριων και οφθαλμικών λοιμώξεων, ρινίτιδες και ονυχομυκητιάσεις (Hsiao et al., 2014a). Τραυματισμοί, προηγηθείσες οφθαλμικές επεμβάσεις και προϋπάρχουσες ασθένειες του κερατοειδούς σχετίζονται συχνότερα με κερατίτιδα από *Alternaria* (Hsiao et al., 2014a)(Monno et al., 2015) η οποία και αντιμετωπίζεται επιτυχώς με τοπική χορήγηση ναταμυκίνης, αμφοτερικίνης Β αλλά και βορικοναζόλης (Hsiao et al., 2014b). Ωστόσο, έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις κερατίτιδας από *Alternaria* που σχετίζονται με τη χρήση μαλακών φακών επαφής (Yildiz et al., 2010)(Ursea et al., 2010). Αρκετά είδη *Alternaria* μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού και άσθμα.

Το πιο συχνό είδος, η *A. alternata*, μολύνει φυτά όπως σιτηρά, λαχανικά και φρούτα. Επίσης παράγει τοξίνες που μολύνουν τρόφιμα και ζωοτροφές. Προτιμά κυρίως φύλλα, καρπούς και νέους βλαστούς οδηγώντας σε νέκρωση, φυλλόπτωση, συντόμευση του κύκλου ανάπτυξης και αποσύνθεση μετά τη συγκομιδή. Για την αντιμετώπισή τους χρησιμοποιούνται ευρέως χημικά φυτοφάρμακα με επακόλουθη συνέπεια, δυστυχώς, τη δημιουργία αντοχής σε αυτά (R. Wang et al., 2020). Τα σπόρια της *A. alternata* μεταδίδονται με το ζεστό, ξηρό αέρα, κυρίως σε εύκρατα κλίματα όπου ο αριθμός τους κορυφώνεται τα καλοκαίρια. Μπορεί επίσης να βρεθεί σε υγρά, ανεπαρκώς αεριζόμενα σπίτια, όπου οι αλλεργιογόνες της ιδιότητες δημιουργούν το «σύνδρομο του άρρωστου κτιρίου».



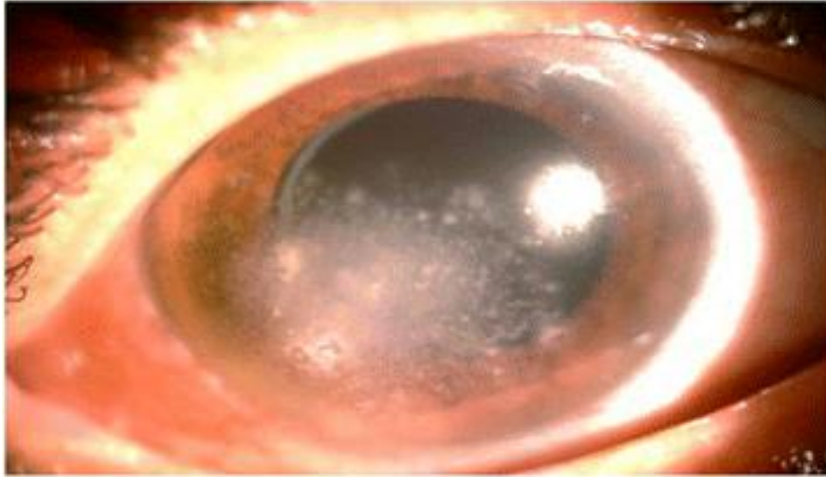
Alternaria alternata colonies are black to olivaceous-black or greyish, and are suede-like to floccose.

Alternaria alternata showing branched acropetal chains and multicelled, obclavate to obpyriform conidia with short conical beaks.

Εικόνα 18. *Alternaria alternata*

(<https://www.adelaide.edu.au/mycology/descriptions/hyphomycetes/alternaria/>)

Μέχρι το 2014 είχαν απομονωθεί 16 αλλεργιογόνα της *A. alternata* πολλά από τα οποία είναι ένζυμα ενώ άλλα έχουν δομικές και ρυθμιστικές λειτουργίες (Kustrzeba-Wójcicka et al., 2014). Αρκεί να αναφερθεί πως οι μύκητες αποτελούν την τέταρτη αιτία ευαισθητοποίησης στα αλλεργιογόνα και ανάμεσά τους η *A. alternata* κατέχει την πρώτη θέση (López Couso et al., 2021). Το είδος αυτό προκαλεί πιο συχνά δερματικές και υποδόριες λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές, με παράγοντες κινδύνου όπως αιματολογικές κακοήθειες, σακχαρώδη διαβήτη, αυτοάνοσα νοσήματα, επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή παρατεταμένη χρήση κορτικοστεροειδών. Η δερματική ή υποδέρια λοίμωξη εμφανίζει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων όπως ερύθημα, απολέπιση δέρματος, βλατίδες, πλάκες, διάβρωση και εξέλκωση (G. Kim et al., 2022). Η *A. alternata* απαντάται επίσης σε τερηδόνα και σχετίζεται με πνευμονίτιδα υπερευαισθησίας, άσθμα, αλλεργική ιγμορίτιδα, ρινίτιδα, οστεομυελίτιδα προσώπου, κερατίτιδα και σπανίως διεισδυτική ρινοκολπίτιδα με προσβολή κόγχου και πιθανή εισβολή στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (Hattab et al., 2019). Στην τελευταία περίπτωση απαιτείται χειρουργική απομάκρυνση των προσβαλλόμενων ιστών σε συνδυασμό με παρατεταμένη συστηματική αντιμυκητική αγωγή. Ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στην αμοτερικίνη Β, μικοναζόλη και ιτρακοναζόλη (Hattab et al., 2019). Οι Hattab et al. παρουσίασαν μια τέτοια περίπτωση διεισδυτικής ρινοκολπίτιδας με προσβολή του κόγχου σε ανοσοεπαρκή ασθενή με μοναδικό παράγοντα κινδύνου τη χρόνια αλλεργική ρινοκολπίτιδα (Hattab et al., 2019). Επίσης πολύ πρόσφατα, το 2022, οι Kim et al, παρουσίασαν το πρώτο περιστατικό τενοντίτιδας με απόστημα, και σηπτικής αθρίτιδας από *A. alternata* μετά από τραύμα του άνω άκρου ανοσοεπαρκούς ξενιστή με αγκάθι. Το περιστατικό αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χειρουργικό καθαρισμό και παρατεταμένη συστηματική χρήση ιτρακοναζόλης (Kim et al., 2022).



Εικόνα 19. Κερατίτιδα από *Alternaria sp* (Khochtali et al., 2016).

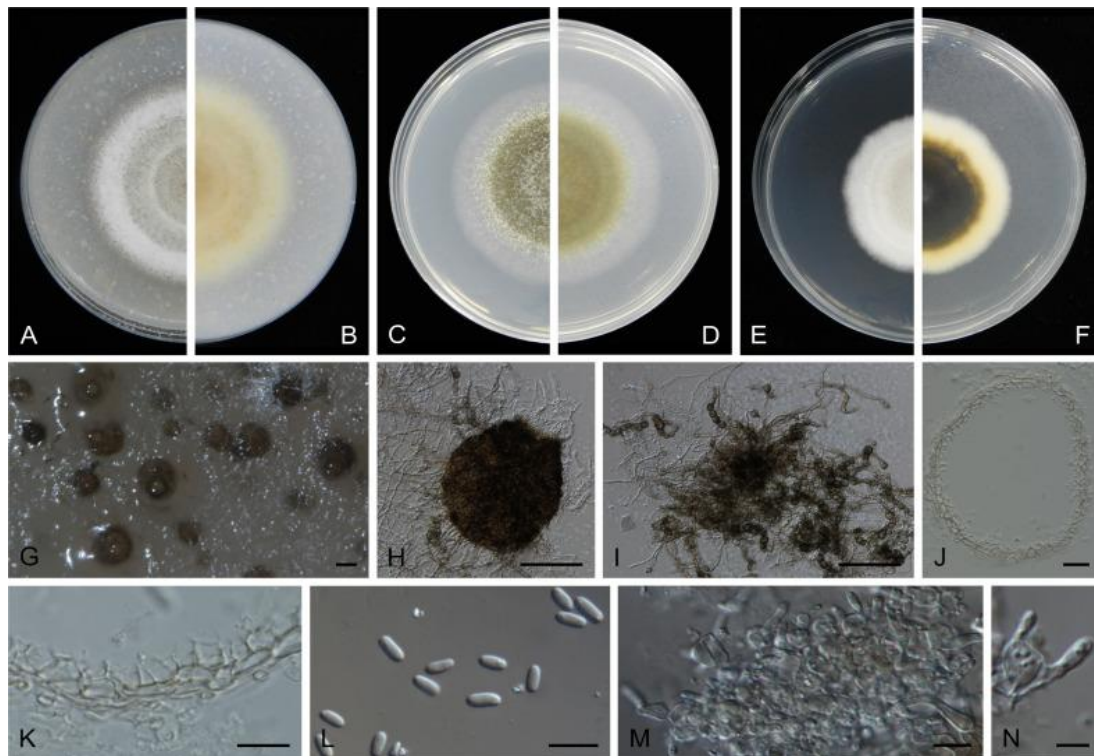
Phoma foliaceiphila

Τα είδη *Phoma* θεωρούνται φυτοπαθογόνα και είναι ευρέως διαδεδομένα στο περιβάλλον, ιδίως στα υδάτινα συστήματα και το έδαφος. Έχουν απομονωθεί από πηγές νερού, φρούτα, λαχανικά και δημητριακά όπως πατάτες, αραβόσιτο, μπανάνες, λεμόνια, ντομάτες, μελιτζάνες, ρόδια κ.ά.. Εκτός από τα φυτά, προσβάλλουν τα ζώα και σπανιότερα τους ανθρώπους επί εδάφους ανοσοκαταστολής (A. Bennett et al., 2018) (Nolêto et al., 2020). Τα είδη *Phoma* παράγουν μεταβολίτες οι οποίοι μπορεί να είναι κυτταροτοξικοί. Το 1970 καταγράφηκε η πρώτη αναφορά περιστατικού σε άνθρωπο και αφορούσε δερματικές βλάβες στο κάτω άκρο του, ενώ σε άλλη περίπτωση, το 1973, προκλήθηκε υποδόρια βλάβη σε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή μετά από μεταμόσχευση νεφρού (A. Bennett et al., 2018)(Young et al., 1973) (Bakerspigel A.,1970).

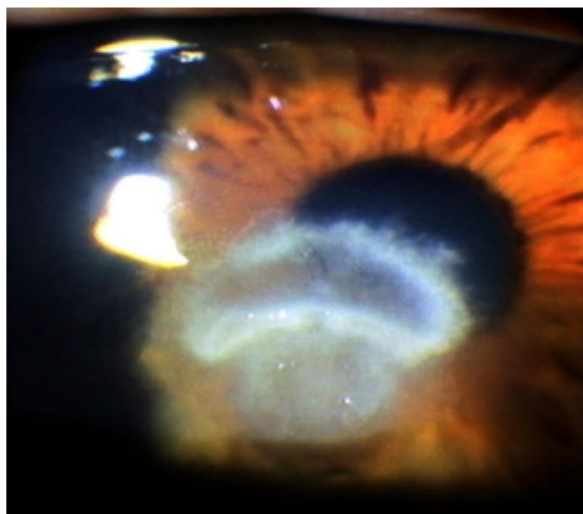
Σε μια δημοσιευμένη ανασκόπηση αναφέρονται 32 περιπτώσεις λοιμώξεων από είδη *Phoma*. Οι περισσότερες προκλήθηκαν από δερματικούς τραυματισμούς, που κυμαίνονταν από επιφανειακό έως βαθύ τραύμα (22/32, ποσοστό 69%). Πέντε λοιμώξεις (16%) αφορούσαν τους οφθαλμούς οι οποίοι είχαν μολυνθεί είτε μέσω τραυματισμού τους είτε μέσω χρήσης φακών επαφής. Τρεις λοιμώξεις (9,4%) εστιάζονταν στους πνεύμονες, άλλη μία αφορούσε περίπτωση διηθητικής ρινοκολπίτιδας και τέλος μία περίπτωση αφορούσε ονυχομυκητίαση. Η συνολική θνητότητα ήταν χαμηλή (2/32, ποσοστό 6,3%). Οι δύο ασθενείς που κατέληξαν ήταν ανοσοκατεσταλμένοι, έπασχαν από αιματολογικές κακοήθειες και λάμβαναν χημειοθεραπεία (A. Bennett et al., 2018).

Η αντιμετώπιση επιβάλλει χειρουργική εκτομή των μολυσμένων ιστών και χορήγηση αντιμυκητικής αγωγής τοπικά ή/και συστηματικά. Για τις δερματικές λοιμώξεις έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς κλοτριμαζόλη και μικοναζόλη ενώ για τις οφθαλμικές συστήνεται ενδοϋαλοειδική χορήγηση αμφοτερικίνης B ή βορικοναζόλης.

Συστηματικά, έχουν χορηγηθεί αμφοτερικίνη Β, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη. Αναφέρεται ωστόσο, πως η τερμπιναφίνη, οι εχνοκανδίνες και η αμφοτερικίνη Β παρουσίασαν τη μεγαλύτερη δραστηριότητα έναντι των ειδών *Phoma*. Η ευαισθησία στις αζόλες ανέδειξε ποικίλα αποτελέσματα ενώ λιγότερο δραστική αποδείχτηκε η φλουκυτοσίνη (A. Bennett et al., 2018) (Adamopoulou et al., 2019a) .



Εικόνα 20. *Phoma* spp. (Q. Chen et al., 2015).



Εικόνα 21. Κερατίτις από *Phoma* spp. (Adamopoulou et al., 2019a)

Curvularia spicifera



Εικόνα 22. *Curvularia spicifera* (Madrid et al., 2019)

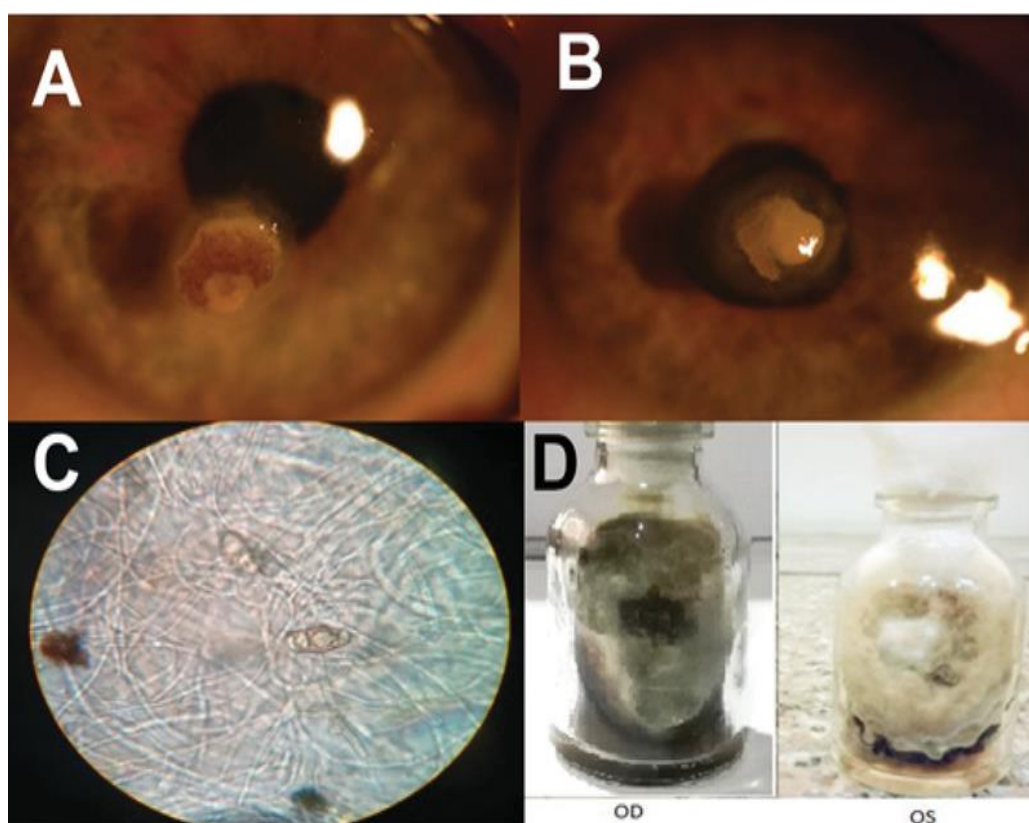
Έχουν αναφερθεί 30 είδη που ανήκουν στο γένος *Curvularia* (πρώην γένος *Bipolaris*) το οποίο έχει παγκόσμια διανομή, και ανήκει στους φαιοϋφομύκητες. Οι περισσότερες αναφορές προέρχονται από τροπικές και υποτροπικές χώρες αλλά καταγράφονται περιστατικά και σε εύκρατες. Είναι φυτοπαθογόνα και βλάπτουν κυρίως τα ζαχαροκάλαμα. Ορισμένα είδη χρησιμοποιούνται σε διάφορες βιομηχανίες λόγω της ικανότητάς τους να παράγουν δευτερογενείς μεταβολίτες όπως ουσίες με αντιμικροβιακές ιδιότητες, ένζυμα και πρόδρομες ουσίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή στεροειδών (Jeon et al., 2015). Τα είδη που θεωρούνται παθογόνα για τον άνθρωπο είναι τα *B. spicifera*, *B. hawaiiensis*, *B. australiensis* και, σε μικρότερο βαθμό, *B. rapendorfii* (Da Cunha et al., 2012). Μετά τις πιο πρόσφατες ταξινόμικές αναθεωρήσεις που βασίζονται σε μοριακές φυλογενετικές μελέτες, τα παθογόνα για τον άνθρωπο είδη *Bipolaris* έχουν πλέον μετατοπιστεί στο γένος *Curvularia* (Manamgoda et al., 2014).. και προκαλούν λοιμώξεις τόσο σε ανοσοεπαρκείς όσο και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, κυρίως σε τροπικές και υποτροπικές περιοχές. Οι πιο συχνές λοιμώξεις είναι η αλλεργική ιγμορίτιδα, η κερατίτιδα, η ενδοφθαλμίτιδα, η ονυχομυκητίαση, η περιτονίτιδα που σχετίζεται με την αιμοκάθαρση, οι πνευμονικές και δερματικές λοιμώξεις (Manamgoda et al., 2014)

Η *C. spicifera* (πρώην *Bipolaris spicifera*) σχετίζεται κυρίως με αλλεργική μυκητική ιγμορίτιδα. Στις νοτιοδυτικές Ηνωμένες Πολιτείες και γενικά σε περιοχές με ζεστό κλίμα, αναφέρεται ως η πιο κοινή αιτία της νόσου. Μαζί με τη *C. hawaiiensis* (πρώην *Bipolaris hawaiiensis*) αποτελούν τα συχνότερα είδη του γένους, που καταγράφονται σε περιστατικά κερατίτιδας (Pai et al., 2017). Η *C. spicifera* έχει επίσης εμπλακεί σε δερματικές και υποδόριες φαιοϋφομυκητιάσεις, μηνιγγίτιδα, μυκηταιμία σε ανοσοκατεσταλμένα παιδιά, διάχυτη λοίμωξη σε ασθματικό ασθενή, ενδαρτηρίτιδα μετά από αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, διάχυτη λοίμωξη σε νεογνό (Ge et al., 2017).

Οι δερματικές εκδηλώσεις περιγράφονται συνήθως ως μέρος συστηματικής λοίμωξης όπως στην περίπτωση παιδιού 20 μηνών, με ιστορικό συνδρόμου υποπλαστικής

αριστερής καρδιάς και μεταμόσχευσης καρδιάς που εμφάνισε καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια και δερματικές βλάβες. Το ιστορικό μεταμοσχεύσεων και ανοσοκαταστολής καθώς και η παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών, το προδιέθεσαν σε μυκητική διηθητική λοίμωξη (Teran et al., 2014).

Σπανιότερα η *C. spicifera* προκαλεί λοιμώξεις και σε ανοσοεπαρκείς, όπως η περίπτωση 19χρονου με αναφερόμενη περιορισμένη ρινική αναπνοή για 1 χρόνο και ολική ρινική απόφραξη για πάνω από 4 μήνες (Buzina et al., 2003). Η αξονική τομογραφία αποκάλυψε ιγμορίτιδα με σημαντική αφασβεστοποίηση και καταστροφή του οστού στη βάση του κρανίου. Οι πολύποδες και οι μυκητικές μάζες είχαν ανυψώσει τη μήνιγγα και είχαν επεκταθεί ενδοκρανιακά στην περιοχή της μετωπιαίας εσοχής και στην οροφή του πρόσθιου ηθμοειδούς. Στις ανοσολογικές εξετάσεις, αναδείχτηκαν εξαιρετικά αυξημένα επίπεδα ολικής ανοσοσφαιρίνης E (IgE 4446 KU/L με κανονική τιμή <100 KU/L). Στη γενική αίματος παρατηρήθηκε σημαντική ηωσινοφιλία (20% των λευκοκυττάρων) και μικρή αύξηση των βασεόφιλων (1,6%). Έγινε χειρουργικός καθαρισμός με παράλληλη λήψη βλέννας η οποία καλλιεργήθηκε και ανέδειξε τον παθογόνο μύκητα. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε και με PCR (Ge et al., 2017).



Εικόνα 23. Κερατίτις από *Curvularia* sp (Kumar & Khurana, 2020)

2.7.6 Αντιμετώπιση

Η άμεση έναρξη της κατάλληλης αγωγής είναι, όπως προαναφέρθηκε, καταλυτικός παράγοντας για την έκβαση της μυκητικής κερατίτιδας. Η πρώτη γραμμή αντιμετώπιση γίνεται με τη χορήγηση τοπικών αντιμυκητικών σε μεγάλες δοσολογίες ανά ώρα, για τουλάχιστον τις πρώτες 48 ώρες. Τα αντιμυκητικά μπορούν επίσης να χορηγηθούν από το στόμα, ενδοφλέβια, μέσω ένεσης κάτω από το επιθήλιο στο στρώμα του κερατοειδούς, ή ακόμα και εντός θαλάμου (Hoffman et al., 2021b). Η χειρουργική θεραπεία, τυπικά με κερατοπλαστική και μεταμόσχευση κερατοειδούς, συστήνεται συνήθως σε περιπτώσεις διάτρησής του. Η κερατοπλαστική επίσης χρησιμοποιείται για την αποκατάσταση της όρασης μετά από την οξεία φάση της φλεγμονής (Hoffman et al., 2021b)(Prajna & Sangoi, 2019).

Ο αριθμός διαθέσιμων αντιμυκητικών κατά της μυκητικής κερατίτιδας είναι περιορισμένος. Οι 4 κύριες ομάδες είναι οι ιμιδαζόλες, οι τριαζόλες, τα πολυένια και οι φθοριωμένες πυριμιδίνες. Για την ώρα, το «χρυσό πρότυπο» θεραπείας για την κερατίτιδα από υφομύκητες είναι η εφαρμογή ναταμυκίνης 5% (η οποία ανήκει στα πολυένια), τοπικά. Η βορικοναζόλη, μια νεότερης γενιάς τριαζόλη, αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία αν και με λιγότερο καλά αποτελέσματα από τη ναταμυκίνη (Hoffman et al., 2021b). Επιπλέον η βορικοναζόλη όταν χορηγείται από το στόμα, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες όπως ηπατοτοξικότητα, θολή όραση και μεταβολές στην αντίληψη των χρωμάτων (Hoffman et al., 2021b)(Zrenner et al., 2014). Πράγματι, η χορήγηση βορικοναζόλης από το στόμα σε σοβαρά περιστατικά κερατίτιδας από *Fusarium* δεν έφερε ουσιαστική βελτίωση ενώ αύξησε τις παρενέργειες από αυτή (Szaliński et al., 2021). Για την επιλογή του κατάλληλου αντιμυκητικού, είναι σημαντικό να έχει ταυτοποιηθεί ο υπεύθυνος μικροοργανισμός, εφόσον τα είδη *Aspergillus* είναι ελάχιστα ευαίσθητα στη ναταμυκίνη ενώ ορισμένα είδη *Fusarium* στη βορικοναζόλη (Hoffman et al., 2021b). Οι φαιούφομύκητες ανταποκρίνονται σχετικά καλά στη χορήγηση ναταμυκίνης (Yangzes et al., 2019). Ουσιώδης επίσης είναι η ταυτοποίηση σε επίπεδο είδους, που πρέπει να γίνεται όχι μόνο για επιδημιολογικούς σκοπούς, αλλά και κατά την επιλογή της καταλληλότερης αγωγής (π.χ. ορισμένα είδη *Fusarium* παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές MIC σε ορισμένα αντιμυκητικά από άλλα) (Sáenz et al., 2020)(Castillo-Castañeda et al., 2020).

Γενικά η θεραπεία της μυκητικής κερατίτιδας είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω της περιορισμένης ευαισθησίας των υφομυκήτων στα αντιμυκητικά, ιδίως του *Fusarium* που αποτελεί και τον πρώτο αιτιολογικό παράγοντα, της φτωχής διείσδυσης των τοπικών σκευασμάτων στους ιστούς, της έλλειψης κλινικών ορίων ευαισθησίας, αλλά και της αδυναμίας προσδιορισμού της ευαισθησίας των ειδών στη ρουτίνα των κλινικών εργαστηρίων. Η ναταμυκίνη καλύπτει, τουλάχιστον σε αρχικό στάδιο, την πλειοψηφία των στελεχών *Fusarium* αν και πολλές φορές η χορήγησή της ως μονοθεραπεία δεν αρκεί, ακόμα και με *in vitro* καλή ευαισθησία των στελεχών, με αποτελέσματα είτε διάτρηση του κερατοειδούς είτε αναγκαστική κερατοπλαστική (Patil et al., 2017)(Floracruz & Evans, 2015)(Szaliński et al., 2021). Παρά το γεγονός ότι η ναταμυκίνη είναι το μόνο τοπικό αντιμυκητικό που συμπεριλαμβάνεται στον 22ο

κατάλογο με τα συνιστώμενα φάρμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) (WHO Model List of Essential Medicines-2021), δεν έχει αδειοδοτηθεί η χρήση της στην Ευρώπη αλλά και σε πολλές χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος όπου τη χρειάζονται και περισσότερο (WHO Model List of Essential Medicines - <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>, Retrieved March 20, 2022) (Szaliński et al., 2021). Προβλήματα που εμποδίζουν επίσης τη διαθεσιμότητά της, αποτελούν η δυσκολία κατά την παρασκευή της και το κόστος της. Παρά το γεγονός ότι η αμφοτερικίνη Β ανήκει και αυτή στα πολυένια, έχει χαμηλότερη αποτελεσματικότητα αλλά και περισσότερες παρενέργειες από τη ναταμυκίνη. Σε σύγκριση όμως με τη βορικοναζόλη, η αμφοτερικίνη Β παρουσιάζει χαμηλότερες τιμές MIC σε περιπτώσεις κερατίτιδας από *Fusarium* και άρα αποτελεί καλύτερη επιλογή για πρώτης γραμμής θεραπεία, όπου η ναταμυκίνη δεν είναι διαθέσιμη (Dallé da Rosa et al., 2018)(Szaliński et al., 2021).

Η χορήγηση αντιμυκητικών με τοπική ένεση στο στρώμα του κερατοειδούς (intrastromal injection) συστήνεται με σκοπό να επιτευχθούν υψηλότερες συγκεντρώσεις των φαρμάκων στους προσβαλλόμενους ιστούς. Για τον ίδιο σκοπό και για αυξημένες συγκεντρώσεις των φαρμάκων σε βαθύτερους ιστούς προτείνεται η ενέσιμη χορήγησή τους στον πρόσθιο θάλαμο σαν συμπληρωματική θεραπεία (intracameral injection), πάντα με προσοχή και επιφυλακτικότητα και μόνο σαν έσχατη προσέγγιση πριν τη μεταμόσχευση. Για ασφαλέστερα όμως αποτελέσματα απαιτείται περαιτέρω έρευνα (Szaliński et al., 2021).

Άλλα αντιμυκητικά που διερευνώνται για την αποτελεσματικότητά τους είναι η ποσακοναζόλη και η νεότερη μιδαζόλη λουλικοναζόλη, ενώ έρευνες σε πειραματικό στάδιο πραγματοποιούνται με σκοπό την ανεύρεση τρόπων βελτίωσης της διείσδυσης των ουσιών στους ιστούς όπως η κατασκευή υβριδικής υδρογέλης με μικροσφαιρίδια βορικοναζόλης ικανή να απελευθερώνεται διαρκώς έως και 7 ημέρες στους ιστούς, αλλά και νανοεναιωρημάτων αμφοτερικίνης Β (Szaliński et al., 2021)(F. Wang et al., 2021)(Jansook et al., 2020).

Εκτός από αντιμυκητικές, έχουν χορηγηθεί πειραματικά και άλλες ουσίες όπως χλωρεξιδίνη, ιωδιούχος ποβιδόνη και διγουανίδιο του πολυεξαμεθυλενίου PHMB (polyhexamethylene biguanide) τοπικά, χωρίς να υπάρχουν ωστόσο αρκετές μελέτες για ασφαλή συμπεράσματα (Szaliński et al., 2021)(Oliveira Dos Santos et al., 2021)(Diongue et al., 2015)(Behrens-Baumann et al., 2012).

Μια άλλη, πολλά υποσχόμενη, θεραπεία είναι η CXL διασύνδεση κολλαγόνου (collagen crosslinking) όπου χρησιμοποιείται η ενεργοποιημένη με υπεριώδη ακτινοβολία ριβοφλαβίνη. Έχει αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακά αποτελέσματα και ενισχύει την αντίσταση του κερατοειδικού ιστού στην ενζυματική βλάβη, χρειάζεται όμως περαιτέρω έρευνα (Szaliński et al., 2021).

Όταν όλα τα παραπάνω αποτύχουν, η κερατοπλαστική αποτελεί μια τελευταία ευκαιρία ώστε να σωθεί ο οφθαλμός, αποκαθιστώντας τη φυσιολογική του ανατομία και αφαιρώντας τμήμα της φλεγμονής. Δυστυχώς η αναζωπύρωση της μυκητικής λοίμωξης στο μόσχευμα συμβαίνει συχνά, ιδίως σε περιπτώσεις διάτρησης κερατοειδούς και

ύπαρξης υπόπτου και μεγάλων διηθήσεων. Τοπικά αντιμυκητικά χορηγούνται συνεχώς μετά την επέμβαση ενώ ταυτόχρονα τα ανοσοκατασταλτικά και κορτικοστεροειδή αναβάλλονται για τουλάχιστον 10 μέρες και συνεχίζονται μόνο σε περίπτωση μη ύπαρξης σημείων αναζωπύρωσης της φλεγμονής (Szaliński et al., 2021). Η θεραπευτική κερατοπλαστική απαιτεί εξειδικευμένο χειρουργό ενώ η διαθεσιμότητα μοσχεύματος είναι μια πρόκληση, ιδίως σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου η ανάγκη είναι μεγαλύτερη, κυρίως λόγω κουλτούρας και νομικών φραγμών (Hoffman et al., 2021b).

Οι Sharma et al, 2019, μελέτησαν 223 περιστατικά μυκητικής κερατίτιδας από *Fusarium* spp. (42,2%) και *Aspergillus* spp. (32,8%) και προσπάθησαν να ορίσουν ένα πρωτόκολλο θεραπευτικής αντιμετώπισης, που να περιλαμβάνει συνδυασμό τοπικής, συστηματικής και στοχευμένης χορήγησης αντιμυκητικών. Αρχικά χορηγήθηκε ναταμυκίνη 5% τοπικά, ενώ επί ύπαρξης ελκών μεγέθους >5mm και βάθους >50% ή επικείμενης διάτρησης, προστέθηκαν επιπλέον από το στόμα κετοκοναζόλη ή βορικοναζόλη. Σε περιπτώσεις μη καλής ανταπόκρισης μετά από 7-10 μέρες, προστέθηκε τοπικά βορικοναζόλη 1%, ενώ επί αποτυχίας όλων των παραπάνω, προχώρησαν με ενέσιμες χορηγήσεις σε βαθύτερους ιστούς (intrastromal και intracameral injections). Η κερατοπλαστική αποτέλεσε την έσχατη λύση. Υπολογίστηκε ότι το ποσοστό επιτυχίας και ίασης με αυτό το πρωτόκολλο ήταν 79,8% των περιστατικών. Διάτρηση κερατοειδούς αναπτύχθηκε σε 7% και κερατοπλαστική πραγματοποιήθηκε σε 20,2% των περιπτώσεων (Sharma et al., 2019).

2.7.7 Μηχανισμοί δράσης αντιμυκητικών και μηχανισμοί ανάπτυξης ανοχής

Η εργοστερόλη είναι μια σημαντική στερόλη των μυκήτων που είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της ρευστότητας και ακεραιότητας της μεμβράνης και τη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου. Η διαταραχή της σύνθεσής της επηρεάζει τη δομή και λειτουργία τους και αποτελεί τον κύριο μηχανισμό δράσης των πολυένιων και αζολών. Τα πολυένια προσδένονται στην εργοστερόλη της κυτταρικής μεμβράνης και η μεν πρόσδεση της αμφοτερικίνης προκαλεί δημιουργία πόρων, αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης και έξοδο ιόντων και άλλων ουσιών από το κύτταρο, η δε πρόσδεση της ναταμυκίνης οδηγεί σε αναστολή της μεταφοράς γλυκόζης και αμινοξέων μέσω της μεμβράνης. Έχουν επομένως μυκητοκτόνο δράση (Lakhani et al., 2019). Οι αζόλες από την άλλη, μπλοκάρουν το σύμπλοκο κυτοχρώματος p450 και 14-άλφα δεμεθυλάσης με αποτέλεσμα την καταστολή της σύνθεσης της εργοστερόλης, τη συσσώρευση πρόδρομων ουσιών της, την αποσταθεροποίηση της μεμβράνης και τελικά τον κυτταρικό θάνατο (Lakhani et al., 2019).

Ορισμένα στελέχη μυκήτων, όταν έρθουν σε επαφή με αντιμυκητικά, όπως κατά τη χρήση τους στη γεωργία, αναπτύσσουν ανοχή, και μέσω φυσικής επιλογής επιβιώνουν και αναπαράγονται (Godeau et al., 2020)(Schoustra et al., 2019)(Homa et al., 2018). Επομένως, στην ανάπτυξη ανοχής σημαντικό ρόλο παίζει ο τρόπος που χρησιμοποιούνται τα μυκητοκτόνα. Η μετάδοση στη συνέχεια των ανθεκτικών στελεχών επηρεάζεται από διάφορους ενδογενείς παράγοντες όπως τον κύκλο ζωής

τους, την άφθονη παραγωγή κονιδίων και την ικανότητα διασποράς τους σε μεγάλη απόσταση (Brauer et al., 2019). Τέσσερις είναι οι κύριοι μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής:

- 1) Μεταβολές στην πρωτεΐνη- στόχο λόγω μεταλλάξεων
- 2) Ανοδική ρύθμιση (upregulation) της πρωτεΐνης-στόχου
- 3) Μείωση της αποτελεσματικής συγκέντρωσης του φαρμάκου κυρίως λόγω εκροής
- 4) Μεταβολικά ένζυμα που οδηγούν σε μείωση της αποτελεσματικότητας του μυκητοκτόνου (Brauer et al., 2019).

Τα είδη *Fusarium* έχουν υψηλά επίπεδα αντοχής στην αμφοτερικίνη Β, 1ης, 2ης γενεάς τριαζόλες ευρέος φάσματος (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), αντιμεταβολίτες (5-fluorocytosine) και εχινοκανδίνες (casprofungin, anidulafungin, micafungin)(Al-Hatmi, Meis, et al., 2016) (Sav et al., 2018). Ωστόσο, η ευαισθησία στα αντιμυκητικά διαφέρει από είδος σε είδος, για παράδειγμα τα *Fusarium solani* species complex είναι συνήθως ανθεκτικά στις αζόλες και παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές MIC στην αμφοτερικίνη Β σε σχέση με άλλα είδη, ενώ τα *F. oxysporum* και *F. verticillioides* μπορεί να είναι ευαίσθητα στη βορικοναζόλη και ποσακοναζόλη (Al-Hatmi et al., 2017). Η ενδογενής αντοχή του *Fusarium* στις εχινοκανδίνες οφείλεται σε μια μετάλλαξη του γονιδίου FKS1, το οποίο επηρεάζει τη σύνθεση της 1,3 β-γλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος (Al-Hatmi, Meis, et al., 2016).

Οι αζόλες όπως προαναφέρθηκε, στοχεύουν στην αναστολή του ενζύμου 14-αλφα δεμεθυλάσης που οδηγεί στην καταστολή της σύνθεσης της εργοστερόλης. Η ανάπτυξη αντοχής σε αυτές οφείλεται είτε σε μεταλλάξεις στο CYP51, που είναι το γονίδιο που κωδικοποιεί αυτό το ένζυμο, είτε σε ανοδική ρύθμιση του CYP51 και των γονιδίων που κωδικοποιούν τους μεταφορείς της μεμβράνης. Το τελευταίο οδηγεί στην αύξηση της εκροής των αζολών και τη μείωση της συγκέντρωσής τους μέσα στα κύτταρα (Al-Hatmi, Meis, et al., 2016)(Brauer et al., 2019). Η ανάπτυξη αντοχής στις αζόλες στον *Aspergillus fumigatus* είναι σύνηθες φαινόμενο με παγκόσμια διάσταση. Παρά το γεγονός ότι δεν είναι σαφές που και πότε ξεκίνησε, έχουν καταγραφεί περιστατικά σε όλες τις ηπείρους(Brauer et al., 2019) .

Η αντοχή στα πολυένια είναι σπανιότερη σε σχέση με άλλα αντιμυκητικά. Πιθανότατα αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στοχεύουν σε ένα δομικό συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα αντιμυκητικά που στοχεύουν σε ένζυμα. Ο πιο κοινός μηχανισμός επίκτητης αντοχής στην αμφοτερικίνη Β σχετίζεται με μεταβολές στη σύνθεση της στερόλης της κυτταρικής μεμβράνης και πιο συγκεκριμένα με μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τη σύνθεσή της (ERG γονίδια) (Carolus et al., 2020).

2.7.8 Συνδυαστική θεραπεία

Για καλύτερη έκβαση της κερατίτιδας από υφομύκητες δεν συνιστάται η μονοθεραπεία αλλά ο συνδυασμός φαρμάκων (Taj-Aldeen, 2017). Επιπλέον τα είδη *Fusarium*, όπως προαναφέρθηκε, παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα αντοχής σε όλα σχεδόν τα αντιμυκητικά. Σε *in vitro* έρευνες πάνω στη συνδυαστική θεραπεία έναντι στελεχών *Fusarium* και *Aspergillus*, δεν παρατηρήθηκε συνέργεια ανάμεσα σε ναταμυκίνη και αμφοτερικίνη Β κάτι που οφείλεται πιθανότατα στον παρόμοιο μηχανισμό δράσης (Szaliński et al., 2021)(Lalitha et al., 2011). Σε άλλες δύο μελέτες, εξετάστηκε και βρέθηκε συνεργιστική δράση έναντι στελεχών *Fusarium* μεταξύ ναταμυκίνης και βορικοναζόλης, στα ενθαρρυντικά ποσοστά 23,1% στην πρώτη και 70% στη δεύτερη (Szaliński et al., 2021)(Sradhanjali et al., 2018)(Al-Hatmi, Meletiadiis, et al., 2016). Οι Spader et al 2013, απέδειξαν πως ο καλύτερος συνδυασμός έναντι των στελεχών *Fusarium* που μελέτησαν, ήταν βορικοναζόλη με τερμπιναφίνη και ποσοστό συνέργειας 84%. Επίσης κατά την έρευνά τους, συνέργεια αναπτύχθηκε στους εξής συνδυασμούς: βορικοναζόλη με ιτρακοναζόλη (50%), βορικοναζόλη με φλουκοναζόλη (50%), βορικοναζόλη με μικοναζόλη (38%), βορικοναζόλη με φλουκυτοσίνη (22%), βορικοναζόλη με κετοκοναζόλη (25%), ιτρακοναζόλη με τερμπιναφίνη (25%) και ιτρακοναζόλη με φλουκυτοσίνη (9,37%). Ανταγωνισμός παρατηρήθηκε στους συνδυασμούς βορικοναζόλη με φλουκοναζόλη (3%) και ιτρακοναζόλη με φλουκυτοσίνη (12,5%) (Spader et al., 2013). Οι Al Hatmi, Meletiadiis et al. 2016, επίσης μελέτησαν συνδυασμούς αντιμυκητικών έναντι στελεχών *Fusarium* που απομονώθηκαν από ασθενείς με κερατίτιδα. Συνεργιστική δράση ανέπτυξαν η ναταμυκίνη με τη βορικοναζόλη, η ναταμυκίνη με τη ιτρακοναζόλη και η ναταμυκίνη με τη μικαφουγγκίνη σε ποσοστά 70%, 15% και 5% αντίστοιχα, ενώ δεν παρατηρήθηκε ανταγωνισμός (Al-Hatmi, Meletiadiis, et al., 2016).

Οι Venturini et al 2018, μελέτησαν επιπλέον συνδυασμούς αντιμυκητικών με αντιβακτηριακά και άλλων ειδών φάρμακα κατά στελεχών *Fusarium*. Συνέργεια παρατηρήθηκε στους εξής συνδυασμούς: αμιοδαρόνη με βορικοναζόλη (80%), μοξιφλοξασίνη με αμφοτερικίνη Β (75%), αμιοδαρόνη με αμφοτερικίνη Β (65%), δοξυκυκλίνη με βορικοναζόλη (60%), μοξιφλοξασίνη με βορικοναζόλη (55%), δοξυκυκλίνη με αμφοτερικίνη Β (50%), αμιοδαρόνη με κασποφουγγκίνη (30%). Καμία συνέργεια δεν παρατηρήθηκε στους συνδυασμούς με την ιτρακοναζόλη. Επίσης ανταγωνισμός δεν παρατηρήθηκε σε κανένα συνδυασμό (Venturini et al., 2018). Σε πιο πρόσφατη έρευνα αντιμυκητικά συδυάστηκαν επιτυχώς με αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, αντικαρκινικά και αντιπαρασιτικά φάρμακα κατά στελεχών *Fusarium* (J. H. Kim et al., 2020).

Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα των ερευνών είναι ενθαρρυντικά. Οπωσδήποτε όμως χρειάζεται περισσότερη έρευνα πάνω στη συνδυαστική θεραπεία και επιπλέον χρειάζονται κλινικές δοκιμές ώστε τα θετικά *in vitro* αποτελέσματα να επαληθευτούν και *in vivo* (Al-Hatmi, Meis, et al., 2016).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Σκοποί της Έρευνας

Σκοποί της μελέτης αυτής ήταν:

1. Η καταγραφή, για πρώτη φορά, της επιδημιολογίας της μυκητικής κερατίτιδας στην Ελλάδα, εστιάζοντας στους υφομόκητες ως αιτιολογικούς μικροοργανισμούς.
2. Η μελέτη των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου για τους ασθενείς, των θεραπευτικών πρακτικών που ακολουθήθηκαν, και τα αποτελέσματα.
3. Η εφαρμογή νέων μεθόδων για ταυτοποίηση μυκήτων που συνήθως προκαλούν οφθαλμικές λοιμώξεις.
4. Η μελέτη της ευαισθησίας των στελεχών στα αντιμυκητικά, καθώς και η *in vitro* μελέτη της συνδυαστικής δραστηριότητας των αντιμυκητικών έναντι κοινιδίων και υφών των ειδών *Fusarium*.
5. Η ανάλυση της έκβασης σε σχέση με τη θεραπεία και την *in vitro* ευαισθησία των μυκήτων.

4. Υλικό και Μέθοδοι

Συμμετέχοντα νοσοκομεία/κέντρα

Κατά τη διάρκεια των ετών 2005 – 2021, πραγματοποιήθηκε μια πανεθνική πολυκεντρική, προοπτική, μελέτη, στην οποία συμμετείχαν: επτά πανεπιστημιακά ή κρατικά νοσοκομεία (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΛΑΙΚΟ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «ΑΓ. ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ», Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας), ένα ιδιωτικό γενικό νοσοκομείο (ΥΓΕΙΑ), ένα ιδιωτικό οφθαλμολογικό νοσοκομείο (Athens Eye Hospital, Γλυφάδα, Αττική), καθώς και το Τμήμα Μικροβιολογίας, Ιατρικής Σχολής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ασθενείς και δείγματα

Ασθενείς με συμπτώματα και σημεία κερατίτιδας εξετάστηκαν στα Οφθαλμολογικά Τμήματα των συμμετεχόντων νοσοκομείων. Δείγματα ξέσματος κερατοειδούς από τους παραπάνω ασθενείς συλλέχθηκαν στο νοσοκομείο εισαγωγής και ενοφθαλμίστηκαν σε θρεπτικά υλικά ρουτίνας, συμπεριλαμβανομένων των αιματούχου και Sabouraud Dextrose Agar (SDA). Πραγματοποιήθηκε επίσης μια άμεση μικροσκοπήση, μετά από χρώση Gram των δειγμάτων, για την παρουσία υφών.

Μόνο ασθενείς με θετικές καλλιέργειες συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα, παράγοντες κινδύνου, αντιμυκητική θεραπεία και έκβαση κάθε περιστατικού καταγράφηκαν σε Έντυπο Έκθεσης Περιστατικών και εστάλησαν στο τμήμα μας (Ερευνητικό Εργαστήριο Λοιμώξεων, Δ΄ Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «ΑΤΤΙΚΟΝ») μαζί με τον απομονωμένο μύκητα, για περαιτέρω ταυτοποίηση σε επίπεδο είδους και έλεγχο αντιμυκητικής ευαισθησίας

Η λήψη των δειγμάτων, με περισσότερες λεπτομέρειες, έγινε ως εξής: Όλα τα δείγματα ελήφθησαν από τους οφθαλμιάτρους κατά την εξέταση, με τη χρήση χειρουργικού μαχαιριδίου ή σπάτουλας Kimura, μετά από τοπική αναισθησία. Τα ξέσματα κερατοειδούς ενοφθαλμίζονταν άμεσα στα εξής θρεπτικά υλικά: 2 τρυβλία με αιματούχο άγαρ (για αερόβια και για αναερόβια καλλιέργεια), ένα σοκολατόχρωμο, 2 SDA, ένα non-nutritient άγαρ (NNA) και σε θειογλυκολικό ζωμό. Επίσης, αντικειμενοφόρες πλάκες επιστρώνονταν για χρώση Gram καθώς και για άμεση μικροσκόπηση με KOH (10%). Τα ξέσματα του κερατοειδούς ενοφθαλμίζονταν στα στερεά υλικά με την τεχνική «C-streak», δηλαδή με σχηματισμό του γράμματος C (ή μικρού ημικυκλίου) αρκετές φορές σε κάθε υλικό. Για κάθε υλικό χρησιμοποιούνταν νέα ξέσματα. Για να θεωρηθεί μια καλλιέργεια σημαντική, χρησιμοποιούνταν τα κάτωθι κριτήρια: (i) ανάπτυξη του ίδιου μύκητα σε πάνω από 2 υλικά στο σημείο του ενοφθαλμισμού, (ii) ημι-συρρέουσα ανάπτυξη στο σημείο του ενοφθαλμισμού ή ανάπτυξη σε ένα υλικό μύκητα ο οποίος ήταν σε συμφωνία με τη μικροσκοπική εικόνα, ή (iii) ανάπτυξη του ίδιου μύκητα σε επαναλαμβανόμενα ξέσματα (Thomas et al., 2005). Τα τρυβλία SDA επώαστηκαν στους 30° C και 37° C, σε αερόβιες συνθήκες, για 1-4 εβδομάδες. Αρχικά, όλα τα στελέχη που απομονώθηκαν, αναγνωρίστηκαν μορφολογικά βάσει τυποποιημένων μυκητολογικών μεθόδων, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης των μακροσκοπικών και μικροσκοπικών χαρακτηριστικών των αποικιών. Τα απομονωθέντα στελέχη *Fusarium* ταυτοποιήθηκαν περαιτέρω σε επίπεδο είδους με μοριακές μεθόδους ή/και φασματομετρία ιονισμού με λέιζερ (MALDI-TOF MS).

Μοριακή ταυτοποίηση

Τα στελέχη *Fusarium* που απομονώθηκαν, ταυτοποιήθηκαν μοριακά στο Università degli Studi di Milano, Μιλάνο, Ιταλία, στο πλαίσιο της έρευνας ECMM για τη φουσαρίωση στην Ευρώπη, με αλληλούχιση του γονιδίου του παράγοντα επιμήκυνσης μετάφρασης 1-α (TEF1-α, translation elongation factor 1-α), ή/και στο Ινστιτούτο Μυκητικής Βιοποικιλότητας Westerdijk (πρώην CBS-KNAW Κέντρο Μυκητικής Βιοποικιλότητας, Ουτρέχτη, Ολλανδία), με πολυτοπικό προσδιορισμό αλληλουχίας MLST (multilocus sequence typing) χρησιμοποιώντας την εσωτερική μεταγραφόμενη διαχωριστική περιοχή ITS (internal transcribed spacer), τον TEF1-α και τη δεύτερη μεγαλύτερη υπομονάδα της πολυμεράσης του ριβοσωμικού RNA rPB2 (second largest

subunit of RNA polymerase), όπως έχει ήδη περιγραφεί (Tortorano et al., 2014) (Al-Hatmi et al., 2018).

MALDI-TOF MS

Για την ταυτοποίηση με MALDI-TOF MS χρησιμοποιήθηκαν δύο πλατφόρμες: η Bruker Biotyper (microflex LT/SH, Bruker Daltonik GmbH, Λειψία, Γερμανία) και η Autof ms1000 (Autobio Diagnostics, Zhengzhou, Κίνα). Οι διαδικασίες πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών. Η διαδικασία είχε ως εξής: Κάθε απομονωθέν στέλεχος *Fusarium* εμβολιάστηκε σε τρυβλίο SDA (Oxoid, UK,) και επώαστηκε στους 35°C για 3 έως 5 ημέρες, έως ότου υπάρξει επαρκής ανάπτυξη αποικιών.

Τα δείγματα υποβλήθηκαν σε επεξεργασία για εκχύλιση πρωτεϊνών πριν από τη μεταφορά τους στην πλάκα-στόχο, είτε με την προσέγγιση της ταχείας εκχύλισης μυρμηκικού οξέος επί του στόχου είτε, σε περίπτωση ταυτοποίησης «χωρίς αποτέλεσμα», με την προσέγγιση εκχύλισης πρωτεΐνης «εντός σωλήνα», με αιθανόλη, μυρμηκικό οξύ και ακετονιτρίλιο.

Οι οριακές τιμές σκορ (cutoff scores) για αξιόπιστη ταυτοποίηση ειδών/γένους ήταν 9.000-10.000/6.000-8.999 για την πλατφόρμα Autof ms1000 (έκδοση βάσης δεδομένων βιβλιοθήκης 1.1.11) και 2.00-3.00/1.70-1.99 για την Bruker Biotyper (Zvezdanova et al., 2019) (Chalupová et al., 2014)

Η ανάλυση κάθε στελέχους πραγματοποιήθηκε εις διπλούν και τα αποτελέσματα με υψηλότερο εύρος/σκορ χρησιμοποιήθηκαν για την τελική ταυτοποίηση.

Έλεγχος ευαισθησίας στα αντιμυκητικά (AST)

Για την AST εφαρμόστηκε η μέθοδος αναφοράς EUCAST για κονίδια που σχηματίζουν υφές (EUCAST E.Def 9.3.2 broth microdilution reference method for conidia forming molds) (Arendrup et al., 2020). Τα αντιμυκητικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: αμφοτερικίνη Β (amphotericin B, AmB), βορικοναζόλη (voriconazole, VOR), ποσακοναζόλη (posaconazole, POS), ιτρακοναζόλη (itraconazole, ITZ) και οι εχινοκανδίνες ανιντουλαφουγκίνη (anidulafungin, AND) μικαφουγκίνη (micafungin, MCF) και κασποφουγκίνη (casprofungin, CAS). Φλουκοναζόλη δεν χρησιμοποιήθηκε διότι είναι γνωστό ότι δεν έχει δράση έναντι των μυκήτων της μελέτης μας. Για την AmB και τις αζόλες, προσδιορίστηκε η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC), ενώ για τις εχινοκανδίνες η ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση (MEC) αξιολογήθηκε μικροσκοπικά μετά από 48h επώασης, όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο της μεθόδου αναφοράς.

Συνδυασμός αντιμυκητικών έναντι κονιδίων και υφών ειδών *Fusarium*

Συνολικά εξετάστηκαν δεκαέξι κλινικά στελέχη: 5 *F. solani* species complex (SC), 8 *F. fujikuroi* SC (5 *F. verticillioides*, 3 *F. proliferatum*), 2 *F. oxysporum* SC και 1 *Fusarium* sp.

Συνδυασμοί των AmB, AND, POS και VOR χρησιμοποιήθηκαν συνδυαστικά σε ζεύγη, κατά των κονιδίων ή των υφών, σε δοκιμαστική πλάκα μικροτιλοποίησης ζωμού, σύμφωνα με τη μεθοδολογία EUCAST. Στην περίπτωση των υφών, προηγήθηκε η ανάπτυξή τους μετά από 12ωρη επώαση στους 37° C, καθώς προκαταρκτικά πειράματα έδειξαν ότι αυτός ήταν ο κατάλληλος χρόνος για τη δημιουργία τους. Οι τιμές MIC προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο άλατος τετραζολίου XTT (Antachopoulos et al. 2006, Meletiadis et al. 2020). Η μέθοδος XTT βασίζεται στην αναγωγή άλατος τετραζολίου από τη δράση μυκητικών μιτοχονδριακών αφυδρογονασών.

Το άλας τετραζολίου με μεναδιόνη (100 microg/mL XTT, 25 microM menadione) προστέθηκε στο τέλος της επώασης, όπως περιγράφεται από τους Antachopoulos et al, 2006, αφού πρώτα εκτιμήθηκαν οι MIC με απλή επισκόπηση. Μετά από επώαση 2 ωρών στους 37° C, η ανάπτυξη χρώματος μετρήθηκε φωτομετρικά στα 450 nm και συγκρίθηκε με το χρώμα χωρίς τα αντιμυκητικά μετά την αφαίρεση των τιμών του φόντου (background).

Οι τιμές μεταφέρθηκαν στο σύστημα Excel (Office, Microsoft) και ακολούθησε η ανάλυσή τους. Η συνέργεια έναντι των σπορίων και των υφών καθορίστηκε με τον υπολογισμό των δεικτών FIC (κλασματική ανασταλτική συγκέντρωση). Οι τιμές FICI $\leq 0,5$ θεωρούνται ότι υποδηλώνουν συνέργεια, οι τιμές >4 υποδηλώνουν ανταγωνισμό και οι τιμές $>0,5-4$ είναι ενδεικτικές μη αλληλεπίδρασης (Johnson et al., 2004).

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Fisher exact. Σε περιπτώσεις που οι MIC υπερέβαιναν την υψηλότερη συγκέντρωση της δοκιμής, χρησιμοποιήθηκε ένα επίπεδο υψηλότερη συγκέντρωση για λόγους διευκόλυνσης του υπολογισμού. Τα στελέχη *Aspergillus fumigatus* ATCC 204305 και *Candida krusei* ATCC 6258 χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες ποιοτικού ελέγχου.

5. Αποτελέσματα

Δημογραφικά δεδομένα.

Κατά τη διάρκεια της 16ετούς περιόδου μελέτης, είκοσι οκτώ ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για επιβεβαιωμένη κερατίτιδα από υφομύκητες και συμπεριλήφθηκαν στην έρευνά μας. Επιπλέον, επτά περιστατικά που δημοσιεύθηκαν κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου, προστέθηκαν στη μελέτη μας. Μια ακόμη δημοσιευμένη περίπτωση κερατίτιδας από μύκητες επιπλεγμένης με *Acanthamoeba*, δεν συμπεριλήφθηκε στη μελέτη λόγω έλλειψης μυκητολογικών δεδομένων.

Είκοσι δύο (62,8%) ασθενείς ήταν άνδρες, με αναλογία ανδρών/γυναικών 1,7:1 Η διάμεση ηλικία κατά τη στιγμή της διάγνωσης ήταν τα 48 έτη.

Κλινική εικόνα. Οι ασθενείς συνήθως ζητούσαν ιατρική συμβουλή 2-8 ημέρες μετά από τραύμα ή αρχικά συμπτώματα. Τα σημεία κατά την παρουσίαση στον ιατρό ήταν ποικίλα: διήθηση και έλκος κερατοειδούς διαμέτρου τουλάχιστον 4 mm με ή χωρίς δορυφορικές βλάβες, διάχυτη κερατίτιδα με οίδημα στο στρώμα, υπόπυον και προοδευτική λεπτύνση του κερατοειδούς. Οι ασθενείς ανέφεραν θολή όραση, πόνο, δακρύρροια και φωτοφοβία. Κατά το ιστορικό άλλοι, εκτός του τραύματος, προδιαθεσικοί παράγοντες που αναφέρθηκαν ήταν η χρήση φακών επαφής, η φουσαλιδώδης κερατοπάθεια (bullous keratopathy) (δύο περιπτώσεις), η λοίμωξη από έρπητα, η τοπική ανοσοκαταστολή σχετιζόμενη με ακτινοβολία, η χρήση τοπικής δεξαμεθαζόνης, ενώ δεν αναφέρθηκαν δεδομένα για 2 περιπτώσεις (5,7%).

Παράγοντες κινδύνου. Ο τυχαίος τραυματισμός του κερατοειδούς και η χρήση μαλακών φακών επαφής ήταν οι κύριοι παράγοντες κινδύνου [15 περιπτώσεις (42,8%) και 11 περιπτώσεις (31,4%), αντίστοιχα]. Διαφορετικοί παράγοντες κινδύνου παρατηρήθηκαν μεταξύ ανδρών και γυναικών: για τους άνδρες ο κύριος παράγοντας κινδύνου ήταν το τραύμα (15/22 περιπτώσεις, 68,1%).

Ανέφεραν τυχαίο τραυματισμό με ένα κομμάτι ξύλου ή άλλο φυτικό υλικό ενώ εργάζονταν σε εξωτερικούς χώρους, είτε κατά τη διάρκεια αγροτικών δραστηριοτήτων, είτε κατά λάθος μετά από τρίψιμο του ματιού με χώμα. Σε έξι περιπτώσεις οι ασθενείς ήταν αγρότες, ή ασχολούμενοι με αγροτικές εργασίες-τέσσερις εκ των οποίων ήταν μετανάστες από ασιατικές χώρες. Επίσης σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες ήταν η χρήση φακών επαφής και προηγηθείσες οφθαλμολογικές χειρουργικές επεμβάσεις [τρεις, (13,6%) και δύο (9%) περιπτώσεις, αντίστοιχα]. Σε μια από αυτές τις περιπτώσεις, η κερατίτιδα διαγνώστηκε μετά από κερατοπλαστική η οποία είχε πραγματοποιηθεί για την αντιμετώπιση ατυχηματικού τραυματισμού (περιστατικό 21, Πίνακας 1). Δεν αναφέρθηκαν παράγοντες κινδύνου για τις υπόλοιπες δύο περιπτώσεις. Αντίθετα, ο κύριος παράγοντας κινδύνου για τις γυναίκες ήταν η χρήση φακών επαφής (8/13 περιπτώσεις, 61,5%), και ακολούθως προηγηθείσες οφθαλμολογικές επεμβάσεις ή άλλες υποκείμενες οφθαλμικές παθήσεις (**Πίνακας 1**). Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση τραυματισμού μεταξύ των γυναικών ασθενών.

Αιτιολογικοί παράγοντες

Τα είδη *Fusarium* αναδείχθηκαν ως ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας κερατίτιδας από υφομύκητες στην Ελλάδα (n=21, 60%). Ακολούθησαν τα εξής είδη: *Purpureocillium lilacinum* (n=5, 14,3%), *Alternaria* spp. (n=4, 11,4%), *Aspergillus* spp. (n=3, 8,6%), και *Phoma foliaceiphila*, *Beauveria bassiana* και *Curvularia spicifera*, από μία περίπτωση το καθένα. Σε μία περίπτωση απομονώθηκαν ταυτόχρονα ένα στέλεχος *Aspergillus* και ένα στέλεχος *Fusarium*. Μεταξύ των *Fusarium* spp., κυριάρχησαν τα στελέχη που ανήκουν στο σύμπλεγμα ειδών *F. solani* SC (συμπεριλαμβανομένων

πέντε *F. solani sensu stricto* και ενός *F. falciforme*) (6/21, 28,5%), καθώς και στελέχη *F. fujikuroi* SC (33,3%): *F. verticillioides* (4/21, 19%) και *F. proliferatum* (3/21, 14,3%). Το *F. oxysporum* SC απομονώθηκε σε δύο περιπτώσεις (9,5%) και το *F. delphinoides* (*F. dimerum* SC) σε μία. Πέντε στελέχη *Fusarium* (23,8%) δεν ταυτοποιήθηκαν σε επίπεδο είδους καθώς δεν ήταν πλέον στη διαθεσιμότητά μας (Πίνακας 1). Η λοίμωξη από *Fusarium* συσχετίστηκε κυρίως με τη χρήση μαλακών φακών επαφής (8 στους 11 χρήστες φακών επαφής, 72,7%). Πιο συγκεκριμένα, τρία στελέχη *F. verticillioides* (27,2%), δύο *F. proliferatum* (18%), ένα *F. oxysporum* (9%) και δύο αταυτοποίητα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την κερατίτιδα από *Fusarium* αποτέλεσαν ο τραυματισμός (9 από τις 15 περιπτώσεις τραύματος, 60%), η φυσαλιδώδης κερατοπάθεια και η ερπητική λοίμωξη.

Πίνακας 1 Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα.

Table 1 Reported filamentous fungal keratitis cases in Greece, 2005-2021.

Case	Organism	ID method	Date	Age	Gender M/F	Risk factor	Antifungal therapy	Outcome (cure or improvement Y/N)	Cure after keratoplasty
1	<i>Fusarium oxysporum</i>	molecular	2005	NA	M	Soft lens	NA	NA	
2	<i>Fusarium solani</i>	molecular	2008	NA	M	Trauma	NA	NA	
3 ^[14]	<i>Alternaria</i> sp.	morphology	2009	74	M	Trauma	VOR eye drops + VOR p.o.	Y	
4	<i>Purpureocillium lilacinum</i>	morphology	2009	41	F	Soft lens	VOR eye drops + VOR p.o.	Y	
5 ^[15]	<i>Fusarium</i> sp.	morphology	2009	46	F	Post operative ^a	nystatin eye drops + VOR systemic	N, enucleation	
6	<i>Purpureocillium lilacinum</i>	morphology	2009	30	M	Trauma	NA	NA	
7	<i>Fusarium verticillioides</i>	molecular	2010	30	F	Soft lens	VOR eye drops + VOR i.v	Y	
8	<i>Fusarium</i> sp.	morphology	2010	NA	F	Soft lens	NA	NA	
9	<i>Fusarium verticillioides</i>	molecular	2010	29	F	Soft lens	VOR eye drops + VOR i.v	Y	
10	<i>Fusarium verticillioides</i>	molecular/MALDI-TOF	2011	NA	M	Soft lens	NA	Y	
11	<i>Fusarium proliferatum</i>	molecular/MALDI-TOF	2012	53	F	Soft lens	NA	Y	
12	<i>Fusarium verticillioides</i>	molecular/MALDI-TOF	2012	69	M	Trauma	Amb eye drops + Amb i.v. Natamycin eye drops	Y	
13	<i>Fusarium solani</i>	molecular/MALDI-TOF	2012	42	M	Trauma	NA	N, need for keratoplasty, lost to follow up	
14	<i>Fusarium falciforme</i>	molecular/MALDI-TOF	2013	77	M	Trauma	VOR eye drops + VOR i.v., Amb eyedrops+Amb i.v.	Y	
15	<i>Fusarium oxysporum</i>	molecular/MALDI-TOF	2013	78	F	bullous keratopathy	VOR eye drops/4 weeks	Y	
16	<i>Fusarium proliferatum</i>	molecular/MALDI-TOF	2013	22	M	Soft lens	no, suspected <i>Acanthamoeba</i> infection	Referred, lost to follow up	
17 ^[16]	<i>Alternaria alternata</i>	morphology	2013	66	F	post operative ^b	VOR eye drops + Amb eye drops + VOR i.v.	N, keratoplasty	Y
18	<i>Fusarium solani</i>	molecular/MALDI-TOF	2013	34	M	Trauma	VOR eye drops + NAT eye drops + Amb inj.	N, keratoplasty	Y
19	<i>Alternaria chlamydospora</i>	morphology	2013	50	M	Trauma	VOR i.v+ VOR eye drops, VOR p.o.	Y	
20	<i>Fusarium proliferatum</i>	molecular/MALDI-TOF	2014	NA	M	Trauma	NA	NA	
21	<i>Purpureocillium lilacinum</i>	morphology	2014	49	M	Trauma	VOR eye drops	N, keratoplasty	2nd graft/Y
22	<i>Fusarium</i> sp + <i>Aspergillus flavus</i>	morphology	2014	NA	M	Post operative	VOR eye drops	N, keratoplasty	NA
23	<i>Fusarium solani</i>	MALDI-TOF	2015	NA	M	Trauma	NA	NA	
24	<i>Fusarium</i> sp.	morphology	2015	46	F	Soft lens	VOR eye drops + Amb eye drops	Y	
25	<i>Aspergillus flavus</i>	morphology	2015	30	F	Soft lens	VOR i.v+ VOR eye drops, VOR p.o.	Y	
26	<i>Aspergillus nidulans</i>	morphology	2015	60	M	Trauma	VOR i.v+ VOR eye drops, VOR p.o.	Y	
27	<i>Alternaria alternata</i>	morphology	2016	NA	M	NA	NA	NA	
28	<i>Fusarium solani</i>	MALDI-TOF	2016	NA	F	Herpes infection	NA	N, enucleation	
29	<i>Purpureocillium lilacinum</i>	morphology	2016	NA	M	NA	NA	NA	
30	<i>Fusarium</i> sp.	morphology	2018	NA	M	Trauma	NA	Y	
31 ^[17]	<i>Phoma foliaceiphila</i>	molecular	2019	47	F	soft lens	Amb eye drops + Amb inj + VOR systemic	N, keratoplasty	2nd graft, PP vitrectomy
32 ^[18]	<i>Purpureocillium lilacinum</i>	morphology	2019	62	F	Post operative ^c	VOR eye drops + VOR p.o. + Amb p.o.	N, keratoplasty	Y
33	<i>Fusarium dephinooides</i> (F. dimerum SC)	MALDI-TOF	2020	NA	M	Trauma	NA	NA	
34 ^[19]	<i>Beauveria bassiana</i>	molecular	2021	84	M	Post operative ^d	NAT eye drops + POS p.o., post-operatively	N, keratoplasty	Y
35 ^[20]	<i>Curvularia spicifera</i>	MALDI-TOF	2021	29	M	Trauma	VOR eye drops + fluconazole p.o.	N, keratoplasty	Y

NA: no data available; VOR: voriconazole; Amb: Amphotericin B; NAT: natamycin; POS: posaconazole; PP: pars plana

^a pterygium excision

^b keratoplasty due to bullous pseudophakic keratopathy

^c Irradiated on-related local immunosuppression after primary penetrating keratoplasty, conjunctival melanoma 10 y earlier, professional exposure to plant material

^d primary penetrating keratoplasty for advanced keratoconus 10 years earlier, diabetes mellitus II

Το *F. solani* απομονώθηκε μόνο από περιπτώσεις τραυματισμών (5/15, 33,3%) και από μία περίπτωση ερπητικής λοίμωξης. Τα είδη *F. verticillioides* και *F. proliferatum* απομονώθηκαν από χρήστες μαλακών φακών (τρεις και δύο περιπτώσεις, αντίστοιχα), και ακολούθως από τραύματα (μία περίπτωση το καθένα), ενώ παράγοντες κινδύνου για δύο στελέχη *F. oxysporum* αποτέλεσαν η χρήση μαλακών φακών και η φουσαλιδώδης κερατοπάθεια.

Το *P. lilacinum* ήταν ο αιτιολογικός παράγοντας πέντε περιπτώσεων κερατίτιδας. Ο τραυματισμός αναφέρθηκε ως παράγοντας κινδύνου σε δύο από αυτές, η χρήση μαλακών φακών επαφής σε μία και η τοπική ανοσοκαταστολή που σχετίζεται με ακτινοβολία μετά από κερατοπλαστική σε ασθενή με ιστορικό μελανώματος του επιπεφυκότα 10 χρόνια νωρίτερα, αλλά και με επαγγελματική έκθεση σε φυτικό υλικό, σε άλλη μία. Δεν υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για την πέμπτη περίπτωση.

A. flavus ταυτοποιήθηκε σε δύο και *A. nidulans* σε μία από τις τρεις περιπτώσεις κερατίτιδας από *Aspergillus* spp. Δεν βρέθηκαν παράγοντες κινδύνου στις δύο περιπτώσεις, ενώ στην τρίτη, το στέλεχος του *A. flavus* απομονώθηκε μαζί με ένα στέλεχος *Fusarium* sp. από έναν ασθενή που είχε υποβληθεί σε απροσδιόριστη οφθαλμολογική επέμβαση.

Alternaria spp. εντοπίστηκαν σε τέσσερις περιπτώσεις: δύο *A. alternata*, μία *A. chlamydospora*, και μία *Alternaria* sp. Στη μια περίπτωση, κερατίτιδα αναπτύχθηκε μετά από τραυματισμό με κλαδί δέντρου, στη δεύτερη ως επιπλοκή φουσαλιδώδους κερατοπάθειας, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για την τρίτη και τέταρτη.

Ταυτοποίηση με MALDI-TOF

Από τα στελέχη *Fusarium*, 15 ταυτοποιήθηκαν με MALDI-TOF και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά από την εφαρμογή μοριακών μεθόδων.

Όπως φαίνεται από τον **Πίνακα 2**, από τα 12 στελέχη με μοριακή ταυτοποίηση, τα 7 έδωσαν πανομοιότυπη ταυτοποίηση και με τα 2 συστήματα MALDI-TOF. Τα 3 επί πλέον στελέχη που ταυτοποιήθηκαν μόνο με MALDI-TOF είχαν το ίδιο αποτέλεσμα και με τα 2 συστήματα (το *F. delphinoides* ανήκει στο *F. dimerum* SC). Δύο *F. proliferatum* ταυτοποιήθηκαν ως *F. verticillioides* από το Bruker Biotyper, αλλά αυτό δεν είναι μείζον λάθος, καθόσον τα 2 αυτά είδη ανήκουν στο σύμπλεγμα *F. fujikuroi*. Το ένα από αυτά τα 2 στελέχη, με το σύστημα Autof MS1000 ταυτοποιήθηκε ως *F. oxysporum*, όπως και ένα *F. proliferatum*, αλλά είναι γνωστό ότι τα στελέχη *F. proliferatum*, *F. verticillioides* και *F. oxysporum* έχουν παρόμοιο πρωτεομικό αποτύπωμα. Εάν εξαιρέσουμε ένα στέλεχος με πιθανή επιμόλυνση με *Pichia guillermundii*, η συμφωνία μεταξύ μοριακής διάγνωσης και πρωτεομικής με Bruker Biotyper ήταν 81,8% (9/11), και μεταξύ μοριακής διάγνωσης και πρωτεομικής με Autof MS1000 ήταν 72,7% (8/11).

Πίνακας 2 Σύγκριση μοριακής ταυτοποίησης στελεχών *Fusarium* με την ταυτοποίηση MALDI-TOF (Συστήματα Bruker Biotyper και Autof MS1000).

Κωδικός στελέχους	Μοριακή ταυτοποίηση	Bruker	score	Μέθοδος εκχύλισης	AutoF	score	Μέθοδος εκχύλισης
9392	<i>F. solani</i> *						
10397	<i>F. verticillioides</i> ** (with <i>Pichia guillermoidii</i>)	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	1.75	Direct + FA	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	6.228	Direct + FA
M22	<i>F. oxysporum</i> *	<i>F. oxysporum</i>	2.03	Extraction	<i>F. oxysporum</i>	8.784	Extraction
28	<i>F. verticillioides</i>	<i>F. proliferatum</i>	1.74	Direct + FA	<i>F. oxysporum</i>	7.008	Direct + FA
51	<i>F. proliferatum</i>	<i>F. oxysporum</i>	2.15	Direct + FA	<i>F. proliferatum</i>	6.88	Direct + FA
59	<i>F. verticillioides</i> **	<i>F. proliferatum</i>	2.1	Extraction	<i>F. proliferatum</i>	9.00	Extraction
61	<i>Fusarium solani</i> **	<i>petroliphilum</i>	2.28	Extraction	<i>F. solani</i>	9.378	Extraction
76	<i>F. falciforme</i> (<i>F. solani</i> SC)- bsl-	<i>F. solani</i>	2.26	Direct + FA	<i>F. solani</i>	7.349	Direct + FA
81	<i>F. oxysporum</i> *	<i>F. oxysporum</i>	2.14	Direct + FA	<i>F. oxysporum</i>	5.392	Direct + FA
82	<i>F. proliferatum</i> (or other <i>Fusarium fujikuroi</i> species)	<i>F. proliferatum</i>	1.9	Extraction	<i>F. proliferatum</i>	5.825	Extraction
105	<i>Fusarium solani</i> s.s. FSSC haplotype 5*	<i>F. solani</i>	2.26	Direct + FA	<i>F. solani</i>	9.159	Direct + FA
120	<i>F. proliferatum</i> *	<i>F. proliferatum</i>	2.02	Direct + FA	<i>F. oxysporum</i>	7.44	Direct + FA
132	δεν έγινε	<i>F. solani</i>	2.24	Direct + FA	<i>F. solani</i>	7.873	Direct + FA
140	δεν έγινε	<i>F. solani</i>	2.12	Direct + FA	<i>F. solani</i>	7.205	Direct + FA
195	δεν έγινε	<i>F. delphinoides</i>	2.18	Direct + FA	<i>F. dimerum</i>	9.037	Direct + FA

*Πραγματοποιήθηκε στο CBS, Utrecht, the Netherlands

**Πραγματοποιήθηκε σε 2 κέντρα, CBS Utrecht, Milano, Italy

Χωρίς αστερίσκο, πραγματοποιήθηκε στο Milano, Italy

Έλεγχος ευαισθησίας στα αντιμυκητικά

Οι τιμές MIC_{50s} αμφοτερικίνης B και βορικοναζόλης έναντι στελεχών *Fusarium* ήταν 2 mg/L και 4 mg/L, αντίστοιχα (Πίνακας 3). Οι γεωμετρικοί μέσοι όροι ήταν 1,2 mg/L και 2,2 mg/L, αντίστοιχα. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν κλινικά όρια (clinical break points) για τα είδη *Fusarium*. Με βάση τα κλινικά όρια του *A. fumigatus* (EUCAST Breakpoint Tables for Interpretation of MICs for Antifungal Agents. (<https://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/>, retrieved May 14, 2022), διαπιστώσαμε ότι έναντι πέντε από τα 13 απομονωθέντα στελέχη που εξετάστηκαν (38,5%), οι τιμές MIC της αμφοτερικίνης B ήταν χαμηλότερες ή ίσες με 1 mg/L. Ομοίως, οι τιμές MIC της βορικοναζόλης και της ιτρακοναζόλης ήταν χαμηλότερες από 1 mg/L έναντι 3/13 (23,1%), και 4/13 (30,8%) στελεχών αντίστοιχα. Οι εχνοκανδίνες δεν παρουσίασαν αντιμυκητική δράση, παρά μόνο εναντίον ενός αταυτοποίητου στελέχους *Fusarium* (Πίνακας 3). Ενώ στα στελέχη *P. lilacinum*, οι τιμές MIC της αμφοτερικίνης B και βορικοναζόλης ήταν χαμηλές, ενώ οι εχνοκανδίνες δεν έδειξαν καμία δραστηριότητα. Μόνο σε ένα στέλεχος η MIC της αμφοτερικίνης B ήταν 4 mg/L.

Όλα τα αντιμυκητικά που χρησιμοποιήθηκαν παρουσίασαν χαμηλές τιμές MIC έναντι δύο στελεχών του *Aspergillus*.

Πίνακας 3 Έλεγχος ευαισθησίας στα αντιμυκητικά.

Case	Organism	Antifungal MICs (mg/L)						
		AmB	VOR	POS	ITZ	CAS*	AND*	MCF*
7	<i>Fusarium verticillioides</i>	0.25	1	-	0.50	>16	>16	>16
10	<i>Fusarium verticillioides</i>	2	4	-	0.25	>16	>16	>16
12	<i>Fusarium verticillioides</i>	2	2	-	1	>16	>16	>16
11	<i>Fusarium proliferatum</i>	2	4	-	4	>16	>16	>16
16	<i>Fusarium proliferatum</i>	2	4	-	4	>16	>16	>16
2	<i>Fusarium solani</i>	0.25	16	16	4	>16	>16	>16
13**	<i>Fusarium solani</i>	2	4	-	4	>16	>16	>16
18**	<i>Fusarium solani</i>	2	4	-	4	>16	>16	>16
14	<i>Fusarium falciforme</i>	2	4	-	4	>16	>16	>16
15	<i>Fusarium oxysporum</i>	2	2	-	2	>16	>16	>16
22**	<i>Fusarium spp.</i>	1	0.13	0.13	0.25		0.02	0.02
24	<i>Fusarium spp.</i>	0.5	0.02	>16	>16	>16	>16	>16
30	<i>Fusarium spp.</i>	1	>16	>16	-	>16	>16	>16
4	<i>Purpureocillium lilacinum</i>	1	1	0.50	2	>16	>16	>16
6	<i>Purpureocillium lilacinum</i>	4	0.03	-	0.50	>16	>16	>16
21**	<i>Purpureocillium lilacinum</i>	0.50	0.06	0.25	0.25	>16	>16	>16
25	<i>Aspergillus flavus</i>	0.12	0.06	0.50	0.50	1	1	1
26	<i>Aspergillus nidulans</i>	0.25	0.03	0.12	0.12	0.50	0.50	0.50
17**	<i>Alternaria alternata</i>	0.06	0.13	0.06	0.02	0.13	-	-
27	<i>Alternaria alternata</i>	0.25	0.13	0.13	0.25	-	-	-
19	<i>Alternaria chlamydospora</i>	1	0.50	0.25	-	-	-	-
3	<i>Alternaria spp.</i>	0.13	0.01	-	0.03	-	-	-
34**	<i>Bauveria basiana</i>	2	4	0.25	0.25	-	0.25	0.13
35**	<i>Curvularia spicifera</i>	1.5	0.02	-	-	32	-	-

AmB: amphotericin B; VOR: voriconazole; POS: posaconazole; ITZ: itraconazole;

CAS: caspofungin; AND: anidulafungin; MCF: micafungin

*minimum effective concentration (MEC)

**keratoplasty

-not done

Αποτελέσματα συνδυασμού αντιμυκητικών

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις τιμές MIC των αντιμυκητικών μεταξύ κονιδίων και υφών. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση στις τιμές FIC κατά κονιδίων και υφών, ανεξάρτητα από τα συνδυασμένα φάρμακα. Ο συνδυασμός αμφοτερικίνης/ανιντουλαφουγκίνης (AmB/AND) είχε συνεργιστική δράση πιο συχνά έναντι κονιδίων, ενώ ο συνδυασμός αμφοτερικίνης Β/ποσακοναζόλης (AmB/POS) κατά υφών. Σε κάθε περίπτωση δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση συνέργειας με κάποιο συγκεκριμένο από τα είδη που μελετήθηκαν. Ανταγωνισμός δεν παρατηρήθηκε σε καμία περίπτωση (Πίνακες 4, 5 και 6).

Πίνακας 4 Τιμές MIC (mg/L) των αντιμυκητικών έναντι των κονιδίων και υφών ειδών *Fusarium*.

Αντιμυκητικό	MICs	
	Κονίδια Διάμεση τιμή (εύρος)	Υφές Διάμεση τιμή (εύρος)
AmB	2 (1->4)	2 (1->4)
VOR	4 (0,5->4)	4 (0,5->4)
POS	4 (0,25->4)	4 (4->4)
AND	Όλα >4	Όλα >4

AmB: amphotericin B, VOR: voriconazole, POS: posaconazole, AND: anidulafungin

Πίνακας 5 Συμφωνία τιμών FIC μεταξύ κονιδίων και υφών ειδών *Fusarium*. Εκφράζεται ως: αριθμός στελεχών (N) με ίδιες τιμές FIC σε κονίδια ή υφές, δια του συνολικού αριθμού στελεχών που εξετάστηκαν ανά συνδυασμό.

Συνδυασμός αντιμυκητικών	N/συνολικός αριθμός στελεχών	%
AmB/AND	8/13	61,5
AmB/VOR	8/16	50
AmB/POS	9/16	56
VOR/AND	4/7	57

AmB/AND: amphotericin B/anidulafungin, AmB/VOR: amphotericin B/voriconazole,

AmB/POS: amphotericin B/ Posaconazole, VOR/AND: voriconazole/anidulafungin.

Πίνακας 6 Συνεργιστική δράση αντιμυκητικών έναντι ειδών *Fusarium*. Εκφράζεται ως: αριθμός, και εκατοστιαία αναλογία στελεχών που έδειξαν ευαισθησία ανά συνδυασμό αντιμυκητικών.

Συνδυασμός αντιμυκητικών (Αρ. στελεχών)	Κονίδια N (%)	Υφές N (%)	Στατιστική ανάλυση
AmB/AND N=16	9 (56)	3 (19)	$P=0,07$
AmB/VOR N=13	7 (54)	5 (38)	$P=0,7$
AmB/POS N=16	7 (44)	12 (75)	$P=0,15$
VOR/AND n=7	2 (28)	4 (57)	$P=0,6$

AmB/AND: amphotericin B/anidulafungin, AmB/VOR: amphotericin B/voriconazole,
AmB/POS: amphotericin B/Posaconazole, VOR/AND: voriconazole/anidulafungin

Ο βαθμός συνέργειας των αντιμυκητικών έναντι κονιδίων και υφών ειδών *Fusarium* παρουσιάζεται λεπτομερώς στον **Πίνακα 7**.

Πίνακας 7 Συνέργεια αντιμυκητικών εκφρασμένη ως FIC (fractional inhibitory concentration) έναντι των διαφόρων στελεχών *Fusarium*. Οι τιμές MIC εκφράζονται ως mg/L.

	<i>Fusarium strains</i>	CONIDIA						HYPHAE			
		AB		AND		FIC	AB		AND		FIC
		a	c	a	c		a	c	a	c	
61	<i>F. solani SC</i>	2	0.5	>4	2	0.5	2	1	>4	2	0.8
76	<i>F. falciforme (F. solani SC)-bsl-2</i>	2	0.5	>4	2	0.5	2	1	>4	2	0.8
6581	<i>F. solani SC-haplotype 5k</i>	4	0.03	>4	2	0.3	>2	0.03	>4	4	0.5
9392	<i>F. solani SC</i>	1	0.5	>4	1	0.6	1	1	>4	>4	2.0
33	<i>F. solani SC-petroliphilum</i>	2	1	>4	2	0.8	2	2	>4	>4	2.0
81	<i>F. oxysporum SC</i>	2	0.5	>4	1	0.4	>2	>2	>4	>4	2.0
10059	<i>F. oxysporum SC</i>	4	2	>4	0.5	0.6	>2	0.03	>4	2	0.3
28	<i>F. verticillioides</i>	4	1	>4	2	0.5	2	2	>4	0.03	1.0
31	<i>F. verticillioides</i>	2	0.5	>4	2	0.5	>2	>2	>4	>4	2.0
59	<i>F. verticillioides</i>	4	1	>4	0.06	0.3	2	2	>4	>4	2.0
10365	<i>F. verticillioides</i>	4	1	>4	4	0.8	>2	1	>4	4	0.8
10397	<i>F. verticillioides</i>	4	1	>4	2	0.5	2	2	>4	>4	2.0
82	<i>F. proliferatum</i>	4	>2	>4	0.25	1.0	>2	>2	>4	0.5	1.0
10285	<i>F. proliferatum</i>	4	0.03	>4	2	0.3	>2	0.03	>4	4	0.5
51	<i>F. proliferatum</i>	2	1	>4	2	0.8	2	1	>4	0.5	0.6
105	<i>Fusarium sp.</i>	2	1	>4	2	0.8	2	1	>4	2	0.8
GEOM		2.7	0.6	7.7	1.2	0.5	2.6	0.8	8.0	2.5	1.0
MEDIAN		3				0.5	2				0.9

	<i>Fusarium strains</i>	AB		VOR		FIC	AB		VOR		FIC
		a	c	a	c		a	c	a	c	
		61	<i>F. solani SC</i>	2	0.03	4	2	0.5	2	1	>4
76	<i>F. falciforme (F. solani SC)-bsl-2</i>	2	0.06	4	2	0.5	>2	>2	>4	>4	2.0
6581	<i>F. solani SC-haplotype 5k</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
9392	<i>F. solani SC</i>	1	0.03	>4	2	0.3	2	1	0.5	0.25	1.0
33	<i>F. solani SC-petroliphilum</i>	2	2	>4	>4	2.0	>2	>2	>4	2	1.3
81	<i>F. oxysporum SC</i>	2	0.03	2	2	1.0	2	1	2	1	1.0
10059	<i>F. oxysporum SC</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
28	<i>F. verticillioides</i>	2	1	>4	2	0.8	2	1	4	1	0.8
31	<i>F. verticillioides</i>	2	0.03	4	2	0.5	>2	1	4	1	0.5
59	<i>F. verticillioides</i>	2	2	2	2	2.0	2	1	>4	1	0.6
10365	<i>F. verticillioides</i>	2	2	1	1	2.0	>2	0.5	2	0.5	0.4
10397	<i>F. verticillioides</i>	2	0.03	4	2	0.5	2	2	>4	2	1.3
82	<i>F. proliferatum</i>	2	0.03	4	2	0.5	2	0.03	>4	4	0.5
10285	<i>F. proliferatum</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
51	<i>F. proliferatum</i>	2	0.0	>4	2.0	0.3	2.0	1.0	>4	0.5	0.6
105	<i>Fusarium sp.</i>	2	0.03	4	2	0.6	2	0.03	>4	2	0.3
GEOM		1.9	0.1	4.0	2.1	0.7	2.5	0.7	4.7	1.1	0.7
MEDIAN		2		4		0.5	2		8		0.6

		CONIDIA						HYPHAE			
		AB		POS		FIC	AB		POS		FIC
		a	c	a	c		a	c	a	c	
	Fusarium strains										
61	<i>F. solani SC</i>	2	1	>4	1	0.6	2	0.03	>4	2	0.3
76	<i>F. falciforme (F. solani SC)-bsl-2</i>	2	0.03	4	1	0.3	2	0.03	4	2	0.5
6581	<i>F. solani SC-haplotype 5k</i>	>2	>2	>4	>4	2.0	2	1	>4	1	0.6
9392	<i>F. solani SC</i>	1	0.03	2	1	0.5	1	0.03	4	2	0.5
33	<i>F. solani SC-petroliphilum</i>	2	0.25	>4	2	0.4	>2	1	>4	>4	1.3
81	<i>F. oxysporum SC</i>	2	0.03	2	2	1.0	2	0.03	>4	2	0.3
10059	<i>F. oxysporum SC</i>	>2	2	>4	1	0.6	2	1	>4	1	0.6
28	<i>F. verticillioides</i>	2	2	0.25	0.25	2.0	2	1	>4	1	0.6
31	<i>F. verticillioides</i>	>2	1	2	1	0.8	2	0.03	4	2	0.5
59	<i>F. verticillioides</i>	>2	>2	1	1	2.0	2	0.03	>4	2	0.3
10365	<i>F. verticillioides</i>	2	2	0.5	0.5	2.0	2	0.125	4	1	0.3
10397	<i>F. verticillioides</i>	2	0.03	>4	2	0.3	2	0.03	>4	2	0.3
82	<i>F. proliferatum</i>	2	0.03	>4	2	0.3	2	0.03	>4	2	0.3
10285	<i>F. proliferatum</i>	>2	1	>4	1	0.4	2	0.03	>4	2	0.3
51	<i>F. proliferatum</i>	1	0.125	4	2	0.6	2	0.03	>4	2	0.3
105	<i>Fusarium sp.</i>	2	0.03	4	2	0.5	2	0.03	>4	2	0.3
GEOM		2.3	0.3	3.2	1.3	0.7	2.0	0.1	6.7	1.8	0.4
MEDIAN		2		4		0.6	2		8		0.3

		VOR		AND		FIC	VOR		AND		FIC
		a	c	a	c		a	c	a	c	
			Fusarium strains								
61	<i>F. solani SC</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
76	<i>F. falciforme (F. solani SC)-bsl-2</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
6581	<i>F. solani SC-haplotype 5k</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
9392	<i>F. solani SC</i>	1	0.5	>4	0.25	0.5	1	0.125	4	0.125	0.2
33	<i>F. solani SC-petroliphilum</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
81	<i>F. oxysporum SC</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
10059	<i>F. oxysporum SC</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
28	<i>F. verticillioides</i>	0.5	1	>4	0.5	2.0	0.5	0.25	>4	0.06	0.6
31	<i>F. verticillioides</i>	2	1	>4	0.06	0.6	2	0.06	>4	0.06	0.1
59	<i>F. verticillioides</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
10365	<i>F. verticillioides</i>	1	1	4	4	2.0	2	1	4	0.06	0.6
10397	<i>F. verticillioides</i>	0.5	0.5	>4	0.25	1.0	1	0.25	4	2	0.8
82	<i>F. proliferatum</i>	1	0.5	>4	0.125	0.5	2	0.25	>4	0.5	0.2
10285	<i>F. proliferatum</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
51	<i>F. proliferatum</i>	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
105	<i>Fusarium sp.</i>	0.5	0.5	>4	0.03	1.0	2	1	>4	0.12	0.5
GEOM		0.8	0.7	7.2	0.2	0.9	1.3	0.3	5.9	0.2	0.3
MEDIAN		1				1.0	2				0.5

nd=not done, a=μόνο, c=σε συνδυασμό.

Θεραπεία

Διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αντιμυκητική θεραπεία που εφαρμόστηκε υπήρχαν μόνο για 22 ασθενείς. Ένας από αυτούς έλαβε αγωγή μόνο μετά από την κερατοπλαστική. Χορηγήθηκε συχνότερα η βορικοναζόλη (18 ασθενείς), τοπικά μόνο, ή συνδυαστικά τοπικά και συστηματικά, και σε συνδυασμό με άλλα αντιμυκητικά. Ακολούθησε η λιποσωμική αμφοτερικίνη Β, είτε τοπικά είτε συστηματικά (επτά περιπτώσεις). Σε πέντε περιπτώσεις η λιποσωμική αμφοτερικίνη Β χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βορικοναζόλη, ή αντικαθιστώντας τη, όποτε υπήρχαν τα ανάλογα *in vitro* διαθέσιμα αποτελέσματα ευαισθησίας (**Πίνακας 1**). Σε δύο περιπτώσεις η λιποσωμική αμφοτερικίνη Β επίσης χορηγήθηκε ενέσιμα υπό του επιπεφυκότα. (subconjunctival injections.). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ταυτόχρονα και αντιμικροβιακή αγωγή.

Έκβαση

Η έκβαση έγινε γνωστή για 25 από τα 35 κρούσματα (71,4 %). Δεκατρείς από τους 25 ασθενείς (52%) θεραπεύτηκαν αποκλειστικά και μόνο μετά από αγωγή με αντιμυκητικά (**Πίνακας 1**). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η βελτίωση ήταν σαφής μετά από 1-2 ημέρες θεραπείας. Οι τιμές MIC της αμφοτερικίνης Β και της βορικοναζόλης ήταν χαμηλές σε επτά από τις έντεκα περιπτώσεις με γνωστή θεραπεία (63,6%, **Πίνακας 3**). Για άλλους 10 ασθενείς (40%) χρειάστηκε κερατοπλαστική, λόγω επιδείνωσης, παρά την αντιμυκητική θεραπεία. Δεδομένα σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή ήταν διαθέσιμα σε εννέα από αυτούς, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 1**, ενώ στοιχεία σχετικά με τις τιμές MIC σε επτά (**Πίνακας 3**). Παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι σε τέσσερις από αυτές τις περιπτώσεις (57,1%) οι τιμές MIC για την αμφοτερικίνη και βορικοναζόλη ήταν χαμηλές.

Ίαση ή βελτίωση της οπτικής οξύτητας μετά από κερατοπλαστική παρατηρήθηκε σε πέντε περιπτώσεις. Τρεις χρειάστηκαν δεύτερο μόσχευμα, ενώ δεν υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για τις υπόλοιπες δύο. Δύο από τους ασθενείς βελτιώθηκαν μετά τη δεύτερη κερατοπλαστική ενώ ένας δεν επανήλθε για επανεξέταση. Εξόρυξη έπρεπε να πραγματοποιηθεί σε δύο από τους 25 ασθενείς (8%) με γνωστή έκβαση, ο ένας αφορά περίπτωση από δημοσιευμένο περιστατικό.

Δεδομένα σχετικά με το χρόνο που μεσολάβησε μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της έναρξης της αντιμυκητικής θεραπείας ήταν διαθέσιμα για εννέα ασθενείς με κερατοπλαστική και μια εξόρυξη. Ο μέσος χρόνος ήταν 20 ημέρες (εύρος 7 - >30 ημέρες). Μόνο για τρεις από τους ασθενείς που θεραπεύθηκαν αποκλειστικά με αντιμυκητική θεραπεία τα δεδομένα ήταν διαθέσιμα και αφορούσαν διάμεση διάρκεια 7 ημερών (εύρος 3 - 15 ημερών).

6. Συζήτηση

Με την παρούσα μελέτη θελήσαμε κατ' αρχάς να εκτιμήσουμε τον όγκο των σοβαρών αυτών λοιμώξεων στη χώρα μας, εφόσον μέχρι σήμερα δεν υπήρχαν δεδομένα, εκτός από λίγες δημοσιεύσεις σποραδικών κρουσμάτων. Όπως προκύπτει από αυτή την προοπτική καταγραφή των περιπτώσεων, η ετήσια επίπτωση της μυκητικής κερατίτιδας υπολογίζεται σε 0,1-0,5 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού/έτος, με βάση την απογραφή πληθυσμού- του 2011 η οποία είναι περίπου 11 εκατομμύρια κάτοικοι. Αυτός ο αριθμός είναι παρόμοιος με αυτόν σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες όπως στην Ολλανδία, όπου αναφέρεται μέση ετήσια επίπτωση 0,45 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού, στο Ηνωμένο Βασίλειο 0,3 και στη Δανία 0,6 (Oliveira dos Santos et al., 2020) (Tuft & Tullo, 2009) (Nielsen et al., 2015b).

Τα δεδομένα μας δείχνουν επίσης ότι στην Ελλάδα, οι τραυματισμοί και η χρήση μαλακών φακών επαφής συνέβαλαν εξίσου στην πρόκληση της νόσου. Ήταν αξιοσημείωτο ότι το τραύμα συσχετίστηκε μόνο με τους άνδρες. Επιπλέον, τέσσερις από τους 15 ασθενείς μας που ανέφεραν στο ιστορικό τους οφθαλμικό τραυματισμό, ήταν μετανάστες. Αυτός ο σχετικά υψηλός αριθμός μπορεί εύκολα να εξηγηθεί, καθώς η μετανάστευση έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα και πολλοί νέοι άνδρες ασχολούνται με αγροτικές δραστηριότητες. Ως εκ τούτου, εκτίθενται σε τυχαίους τραυματισμούς από φυτικό υλικό ή επαφή των ματιών με οργανική ύλη ή μολυσμένο έδαφος.

Μεταξύ των γυναικών, ο κύριος παράγοντας κινδύνου ήταν η χρήση των φακών επαφής, όπως άλλωστε παρατηρείται και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες (Mosquera Gordillo et al., 2018) (Roth et al., 2021), και ακολούθως οι προηγούμενες οφθαλμικές επεμβάσεις και η φυσαλιδώδης κερατοπάθεια.

Όσον αφορά στους μύκητες που εμπλέκονται σε περιπτώσεις κερατίτιδας, τα είδη *Fusarium* και *Aspergillus* αναφέρονται παγκοσμίως ως οι συχνότεροι αιτιολογικοί παράγοντες (Manikandan et al., 2019), ακολουθούμενοι από φαιοϋφομύκητες του γένους *Curvularia* (Hoffman et al., 2021b).

Το *Fusarium* ήταν το κύριο αίτιο κερατίτιδας στην παρούσα μελέτη. Όπως ήδη αναφέρθηκε στο Γενικό μέρος, η κερατίτιδα από *Fusarium* είναι συχνή στις τροπικές και υποτροπικές χώρες όπου σχετίζεται κυρίως με τραύμα από φυτικό υλικό (C. A. Chen et al., 2020). Στα εύκρατα και πιο προηγμένα οικονομικά κράτη, οι περιπτώσεις αφορούν συχνότερα γυναίκες και σχετίζονται με τη χρήση μαλακών φακών επαφής, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την έξαρση κρουσμάτων κατά το διάστημα μεταξύ 2005-2006, που οφειλόταν στο διάλυμα καθαρισμού ReNu with MoistureLoc (Bausch and Lomb, USA). Δεν αναφέρθηκαν κρούσματα από χρήση του συγκεκριμένου διαλύματος στην Ελλάδα. Η κερατίτιδα από *F. solani* ιδιαίτερα, είναι μια σοβαρή νόσος που απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα θεραπείας. Επιπλέον, το *F. solani* έχει αποδειχθεί ότι είναι περισσότερο παθογόνο και συνδέεται με λοιμώξεις που δεν αντιμετωπίζονται και οδηγούν σε κερατοπλαστική συχνότερα από ό,τι τα είδη *Fusarium non-solani* (Krysik et al., 2018).

Η μελέτη μας επικεντρώθηκε ιδιαίτερα στην επιδημιολογία των ειδών *Fusarium*. Από τους δέκα ασθενείς που χρειάζονταν επείγουσα κερατοπλαστική παρά την αντιμυκητική θεραπεία, οι τέσσερις έπασχαν από κερατίτιδα από *Fusarium*, δύο από τους οποίους από *F. solani*. Επιπλέον, και στις δύο περιπτώσεις που οδήγησαν σε εξόρυξη του οφθαλμού, το αίτιο ήταν στελέχη *Fusarium*, στη μία *F. solani* και στη δεύτερη στέλεχος *Fusarium* αταυτοποίητου είδους (Peronis et al., 2009). Αν και το *F. solani* SC θεωρείται το πιο διαδεδομένο είδος παγκοσμίως, στην περίπτωση μας άλλα είδη επικράτησαν, μεταξύ των οποίων το *F. fujikuroi* SC που απομονώθηκε συχνότερα. Αυτό συνάδει με τα ευρήματα της μελέτης ECMM σχετικά με τις εν τω βάθει λοιμώξεις λόγω των ειδών *Fusarium* στην Ευρώπη (Tortorano et al., 2014), στην οποία το *F. fujikuroi* SC (πρώην *Giberella fujikuroi*) ήταν η συχνότερη αιτία αποδεδειγμένων ή πιθανών διεισδυτικών λοιμώξεων από *Fusarium*, με τις περισσότερες περιπτώσεις να προέρχονται από χώρες της Νότιας Ευρώπης. Ως εκ τούτου, μπορεί να υπάρχει κάποιου είδους συσχέτιση με τη γεωγραφική κατανομή των ειδών. Στη μελέτη ECMM, το *F. solani* SC ήταν κυρίως αιτία εντοπισμένων λοιμώξεων (Tortorano et al., 2014). Ένα ενδιαφέρον εύρημα στην παρούσα μελέτη ήταν ότι το *F. solani* απομονώθηκε μόνο από ασθενείς με τραύμα και έναν ασθενή με υποκείμενη ερπητική λοίμωξη, αλλά η στατιστική σημασία αυτής της διαφοράς δεν μπορούσε να εκτιμηθεί, καθώς ο αριθμός των ασθενών ήταν πολύ μικρός. Εάν αυτό επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερες μελέτες, πιθανές επεξηγήσεις θα μπορούσαν να είναι η διαφορετική οικολογική κατανομή των ειδών, η επιλεκτική ανάπτυξη σε διαλύματα μαλακών φακών επαφής, ή οι διαφορές στην παθογένεια. Αυτό χρήζει περαιτέρω έρευνας, καθώς τα είδη *F. solani* και *F. verticillioides* (επίσης γνωστό ως *F. moniliforme*) έχουν συνήθως διαφορετικά προφίλ αντιμυκητικής ευαισθησίας, με το *F. solani* να είναι πιο ευαίσθητο στην AmB και πιο ανθεκτικό στις αζόλες (Tortorano et al., 2014).

Οι οφθαλμικές λοιμώξεις από *Fusarium* σχετίζονται με υψηλή νοσηρότητα και κακή κλινική έκβαση (Sara et al., 2016). Η αντιμετώπιση είναι συχνά δύσκολη, καθώς το *Fusarium* είναι συνήθως ανθεκτικό στα έως τώρα διαθέσιμα αντιμυκητικά, συμπεριλαμβανομένων της αμοτερικίνης B, των αζολών, εχινοκανδινών και τερμπιναφίνης (Sara et al., 2016). Όπως ήδη αναφέρθηκε, μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι το *F. solani* μπορεί να σχηματίσει βιομεμβράνη με αποτέλεσμα επιπλέον αυξημένη αντοχή στα αντιμυκητικά (Sav et al., 2018). Στην παρούσα μελέτη τα απομονωθέντα στελέχη *Fusarium* συσχετίστηκαν με υψηλότερες τιμές MIC στα αντιμυκητικά, αποτέλεσμα που συμφωνεί με τη βιβλιογραφία (Al-Hatmi, Meis, et al., 2016), ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ειδών. Οι εχινοκανδίνες δεν είχαν καμία δράση, καθώς τα είδη *Fusarium* έχουν ενδογενή αντοχή σε αυτές (Al-Hatmi, Meis, et al., 2016).

Επί πλέον η μελέτη μας έδειξε ότι η μέθοδος MALDI-TOF είναι πολύ αξιόπιστη σε σχέση με τις μοριακές μεθόδους (οι οποίες παραμένουν το χρυσό πρότυπο) και μπορεί να χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση των μυκήτων αυτών, καθόσον μάλιστα είναι ταχύτερη και πιο οικονομική. Απαιτείται βέβαια συνεργασία με κέντρα που έχουν τον κατάλληλο εξοπλισμό.

Δύο ακόμη ασθενείς οι οποίοι χρειάστηκαν κερατοπλαστική είχαν οφθαλμική λοίμωξη που προκλήθηκε από *P. lilacinum*. Στη μελέτη μας ο τραυματισμός ήταν ο κύριος παράγοντας κινδύνου. Το *P. lilacinum* σχετίζεται με υψηλές τιμές MIC στα αντιμυκητικά, με αποτέλεσμα η οφθαλμική λοίμωξη που προκαλεί να μην αντιμετωπίζεται εύκολα. Η βορικοναζόλη αναφέρεται ως πιο αποτελεσματική σε σχέση με άλλα φάρμακα, όμως απαιτείται περαιτέρω έρευνα για πιο ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την καταλληλότερη θεραπεία (Sponset et al., 2006)(Todokoro et al., 2014).

Στην παρούσα μελέτη, σε δύο από τις τρεις περιπτώσεις κερατίτιδας από *Aspergillus*, ταυτοποιήθηκε *A. flavus*. Το είδος αυτό, όπως φαίνεται και από άλλες δημοσιευμένες μελέτες (Al-Hatmi et al., 2019)(Manikandan et al., 2013), επικρατεί μεταξύ άλλων ειδών *Aspergillus* ως κύρια αιτία οφθαλμικών λοιμώξεων. Επιπλέον, μετά από τον *A. fumigatus*, ο *A. flavus* είναι η δεύτερη κύρια αιτία της διεισδυτικής και αλλεργικής ασπεργίλλωσης, ιδιαίτερα σε θερμά και υγρά κλίματα, στα οποία φαίνεται να επικρατεί ως ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας της ιγμορίτιδας, της κερατίτιδας, και των δερματικών λοιμώξεων. Όλες αυτές οι λοιμώξεις αντιμετωπίζονται δύσκολα λόγω της σημαντικής αντοχής του *A. flavus* στις αζόλες (Rudramurthy et al., 2019)(Zaini et al., 2020). Σε μία από τις περιπτώσεις μας, ένα στέλεχος θεωρήθηκε άγριου τύπου (wild-type) σύμφωνα με τη EUCAST (Breakpoints for Antifungals, <https://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/>, Retrieved May 14, 2022) και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με βορικοναζόλη. Στη δεύτερη περίπτωση υπήρξε διπλή λοίμωξη και με *Fusarium* sp. και οδήγησε σε κερατοπλαστική.

Στην παρούσα μελέτη τέσσερις ασθενείς έπασχαν από κερατίτιδα από *Alternaria*. Σε δύο από αυτούς η ταυτοποίηση έδειξε *A. alternata*. Ως προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου, αναφέρθηκαν ο οφθαλμικός τραυματισμός με κλαδί δέντρου σε μία περίπτωση και η φυσαλιδώδης κερατοπάθεια σε μια άλλη. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το γένος *Alternaria* παρουσιάζει ποικιλία στην ευαισθησία του στα τοπικά και συστηματικά αντιμυκητικά. Η αμφοτερικίνη Β έχει δείξει μεταβλητή *in vitro* δράση, ενώ οι τριαζόλες (ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζακοναζόλη), όπως ήδη έχει αναφερθεί, παρουσιάζουν συνήθως χαμηλές MICs (Hsiao et al., 2014a), γεγονός που φάνηκε και στις περιπτώσεις μας. Η τερμπιναφίνη και η κασποφουνγκίνη θεωρούνται επίσης *in vitro* δραστικές κατά της *Alternaria* (Hsiao et al., 2014a).

Η *Curvularia spicifera* (πρώην *Bipolaris spicifera*) απομονώθηκε στη μελέτη μας από έναν ασθενή, 29χρονο κτηνοτρόφο από την επαρχία, ο οποίος προσήλθε στον τοπικό Οφθαλμίατρο με πόνο, ερυθρότητα, μειωμένη όραση και αίσθηση ξένου σώματος στο αριστερό ματι. Στο ιστορικό του δεν ανέφερε κάποιο τραυματισμό του οφθαλμού, ωστόσο κατά την επίσκεψή του αφαιρέθηκε μια ακίδα που είχε σφηνωθεί τοπικά και του χορηγήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά και κορτικοστεροειδή, την οποία ακολούθησε για περίπου 2 εβδομάδες. Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία, οδήγησε τον ασθενή σε κερατοπλαστική με την οποία είχε τελικά καλή έκβαση (Petrou et al., 2022). Κερατίτιδα που οφείλεται στη *C. spicifera* αναφέρεται ωστόσο σπάνια, με αυτή την περίπτωση να αποτελεί την πρώτη από την Ελλάδα. Υπάρχουν άλλες τρεις περιπτώσεις

δημοσιευμένες στη διεθνή βιβλιογραφία, τα έτη 2011, 2005 και 1992, όλες προερχόμενες από την Ινδία, μόνο σε μία εκ των οποίων χρειάστηκε κερατοπλαστική (Petrou et al., 2022).

Η παρούσα μελέτη αποκάλυψε επίσης νέους ευκαιριακούς μύκητες ως αιτίες κερατίτιδας στην Ελλάδα: Τα φυτοπαθογόνα είδη *Phoma* και η εντομοπαθογόνος *Beauveria bassiana*, που όπως προαναφέρθηκε διανέμονται ευρέως στο περιβάλλον (Adamopoulou et al., 2019b) (Atzamoglou et al., 2021) και μπορούν να γίνουν παθογόνα για τους ανθρώπους και να προσβάλλουν ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Η θεραπεία της μυκητικής κερατίτιδας συνίσταται σε τοπική χορήγηση αντιμυκητικών φαρμάκων με ή χωρίς χειρουργικές επεμβάσεις. Πολλά από τα αντιμυκητικά διαφέρουν ως προς την ικανότητα διείσδυσης και αποτελεσματικότητά τους στον κερατοειδή (L Brown et al., 2021). Η ναταμυκίνη (5%) είναι η θεραπεία επιλογής για τους υφομύκητες και εναλλακτικά η λιποσωμική αμφοτερικίνη Β (L-AmB) (0,3% έως 0,5%) και η βορικοναζόλη (1%) (Thiel et al., 2007). Η τοπική βορικοναζόλη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε κερατίτιδα που δεν ανταποκρίνεται στη ναταμυκίνη (Acharya Y et al., 2017a).

Ένα άλλο ερώτημα είναι κατά πόσο η δραστηριότητα των αντιμυκητικών φαρμάκων έναντι των σπορίων των μυκήτων, είναι διαφορετική από τη δραστηριότητα έναντι των υφών. Οι υφές, είναι τα κύρια στοιχεία που απαντώνται στους ιστούς. Παρόλα αυτά, οι *in vitro* μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο ευαισθησίας, είναι βασισμένες σε εναιώρημα σπορίων, ενώ τα δεδομένα για την αντιμυκητική ευαισθησία των υφών είναι σπάνια. Επί πλέον, σε μελέτη των Perkhofe et. al. 2008, έχει βρεθεί ότι η χορήγηση ποσακοναζόλης ενισχύει την δράση της αμφοτερικίνης Β έναντι των υφών ζυγομυκήτων. Συνεπώς, ένας ακόμη στόχος μας ήταν να μελετήσουμε την *in vitro* συνδυασμένη δράση των αντιμυκητικών έναντι σπορίων/κονιδίων ή υφών μυκήτων ξεχωριστά. Το μοντέλο που σχεδιάσαμε περιλάμβανε ένα στάδιο ανάπτυξης των υφών, και μια φαρμακοδυναμική μεθοδολογία για την εκτίμηση του αποτελέσματος, βασισμένη στον μεταβολισμό των μυκήτων, ώστε να έχουμε κατά το δυνατόν πιο ακριβή αποτελέσματα. Ως μύκητες χρησιμοποιήσαμε είδη *Fusarium*, που ήταν και οι συχνότεροι μύκητες της μελέτης. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι οι ευαισθησίες στα αντιμυκητικά αντιπροσωπεύονταν εξίσου από τα σπόρια ή τις υφές. Συνεπώς, τα συμπεράσματα που απορρέουν από αυτό το τμήμα της μελέτης μας είναι ότι: α) οι ήδη υπάρχουσες τεχνικές ελέγχου ευαισθησίας είναι επαρκείς και β) η συνδυαστική θεραπεία, τουλάχιστον με τα αντιμυκητικά φάρμακα που χρησιμοποιήσαμε (αμφοτερικίνη Β, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη και ανιντουλαφουγκίνη), μπορεί να είναι ευεργετική έναντι λοιμώξεων που προκαλούνται από είδη *Fusarium*. Επί πλέον, και η δική μας μελέτη, αντίστοιχα με αυτή των Perkhofe et. al. 2008, έδειξε ότι ο συνδυασμός αμφοτερικίνης Β /ποσακοναζόλης είχε συνεργιστική δράση πιο συχνά έναντι των υφών. Προκειμένου όμως να αξιολογηθεί και η κλινική συνάφεια αυτών των αποτελεσμάτων, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε ζωικά μοντέλα.

Στη μελέτη μας, στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών, χορηγήθηκε βορικοναζόλη, είτε μόνο τοπικά, είτε συγχρόνως τοπικά και συστηματικά, αλλά και σε συνδυασμό

με άλλα αντιμυκητικά. Σε δύο περιπτώσεις χορηγήθηκε ενδοφθάλμια ένεση με λιποσωμική αμφοτερικίνη Β. Πλην όμως, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, των διαφορετικών αιτιών και της ελλιπούς πληροφόρησης για τη σοβαρότητα της λοίμωξης κατά την αναζήτηση ιατρικής συμβουλής, δεν μπορούν να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας αποκλειστικά και μόνο με αντιμυκητικά φάρμακα.

Σε μη ανταπόκριση στην αγωγή με αντιμυκητικά, πρέπει να πραγματοποιείται χειρουργική επέμβαση με σκοπό την πρόληψη της διάτρησης. Η περιοδική απόξεση είναι χρήσιμη για την απομάκρυνση των νεκρωτικών ιστών από τον κερατοειδή και την επίτευξη καλύτερης διείσδυσης των αντιμυκητικών. Μεταμόσχευση πραγματοποιείται ως ύστατη προσπάθεια αποκατάστασης του κερατοειδούς και της φυσιολογικής όρασης (Y. Acharya et al., 2017a). Στη μελέτη μας, η κερατοπλαστική θεωρήθηκε απαραίτητη για σημαντικό αριθμό ασθενών και σε δύο περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε εξόρυξη. Τα αποτελέσματά μας παρουσιάζουν ομοιότητες με τα πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα από το Γερμανικό Μητρώο Μυκητικής Κερατίτιδας, στα οποία στο 54,6% των ασθενών χρειάστηκε να πραγματοποιηθεί κερατοπλαστική και στο 8,6% εξόρυξη (Y. Acharya et al., 2017a).

Σύμφωνα με τα δεδομένα μας, είναι κατανοητό ότι παρά τη βελτίωση στη διάγνωση και θεραπεία της μυκητικής κερατίτιδας, η πρόγνωσή της εξακολουθεί να είναι πτωχή. Παραμένει μια σοβαρή οφθαλμική λοίμωξη με απρόβλεπτη έκβαση, αντοχή στα αντιμυκητικά στις περισσότερες περιπτώσεις και ανάγκη για μεγάλο χρονικό διάστημα θεραπευτικής αγωγής.

Η μελέτη μας είναι η πρώτη που παρουσιάζει συλλογικά δεδομένα για τη κερατίτιδα από υφομύκητες στην Ελλάδα, ωστόσο έχει αρκετούς περιορισμούς. Δεδομένου ότι η μυκητική κερατίτιδα δεν είναι υποχρεωτικώς δηλούμενη ασθένεια, ενδέχεται να έχουν χαθεί περιπτώσεις. Ωστόσο, τουλάχιστον ένα από τα συμμετέχοντα νοσοκομεία είναι σημαντικό οφθαλμολογικό κέντρο αναφοράς (Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς»), με ασθενείς που πάσχουν από τις πλέον δύσκολες παθήσεις, προερχόμενοι από όλη την Ελλάδα. Ως εκ τούτου, πιστεύουμε ότι τα χαμένα κρούσματα δεν μπορεί να είναι πάρα πολλά και εκτιμούμε (με βάση την απογραφή πληθυσμού του 2011 ~ 11 εκατομμύρια) ότι η ετήσια επίπτωση της μυκητικής κερατίτιδας είναι 0,1-0,5 ανά εκατομμύριο πληθυσμού/έτος, όπως άλλωστε και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες (Oliveira dos Santos et al., 2020) (Tuft & Tullo, 2009) (Nielsen et al., 2015b). Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι ότι σε αρκετές περιπτώσεις λείπουν αρκετά δεδομένα για την τελική έκβαση. Δεδομένου ότι οι κύριες επαφές μας για τη λήψη δεδομένων ήταν τα Μικροβιολογικά τμήματα των νοσοκομείων, δεν είχαμε πάντα πλήρη πρόσβαση στα αρχεία των ασθενών, ενώ ορισμένα από τα στελέχη δεν ήταν πλέον στη διάθεσή μας για περαιτέρω ανάλυση. Είμαστε σε θέση να δείξουμε, ωστόσο, ότι η κερατοπλαστική ήταν αναπόφευκτη για ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, παρά την κατάλληλη αντιμυκητική θεραπεία. Φαίνεται ότι πολλοί ασθενείς περίμεναν πολύ καιρό πριν ζητήσουν ιατρική βοήθεια ή είχαν υποβληθεί σε λανθασμένη θεραπεία για βακτηριακή κερατίτιδα τουλάχιστον για μια

εβδομάδα πριν από τη διάγνωση. Ως εκ τούτου, πρέπει να υπάρχει επαγρύπνηση σχετικά με τους κινδύνους μιας μυκητικής λοίμωξης και να λαμβάνονται έγκαιρα δείγματα για άμεση μικροσκοπήση και καλλιέργεια .

Συνοπτικά, η μελέτη μας δείχνει ότι η κερατίτιδα από υφομύκητες στην Ελλάδα είναι σπάνια, αλλά με σημαντική νοσηρότητα. Τόσο το τραύμα όσο και η χρήση μαλακών φακών επαφής ήταν οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες κινδύνου, ο πρώτος για τους άνδρες και ο δεύτερος κυρίως για τις γυναίκες. Τα είδη *Fusarium* ήταν οι συχνότεροι αιτιολογικοί παράγοντες που απομονώθηκαν, ενώ αποκαλύφθηκαν επίσης περιπτώσεις που οφείλονταν σε πιο ασυνήθιστους μύκητες. Παρά την κατάλληλη αντιμυκητική θεραπεία, ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων χρειάστηκε κερατοπλαστική ως ύστατη προσπάθεια αποκατάστασης της όρασης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι οφθαλμικές μυκητιάσεις, με προεξάρχουσα την κερατίτιδα, αποτελούν σοβαρές λοιμώξεις του οφθαλμού δύσκολες στην αντιμετώπισή τους, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν ακόμη και στην απώλεια της όρασης ή και του οφθαλμού, εάν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα και με την κατάλληλη αγωγή. Τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται διεθνώς αύξηση της μυκητικής κερατίτιδας, ενώ στην Ελλάδα ο όγκος του προβλήματος δεν είναι γνωστός και τα αίτιά του δεν έχουν μελετηθεί συλλογικά. Η παρούσα διατριβή βασίστηκε σε μια πολυκεντρική, πανελλαδική, προοπτική μελέτη καταγραφής, την πρώτη στην Ελλάδα, με σκοπό να καθοριστούν κατ' αρχάς η επίπτωση της νόσου και ακολούθως να μελετηθούν οι προδιαθεσικοί και αιτιολογικοί παράγοντες, οι θεραπευτικές πρακτικές και η έκβαση των ασθενών.

Σε συνεργαζόμενα κέντρα απ' όλη την Ελλάδα, συλλέγονταν ξέσματα κερατοειδούς από ασθενείς με κλινική υποψία μυκητικής κερατίτιδας. Μετά από θετική για μύκητες καλλιέργεια, το στέλεχος του μύκητα στελνόταν στο Ερευνητικό Εργαστήριο των Λοιμώξεων της Δ' Παθολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής ΕΚΠΑ, για ταυτοποίηση και έλεγχο ευαισθησίας στα αντιμυκητικά. Συγχρόνως στέλνονταν και τα δημογραφικά και κλινικά δεδομένα, προς καταγραφή και ανάλυση. Η ταυτοποίηση των μυκήτων βασίστηκε στη μορφολογία, σε μοριακές μεθόδους αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), ή/και στη φασματομετρία μάζας MALDI-TOF MS. Οι τιμές των ελαχίστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων MICs (minimum inhibitory concentrations) καθορίστηκαν βάσει της μεθοδολογίας EUCAST. Μελετήθηκε επίσης και η *in vitro* συνδυαστική δράση των αντιμυκητικών έναντι των κονιδίων ή των υφών των ειδών *Fusarium*, σε πλάκες μικροτιτλοποίησης σύμφωνα με τη μεθοδολογία EUCAST. Οι MICs προσδιορίστηκαν με τη φαρμακοδυναμική

μέθοδο άλατος τετραζολίου ΧΤΤ, και η συνέργεια καθορίστηκε με τον υπολογισμό των κλασματικών ανασταλτικών δεικτών συγκέντρωσης FIC (fractional inhibitory concentration.).

Συνολικά εντοπίστηκαν 35 περιπτώσεις σε μια περίοδο 16 ετών. Η αναλογία ανδρών/γυναικών ήταν 1,7:1 και η διάμεση ηλικία τα 48 έτη. Ο τραυματισμός του κερατοειδούς από φυτικό υλικό και η χρήση μαλακών φακών επαφής ήταν οι κύριοι παράγοντες κινδύνου (42,8% και 31,4%, αντίστοιχα). Το τραύμα ήταν ο κύριος παράγοντας κινδύνου για τους άνδρες (68,1%) και η χρήση φακών επαφής για τις γυναίκες (61,5%). Μεταξύ των αιτιολογικών παραγόντων, τα είδη *Fusarium* απομονώθηκαν συχνότερα (n=21, 60%). Το *F. solani* συσχετίστηκε κυρίως με τραύμα, ενώ τα *F. verticillioides* και *F. proliferatum* με χρήση μαλακών φακών επαφής. Άλλοι μύκητες που απομονώθηκαν ήταν οι εξής: *Purpureocillium lilacinum* (14,3%), *Alternaria* spp (11,4%), *Aspergillus* spp (8,6%), καθώς και οι: *Phoma foliaceiphila*, *Beauveria bassiana* και *Curvularia spicifera*, από μία περίπτωση το καθένα. Οι τιμές MIC₅₀ της Αμφοτερικίνης Β (AmB) και βορικοναζόλης (VOR) έναντι των ειδών *Fusarium* ήταν 2 mg/L και 4 mg/L αντίστοιχα. Για το σκοπό του ελέγχου της δράσης και συνέργειας αντιμυκητικών έναντι κονιδίων και υφών *Fusarium*, εξετάστηκαν συνολικά 16 κλινικά στελέχη : 5 *F. solani* species complex (SC), 8 *Gibberella fujikuroi* SC (5 *F. verticillioides*, 3 *F. proliferatum*), 2 *F. oxysporum* SC και ένα *Fusarium* sp. Οι υφές σχηματίστηκαν μετά από 12 ώρες επώαση των κονιδίων στους 37°C. Διπλοί συνδυασμοί AmB, ανιντουλαφουνγκίνης (AND), ποξακοναζόλης (POS) και VOR δοκιμάστηκαν έναντι των κονιδίων ή των υφών ξεχωριστά. Οι MICs των αντιμυκητικών όταν χρησιμοποιήθηκαν μόνα τους δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των κονιδίων και των υφών. Όταν χρησιμοποιήθηκαν συνδυαστικά, οι δείκτες FIC έναντι των κονιδίων ή των υφών ήταν γενικά συγκρίσιμοι, ανεξάρτητα από τον χρησιμοποιούμενο συνδυασμό φαρμάκων. Ο συνδυασμός AmB/AND παρουσίασε συχνότερα συνέργεια ενάντια στα κονίδια και ο συνδυασμός AmB/POS ενάντια στις υφές. Δεν βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ συνέργειας και συγκεκριμένων ειδών *Fusarium*, ενώ σε καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε ανταγωνισμός.

Η αντιμυκητική θεραπεία των ασθενών της μελέτης αποτελούνταν κυρίως από βορικοναζόλη μόνο τοπικά, ή συγχρόνως τοπικά και συστηματικά, μόνη ή σε συνδυασμό με λιποσωμική αμφοτερικίνη Β. Το ποσοστό ίασης/βελτίωσης μόνο με αντιμυκητική θεραπεία ήταν 52%, ενώ στο 40% των περιπτώσεων χρειάστηκε κερατοπλαστική και στο 8 % εξόρυξη του οφθαλμού. Ο χρόνος μεταξύ έναρξης συμπτωμάτων και χορήγησης αντιμυκητικής αγωγής ήταν μεγαλύτερος στους ασθενείς με κερατοπλαστική.

Εν κατακλείδι, η κερατίτιδα από υφομύκητες στην Ελλάδα είναι σπάνια, αλλά με σημαντική νοσηρότητα. Ένα μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων χρειάστηκε κερατοπλαστική παρά την κατάλληλη αντιμυκητική θεραπεία. Τα αποτελέσματα αυτά είναι παρόμοια με αυτά από άλλες Ευρωπαϊκές χώρες. Η έγκαιρη διάγνωση

και έναρξη αντιμυκητικής αγωγής σε πρώιμα στάδια της νόσου, φαίνεται ότι αποτελούν ένα πολύ σημαντικό παράγοντα για καλύτερη έκβαση.

SUMMARY

Ocular mycoses, especially keratitis due to filamentous fungi, are serious, difficult-to-treat infections, that can result in various degrees of vision loss, including blindness, or even loss of the eye if not treated promptly and with appropriate treatment. In recent years, there has been a global increase in fungal keratitis, while in Greece the burden of this infection is not known, and its causes have not been studied collectively. The present thesis represents the first study in Greece aiming to determine the incidence, the predisposing and etiological factors, the therapeutic practices, and the outcome of patients with fungal keratitis due to filamentous fungi. A multicenter, nationwide, prospective registry was used as a tool.

Corneal scrapings were collected from patients with clinical suspicion of fungal keratitis in collaborating centers from all over Greece. Only patients with a positive culture for fungi were enrolled. The fungal strain was sent to the Infectious Diseases Research Laboratory/4th Department of Internal Medicine, Attikon General University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, for identification and antifungal susceptibility testing. At the same time, the patient demographic and clinical data were recorded in a standardized case report form and entered in the registry for the analysis. The identification of fungi was based on morphological characteristics, molecular methods by polymerase chain reaction (PCR), and/or matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass-spectrometry (MALDI-TOF MS). The minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined with broth microtitration according to the EUCAST methodology. The in vitro combined activity of antifungals against conidia or hyphae of *Fusarium* species was also studied, in a checkerboard assay based on the EUCAST methodology. The MICs were determined using the XTT tetrazolium salt pharmacodynamic assay. Synergy was estimated by calculation of the fractional inhibitory concentration (FIC) indices.

A total of 35 cases were identified in a 16-year study period. Female to male ratio was 1:1.7 and median age 48 years. Corneal injury by plant material, and soft contact lens use were the main risk factors (42.8% and 31.4%, respectively). Trauma was the leading risk factor for men (68.1%), contact lens use (61.5%) for women. *Fusarium* species were isolated more frequently (n=21, 60%). *F. solani* was mostly associated with trauma, *F. verticillioides* and *F. proliferatum*

with soft contact lens use. Other fungi were: *Purpureocillium lilacinum* (14.3%), *Alternaria* (11.4%), *Aspergillus* (8.6%), and *Phoma foliaceiphila*, *Beauveria bassiana* and *Curvularia spicifera*, one case each. Amphotericin B (AmB) and voriconazole MIC_{50s} against *Fusarium* were 2 mg/L and 4 mg/L respectively. For the in vitro combined activity of antifungals against conidia or hyphae of *Fusarium* species 16 clinical strains were tested in total: 5 *F. solani* species complex (SC), 8 *Gibberella fujikuroi* SC (5 *F. verticillioides*, 3 *F. proliferatum*), 2 *F. oxysporum* SC and one *Fusarium* sp. Hyphae were formed after a 12h incubation of conidia at 37°C. Dual combinations of Amphotericin B (AmB), anidulafungin (AND), posaconazole (POS) and voriconazole (VOR) were used against the conidia or hyphae in parallel experiments. The MICs of the antifungals alone did not differ significantly between conidia and hyphae. The FICs against conidia or hyphae were comparable regardless of the drug combination used. AmB/AND was the combination showing synergy more frequently against conidia and the combination AmB/POS against hyphae. Synergy was not species related. Antagonism was in no case observed.

Antifungal therapy consisted mainly of voriconazole locally or both locally and systemically, alone or in combination with liposomal AmB. Cure/improvement rate with antifungal therapy alone was 52%, keratoplasty was required in 40% of cases, and enucleation in 8%. The time between the onset of symptoms and administration of antifungal treatment was longer in patients with keratoplasty.

In conclusion, filamentous fungal keratitis in Greece is rare, but with considerable morbidity. A considerable proportion of cases resulted in keratoplasty despite appropriate antifungal treatment. These results are in line with those from other European countries. Early diagnosis and initiation of antifungal treatment in early stages of the disease seems to be a very important factor for a better visual outcome.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Acharya, I., Basa, D., & Kavitha, M. (2016). First case report of isolated aspergillus dacryoadenitis. *Indian Journal of Ophthalmology*, 64(6), 462–464. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.187678>
- Acharya, M., Farooqui, J., Gaba, T., Gandhi, A., & Mathur, U. (2020). Delhi Infectious Keratitis Study: Update on Clinico-Microbiological Profile and Outcomes of Infectious Keratitis. *Journal of Current Ophthalmology*, 32(3), 249–255. https://doi.org/10.4103/JOCO.JOCO_113_20
- Acharya, Y., Acharya, B., & Karki, P. (2017a). Fungal keratitis: study of increasing trend and common determinants. *Nepal Journal of Epidemiology*, 7(2), 685–693. <https://doi.org/10.3126/NJE.V7I2.17975>
- Acharya, Y., Acharya, B., & Karki, P. (2017b). Fungal keratitis: study of increasing trend and common determinants. *Nepal Journal of Epidemiology*, 7(2), 685. <https://doi.org/10.3126/NJE.V7I2.17975>
- Adamopoulou, A., Sakellaris, D., Koronis, S., Balidis, M., Zachariadis, Z., Tranos, P., Kozeis, N., Gatzioufas, Z., Anogeianakis, G., Mikropoulos, D. G., & Konstas, A. G. (2019a). Rare Persistent Corneal Infection by *Phoma* sp. - A Case Report. *Ophthalmology and Therapy*, 8(1), 143–148. <https://doi.org/10.1007/s40123-019-0163-0>
- Adamopoulou, A., Sakellaris, D., Koronis, S., Balidis, M., Zachariadis, Z., Tranos, P., Kozeis, N., Gatzioufas, Z., Anogeianakis, G., Mikropoulos, D. G., & Konstas, A. G. (2019b). Rare Persistent Corneal Infection by *Phoma* sp. - A Case Report. *Ophthalmology and Therapy*, 8(1), 143–148. <https://doi.org/10.1007/S40123-019-0163-0>
- Adulkar, N. G., Radhakrishnan, S., Vidhya, N., & Kim, U. (2019). Invasive sino-orbital fungal infections in immunocompetent patients: a clinico-pathological study. *Eye (London, England)*, 33(6), 988–994. <https://doi.org/10.1038/S41433-019-0358-6>
- Ahmadikia, K., Aghaei Gharehbolagh, S., Fallah, B., Naeimi Eshkaleti, M., Malekifar, P., Rahsepar, S., Getso, M. I., Sharma, S., & Mahmoudi, S. (2021). Distribution, Prevalence, and Causative Agents of Fungal Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis (1990 to 2020). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2021.698780>
- Al-Hatmi, A. M. S., Ahmed, S. A., van Diepeningen, A. D., Drogari-Apiranthitou, M., Verweij, P. E., Meis, J. F., & de Hoog, G. S. (2018). *Fusarium metavorans* sp. nov.: The frequent opportunist 'FSSC6'. *Medical mycology*, 56(suppl_1), 144–152. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx107>
- Al-Hatmi, A. M. S., Castro, M. A., de Hoog, G. S., Badali, H., Alvarado, V. F., Verweij, P. E., Meis, J. F., & Zago, V. V. (2019). Epidemiology of *Aspergillus* species causing keratitis in Mexico. *Mycoses*, 62(2), 144–151. <https://doi.org/10.1111/MYC.12855>
- Al-Hatmi, A. M. S., Curfs-Breuker, I., de Hoog, G. S., Meis, J. F., & Verweij, P. E. (2017). Antifungal Susceptibility Testing of *Fusarium*: A Practical Approach. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 3(2). <https://doi.org/10.3390/JOF3020019>

- Al-Hatmi, A. M. S., Meis, J. F., & de Hoog, G. S. (2016). *Fusarium*: Molecular Diversity and Intrinsic Drug Resistance. *PLoS Pathogens*, 12(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1005464>
- Al-Hatmi, A. M. S., Meletiadis, J., Curfs-Breuker, I., Bonifaz, A., Meis, J. F., & De Hoog, G. S. (2016). In vitro combinations of natamycin with voriconazole, itraconazole and micafungin against clinical *Fusarium* strains causing keratitis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(4), 953–955. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKV421>
- Ali, M. J., Motukupally, S. R., Joshi, S. D., & Naik, M. N. (2013). The microbiological profile of lacrimal abscess: Two decades of experience from a tertiary eye care center. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, 3(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/1869-5760-3-57/TABLES/4>
- Alsalamah, A. K., Alkatan, H. M., & Al-Faky, Y. H. (2018). Acute dacryocystitis complicated by orbital cellulitis and loss of vision: A case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports*, 50, 130–134. <https://doi.org/10.1016/J.IJSCR.2018.07.045>
- Ananthi, S., Venkatesh Prajna, N., Lalitha, P., Valarnila, M., & Dharmalingam, K. (2013). Pathogen induced changes in the protein profile of human tears from *Fusarium* keratitis patients. *PloS One*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0053018>
- Antachopoulos, C., Meletiadis, J., Roilides, E., Sein, T., & Walsh, T. J. (2006). Rapid susceptibility testing of medically important zygomycetes by XTT assay. *Journal of clinical microbiology*, 44(2), 553–560. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.2.553-560.2006>
- Arendrup, M., Meletiadis, J., Mouton, J., Lagrou, K., Hamal, P., Guinea, J., & Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing, . (2020). EUCAST DEFINITIVE DOCUMENT E.DEF 9.3.2. Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. *Www.Eucast.Org*. <https://doi.org/10.2134/agronj2016.07.0440>
- Atzamoglou, S., Siopi, M., Meletiadis, J., Markopoulos, I., Kontomichos, L., Batsos, G., Paroikakis, E., & Peponis, V. (2021). A Corneal Perforation Related to *Beauveria Bassiana* and Post-Penetrating Keratoplasty Management Discussion. *Cureus*, 13(6). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.15724>
- Au, L., Saha, K., Fernando, B., Ataullah, S., & Spencer, F. (2008). “Fast-track” cataract services and diagnostic and treatment centre: impact on surgical training. *Eye (London, England)*, 22(1), 55–59. <https://doi.org/10.1038/SJ.EYE.6702512>
- Azari, A. A., & Arabi, A. (2020). Conjunctivitis: A Systematic Review. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, 15(3), 372–395. <https://doi.org/10.18502/JOVR.V15I3.7456>
- Azari, A. A., & Barney, N. P. (2013). Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA*, 310(16), 1721–1729. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.280318>
- Bakerspigel A. The isolation of *Phoma hibernica* from a lesion on a leg. *Sabouraudia*. 1970 Feb;7(4):261-4.

- Barberis, F., Benedetti, M. F., de Abreu, M. S., Pola, S. J., Posse, G., Capece, P., Lausi, A. F., Nusblat, A., & Cuestas, M. L. (2022). Invasive fusariosis in a critically ill patient with severe COVID-19 pneumonia: A case report. *Medical Mycology Case Reports*, 35, 5–8. <https://doi.org/10.1016/J.MMCR.2021.12.003>
- Behrens-Baumann, W., Seibold, M., Hofmüller, W., Walter, S., Haeberle, H., Wecke, T., Tammer, I., & Tintelnot, K. (2012). Benefit of polyhexamethylene biguanide in *Fusarium* keratitis. *Ophthalmic Research*, 48(4), 171–176. <https://doi.org/10.1159/000337140>
- Bennett, A., Ponder, M. M., & Garcia-Diaz, J. (2018). Phoma Infections: Classification, Potential Food Sources, and Its Clinical Impact. *Microorganisms*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS6030058>
- Bennett, H. Y., & Shah, S. P. (2022). A case of non-traumatic *Purpureocillium lilacinum* (*Paecilomyces lilacinus*) endophthalmitis in a child. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 26. <https://doi.org/10.1016/J.AJOC.2022.101375>
- Bispo, P. J. M., Sahm, D. F., & Asbell, P. A. (2022). A Systematic Review of Multi-decade Antibiotic Resistance Data for Ocular Bacterial Pathogens in the United States. *Ophthalmology and Therapy*, 11(2), 503–520. <https://doi.org/10.1007/S40123-021-00449-9>
- Blepharitis - Symptoms and causes - Mayo Clinic. (n.d.). Retrieved May 13, 2022, from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/blepharitis/symptoms-causes/syc-20370141>
- Bograd, A., Seiler, T., Droz, S., Zimmerli, S., Früh, B., & Tappeiner, C. (2019). Bacterial and Fungal Keratitis: A Retrospective Analysis at a University Hospital in Switzerland. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*, 236(4), 358–365. <https://doi.org/10.1055/A-0774-7756>
- Booley, G., Chanda, R., Daries, P., Mislund, C., Brink, A. J., Linde, L., & Opperman, C. J. (2021). Exogenous fungal endophthalmitis in a potato farm worker. *Southern African Journal of Infectious Diseases*, 36(1), 329. <https://doi.org/10.4102/sajid.v36i1.329>
- Bothun, C. E., Decanini, A., & Bothun, E. D. (2021). Tinea blepharitis and follicular conjunctivitis in a child. *Journal of AAPOS : The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 25(4), 253–254. <https://doi.org/10.1016/J.JAAPOS.2021.04.004>
- Bourcier, T., Sauer, A., Dory, A., Denis, J., & Sabou, M. (2017). Fungal keratitis. *Journal Francais d'ophtalmologie*, 40(9), e307–e313. <https://doi.org/10.1016/J.JFO.2017.08.001>
- Brauer, V. S., Rezende, C. P., Pessoni, A. M., De Paula, R. G., Rangappa, K. S., Nayaka, S. C., Gupta, V. K., & Almeida, F. (2019). Antifungal Agents in Agriculture: Friends and Foes of Public Health. *Biomolecules*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/BIOM9100521>
- Breazzano, M. P. (2020). Choroidal origin of endogenous *Candida* endophthalmitis. *BMC Ophthalmology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12886-020-01540-8>
- Brown, L., Leck, A., Gichangi, M., ... M. B.-T. L. I., & 2021, undefined. (2021). The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *Elsevier*, 21(3), e49–e57.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30448-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30448-5)

- Brown, Lottie, Leck, A. K., Gichangi, M., Burton, M. J., & Denning, D. W. (2021). The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 21(3), e49–e57. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30448-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30448-5)
- Bullock, J. D., Warwar, R. E., Elder, B. L., & Khamis, H. J. (2016). Microbiological Investigations of ReNu Plastic Bottles and the 2004 to 2006 ReNu With MoistureLoc-Related Worldwide Fusarium Keratitis Event. *Eye & Contact Lens*, 42(3), 147–152. <https://doi.org/10.1097/ICL.000000000000175>
- Buzina, W., Braun, H., Schimpl, K., & Stammberger, H. (2003). *Bipolaris spicifera* causes fungus balls of the sinuses and triggers polypoid chronic rhinosinusitis in an immunocompetent patient. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(10), 4885–4887. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.10.4885-4887.2003>
- Carolus, H., Pierson, S., Lagrou, K., & Van Dijck, P. (2020). Amphotericin B and Other Polyenes-Discovery, Clinical Use, Mode of Action and Drug Resistance. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 6(4), 1–20. <https://doi.org/10.3390/JOF6040321>
- Carrion, S. de J., Leal, S. M., Ghannoum, M. A., Amanianda, V., Latgé, J.-P., & Pearlman, E. (2013). The RodA hydrophobin on *Aspergillus fumigatus* spores masks dectin-1- and dectin-2-dependent responses and enhances fungal survival in vivo. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 191(5), 2581–2588. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1300748>
- Castillo-Castañeda, A., Cañas-Duarte, S. J., Guevara-Suarez, M., Guarro, J., Restrepo, S., & Celis Ramírez, A. M. (2020). Transcriptional response of *Fusarium oxysporum* and *Neocosmospora solani* challenged with amphotericin B or posaconazole. *Microbiology (Reading, England)*, 166(10), 936–946. <https://doi.org/10.1099/MIC.0.000927>
- Celiker, H., & Kazokoglu, H. (2020). The role of pars plana vitrectomy in the management of fungal endogenous endophthalmitis. *European Journal of Ophthalmology*, 30(1), 88–93. <https://doi.org/10.1177/1120672118815105>
- Chakrabarti, A., Shivaprakash, M. R., Singh, R., Tarai, B., George, V. K., Fomda, B. A., & Gupta, A. (2008). Fungal endophthalmitis: Fourteen years' experience from a center in India. *Retina*, 28(10), 1400–1407. <https://doi.org/10.1097/IAE.0B013E318185E943>
- Chalupová, J., Raus, M., Sedlářová, M., & Sebel, M. (2014). Identification of fungal microorganisms by MALDI-TOF mass spectrometry. *Biotechnology advances*, 32(1), 230–241. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.11.002>
- Chang, D. C., Grant, G. B., O'Donnell, K., Wannemuehler, K. A., Noble-Wang, J., Rao, C. Y., Jacobson, L. M., Crowell, C. S., Sneed, R. S., Lewis, F. M. T., Schaffzin, J. K., Kainer, M. A., Genese, C. A., Alfonso, E. C., Jones, D. B., Srinivasan, A., Fridkin, S. K., & Park, B. J. (2006). Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. *JAMA*, 296(8), 953–963. <https://doi.org/10.1001/JAMA.296.8.953>
- Chen, C. A., Hsu, S. L., Hsiao, C. H., Ma, D. H. K., Sun, C. C., Yu, H. J., Fang, P. C., & Kuo, M. T. (2020). Comparison of fungal and bacterial keratitis between tropical and subtropical Taiwan: a prospective cohort study. *Annals of Clinical*

- Microbiology and Antimicrobials, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12941-020-00353-3>
- Chen, Q., Jiang, J. R., Zhang, G. Z., Cai, L., & Crous, P. W. (2015). Resolving the Phoma enigma. *Studies in Mycology*, 82, 137–217. <https://doi.org/10.1016/J.SIMYCO.2015.10.003>
- Chitamparam, S., Lim, T.-H., Tai, E., & Ibrahim, M. (2020). Mycotic Keratitis in a Tertiary Hospital in Northeastern Malaysia. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 50(6), 332–338. <https://doi.org/10.4274/TJO.GALENOS.2020.57609>
- Community Eye Health Journal » Herpes simplex infection of the eye: an introduction. (n.d.). Retrieved May 13, 2022, from <https://www.cehjournal.org/article/herpes-simplex-infection-of-the-eye-an-introduction/>
- Corredores, J., Hemo, I., Jaouni, T., Habot-Wilner, Z., Kramer, M., Shulman, S., Jabaly-Habib, H., Al-Talbishi, A., Halpert, M., Averbukh, E., Levy, J., Deitch-Harel, I., & Amer, R. (2021). Endogenous fungal endophthalmitis: risk factors, clinical course, and visual outcome in 13 patients. *International Journal of Ophthalmology*, 14(1), 97–105. <https://doi.org/10.18240/IJO.2021.01.14>
- Da Cunha, K. C., Sutton, D. A., Fothergill, A. W., Cano, J., Gené, J., Madrid, H., De Hoog, S., Crous, P. W., & Guarro, J. (2012). Diversity of *Bipolaris* species in clinical samples in the United States and their antifungal susceptibility profiles. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(12), 4061–4066. <https://doi.org/10.1128/JCM.01965-12>
- Daas, L., Szentmáry, N., Eppig, T., Langenbacher, A., Hasenfus, A., Roth, M., Saeger, M., Nölle, B., Lippmann, B., Böhringer, D., Reinhard, T., Kelbsch, C., Messmer, E., Pleyer, U., Roters, S., Zhivov, A., Engelmann, K., Schrecker, J., Zumhagen, L., ... Seitz, B. (2015). [The German *Acanthamoeba* keratitis register: Initial results of a multicenter study]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift Der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 112(9), 752–763. <https://doi.org/10.1007/S00347-014-3225-7>
- Dadaci, Z., Kilinc, F., Ozer, T. T., Sahin, G. O., Acir, N. O., & Borazan, M. (2015). Periodic acid-Schiff staining demonstrates fungi in chronic anterior blepharitis. *Eye (London, England)*, 29(12), 1522–1527. <https://doi.org/10.1038/EYE.2015.144>
- Dallé da Rosa, P., Nunes, A., Borges, R., Batista, B., Meneghello Fuentefria, A., & Goldani, L. Z. (2018). In vitro susceptibility and multilocus sequence typing of *Fusarium* isolates causing keratitis. *Journal de Mycologie Medicale*, 28(3), 482–485. <https://doi.org/10.1016/J.MYCMED.2018.05.001>
- Das, T. (2020a). Endophthalmitis Management: Stain-Culture, Empirical Treatment, and Beyond. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, 9(1), 1–3. <https://doi.org/10.1097/01.APO.0000617904.11979.AE>
- Das, T. (2020b). Endophthalmitis Management: Stain-Culture, Empirical Treatment, and Beyond. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, 9(1), 1–3. <https://doi.org/10.1097/01.APO.0000617904.11979.AE>
- Dave, V. P., Pappuru, R. R., Pathengay, A., Gupta, R., Joseph, J., Sharma, S., & Das, T. (2020). *Aspergillus* Endophthalmitis: Clinical Presentations and Factors Determining Outcomes. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia,*

- Pa.), 9(1), 9–13. <https://doi.org/10.1097/01.APO.0000617928.43993.7E>
- de Jesus Carrion, S., Abbondante, S., Clark, H. L., Marshall, M. E., Mouyna, I., Beauvais, A., Sun, Y., Taylor, P. R., Leal, S. M., Armstrong, B., Carrera, W., Latge, J. P., & Pearlman, E. (2019). *Aspergillus fumigatus* corneal infection is regulated by chitin synthases and by neutrophil-derived acidic mammalian chitinase. *European Journal of Immunology*, 49(6), 918–927. <https://doi.org/10.1002/EJI.201847851>
- Diongue, K., Sow, A. S., Nguer, M., Seck, M. C., Ndiaye, M., Badiane, A. S., Ndiaye, J. M., Ndoye, N. W., Diallo, M. A., Diop, A., Ndiaye, Y. D., Dieye, B., Déme, A., Ndiaye, I. M., Ndir, O., & Ndiaye, D. (2015). [Keratomycosis due to *Fusarium oxysporum* treated with the combination povidone iodine eye drops and oral fluconazole]. *Journal de Mycologie Medicale*, 25(4), e134–e137. <https://doi.org/10.1016/J.MYCMED.2015.10.006>
- Dogra, M., Narang, S., Sood, S., & Gupta, P. (2018). Successful management of bee sting induced *Aspergillus fumigatus* endophthalmitis and scleritis. *Indian Journal of Ophthalmology*, 66(3), 461–463. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_889_17
- Durand, M. L. (2017a). Bacterial and fungal endophthalmitis. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(3), 597–613. <https://doi.org/10.1128/CMR.00113-16>
- Durand, M. L. (2017b). Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(3), 597–613. <https://doi.org/10.1128/CMR.00113-16>
- Eghrari, A. O., Riazuddin, S. A., & Gottsch, J. D. (2015). Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 134, 7–23. <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2015.04.001>
- Endophthalmitis — Retina Macula Institute. (n.d.). Retrieved May 13, 2022, from <https://retinamaculainstitute.com/for-patients/eye-conditions/2018/3/19/endophthalmitis>
- Epstein, A. B. (2007). In the aftermath of the *Fusarium* keratitis outbreak: What have we learned? *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 1(4), 355–366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19668512/>
- Eshraghi, B., Abdi, P., Akbari, M., & Fard, M. A. (2014). Microbiologic spectrum of acute and chronic dacryocystitis. *International Journal of Ophthalmology*, 7(5), 864–867. <https://doi.org/10.3980/J.ISSN.2222-3959.2014.05.23>
- Eslami, F., Basir, H. R. G., Moradi, A., & Farah, S. H. (2018). Microbiological study of dacryocystitis in northwest of Iran. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 12, 1859–1864. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S175463>
- EUCAST: Breakpoints for antifungals. Retrieved May 14, 2022, from <https://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/>
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents.
- Figueira, L., Pinheiro, D., Moreira, R., Pinto, E., Simões, J., Camisa, E., Torrão, L., Palmares, J., & Falcão-Reis, F. (2012). *Beauveria bassiana* keratitis in bullous keratopathy: antifungal sensitivity testing and management. *European Journal of Ophthalmology*, 22(5), 814–818. <https://doi.org/10.5301/EJO.5000152>

- Fleiszig, S. M. J., Kroken, A. R., Nieto, V., Grosser, M. R., Wan, S. J., Metruccio, M. M. E., & Evans, D. J. (2020). Contact lens-related corneal infection: Intrinsic resistance and its compromise. *Progress in Retinal and Eye Research*, 76. <https://doi.org/10.1016/J.PRETEYERES.2019.100804>
- Florcruz, N. V., & Evans, J. R. (2015). Medical interventions for fungal keratitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004241.PUB4>
- Forte, R., Cennamo, G., Prete, S. Del, Napolitano, N., Farese, E., & Prete, A. Del. (2009). Allergic conjunctivitis and latent infections. *Cornea*, 28(8), 839–842. <https://doi.org/10.1097/ICO.0B013E31819711CF>
- Galarreta, D. J., Tuft, S. J., Ramsay, A., & Dart, J. K. G. (2007). Fungal keratitis in London: microbiological and clinical evaluation. *Cornea*, 26(9), 1082–1086. <https://doi.org/10.1097/ICO.0B013E318142BFF3>
- Gameiro Filho, A. R., Estacia, C. T., Gameiro, R. R., de Mattos Fonseca Vieira, L., & Socci da Costa, D. (2020). Ocular and cutaneous sporotrichosis. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 20. <https://doi.org/10.1016/J.AJOC.2020.100885>
- Garg, A., Stuart, A., Fajgenbaum, M., Laidlaw, D. A., & Stanford, M. (2016). Chronic postoperative fungal endophthalmitis caused by *Penicillium citrinum* after cataract surgery. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 42(9), 1380–1382. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.07.025>
- Gaujoux, T., Chatel, M. A., Chaumeil, C., Laroche, L., & Borderie, V. M. (2008). Outbreak of contact lens-related *Fusarium* keratitis in France. *Cornea*, 27(9), 1018–1021. <https://doi.org/10.1097/ICO.0B013E318173144D>
- Ge, H., Pan, M., Chen, G., Liu, X., Shi, T., & Zhang, F. (2017). The first case of cutaneous phaeoophomycosis caused by *Bipolaris spicifera* in Northern China: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(3), 1875–1878. <https://doi.org/10.3892/ETM.2017.4765>
- Godeau, C., Reboux, G., Scherer, E., Laboissiere, A., Lechenault-Bergerot, C., Millon, L., & Rocchi, S. (2020). Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the hospital: Surveillance from flower beds to corridors. *American Journal of Infection Control*, 48(6), 702–704. <https://doi.org/10.1016/J.AJIC.2019.10.003>
- Hanada, K., Miyokawa, N., Sano, A., Igarashi, S., & Yoshida, A. (2012). [Fungal dacryocystitis with cacosmia after penetrating keratoplasty--taxonomy and identification of pathogenic fungi based on DNA sequence analysis]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 116(12), 1144–1149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23379204/>
- Haseeb, A. A., Elhousseiny, A. M., Siddiqui, M. Z., Ahmad, K. T., & Sallam, A. B. (2021a). Fungal Endophthalmitis: A Comprehensive Review. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 7(11). <https://doi.org/10.3390/JOF7110996>
- Haseeb, A. A., Elhousseiny, A. M., Siddiqui, M. Z., Ahmad, K. T., & Sallam, A. B. (2021b). Fungal Endophthalmitis: A Comprehensive Review. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 7(11). <https://doi.org/10.3390/JOF7110996>
- Hattab, Z., Ben Lasfar, N., Abid, M., Bellazreg, F., Fathallah, A., Hachfi, W., & Letaief, A. (2019). *Alternaria alternata* infection causing rhinosinusitis and orbital

- involvement in an immunocompetent patient. *New Microbes and New Infections*, 32. <https://doi.org/10.1016/J.NMNI.2019.100561>
- Hernández-Pons, A., Ortiz-Seller, A., López-Cruz, I., Camarena, J. J., Comín-Pérez, A., Ferrández-Pérez, M. A., & Martínez-Costa, L. (2021). Fungal Necrotizing Scleritis After Intravitreal Injection Therapy. *Cornea*, 40(12), 1617–1619. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002670>
- Hoffman, J. J., Burton, M. J., & Leck, A. (2021a). Mycotic keratitis—a global threat from the filamentous fungi. In *Journal of Fungi* (Vol. 7, Issue 4, p. 273). <https://doi.org/10.3390/jof7040273>
- Hoffman, J. J., Burton, M. J., & Leck, A. (2021b). Mycotic Keratitis-A Global Threat from the Filamentous Fungi. *Journal of Fungi* (Basel, Switzerland), 7(4). <https://doi.org/10.3390/JOF7040273>
- Holmgaard, D. B., Barnadas, C., Mirbarati, S. H., O'Brien Andersen, L., Nielsen, H. V., & Stensvold, C. R. (2021). Detection and Identification of Acanthamoeba and Other Nonviral Causes of Infectious Keratitis in Corneal Scrapings by Real-Time PCR and Next-Generation Sequencing-Based 16S-18S Gene Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(2). <https://doi.org/10.1128/JCM.02224-20>
- Homa, M., Galgóczy, L., Manikandan, P., Narendran, V., Sinka, R., Csernetics, árpád, Vágvölgyi, C., Kredics, L., & Papp, T. (2018). South Indian Isolates of the *Fusarium solani* Species Complex From Clinical and Environmental Samples: Identification, Antifungal Susceptibilities, and Virulence. *Frontiers in Microbiology*, 9(MAY). <https://doi.org/10.3389/FMICB.2018.01052>
- Hsiao, C. H., Yeh, L. K., Chen, H. C., Lin, H. C., Chen, P. Y. F., Ma, D. H. K., & Tan, H. Y. (2014a). Clinical characteristics of alternaria keratitis. *Journal of Ophthalmology*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/536985>
- Hsiao, C. H., Yeh, L. K., Chen, H. C., Lin, H. C., Chen, P. Y. F., Ma, D. H. K., & Tan, H. Y. (2014b). Clinical characteristics of alternaria keratitis. *Journal of Ophthalmology*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/536985>
- Hu, L. T., Du, Z. D., Zhao, G. Q., Qiu, S., Jiang, N., Lin, J., Wang, Q., & Xu, Q. (2015). TREM-1 expression in rat corneal epithelium with *Aspergillus fumigatus* infection. *International Journal of Ophthalmology*, 8(2), 222–227. <https://doi.org/10.3980/J.ISSN.2222-3959.2015.02.02>
- Huang, Y. F., Liang, K. L., Liang, C. Y., Yang, P. C., Chen, J. P., & Wei, L. C. (2021). Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis-Related Orbital Infection: A Single Medical Center Experience. *Journal of Ophthalmology*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9987871>
- Jansook, P., Maw, P. D., Soe, H. M. S. H., Chuangchunsong, R., Saiborisuth, K., Payonitkarn, N., Autthateinchai, R., & Pruksakorn, P. (2020). Development of amphotericin B nanosuspensions for fungal keratitis therapy: effect of self-assembled γ -cyclodextrin. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 50(5), 513–525. <https://doi.org/10.1007/S40005-020-00474-Z>
- Jeang, L. J., Davis, A., Madow, B., Espana, E. M., & Margo, C. E. (2017). Occult Fungal Scleritis. *Ocular Oncology and Pathology*, 3(1), 41–44. <https://doi.org/10.1159/000449103>
- Jeon, S. J., Nguyen, T. T. T., & Lee, H. B. (2015). Phylogenetic Status of an Unrecorded

- Species of *Curvularia*, *C. spicifera*, Based on Current Classification System of *Curvularia* and *Bipolaris* Group Using Multi Loci. *Mycobiology*, 43(3), 210–217. <https://doi.org/10.5941/MYCO.2015.43.3.210>
- Jeon, C. S., Kim, G. H., Son, K. I., Hur, J. S., Jeon, K. S., Yoon, J. H., & Koh, Y. J. (2013). Root Rot of Balloon Flower (*Platycodon grandiflorum*) Caused by *Fusarium solani* and *Fusarium oxysporum*. *The plant pathology journal*, 29(4), 440–445. <https://doi.org/10.5423/PPJ.NT.07.2013.0073>
- Johnson, M. D., MacDougall, C., Ostrosky-Zeichner, L., Perfect, J. R., & Rex, J. H. (2004). Combination antifungal therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(3), 693–715. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.3.693-715.2004>
- Jun, J. H., Ryoo, N. H., Kim, E. C., & Chang, S. D. (2014). A Case of *Beauveria Bassiana* Keratitis Confirmed by Gene Sequencing . *Journal of the Korean Ophthalmological Society*, 55(6), 923. <https://doi.org/10.3341/JKOS.2014.55.6.923>
- Kaufmann, C., Frueh, B. E., Messerli, J., Bernauer, W., & Thiel, M. A. (2008). Contact lens-associated fusarium keratitis in Switzerland. *Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde*, 225(5), 418–421. <https://doi.org/10.1055/S-2008-1027357>
- Khattab, R. A., & Abdelfattah, M. M. (2016). Study of the prevalence and association of ocular chlamydial conjunctivitis in women with genital infection by *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* and *Candida albicans* attending outpatient clinic. *International Journal of Ophthalmology*, 9(8), 1176–1186. <https://doi.org/10.18240/IJO.2016.08.15>
- Khochtali, S., Hriz, A., Abid, F., Khairallah-Ksiaa, I., Jelliti, B., & Khairallah, M. (2016). *Alternaria* keratitis after uneventful phacoemulsification in an otherwise healthy adult. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, 6(1), 1–3. <https://doi.org/10.1186/S12348-016-0072-5/FIGURES/3>
- Khor, W. B., Aung, T., Saw, S. M., Wong, T. Y., Tambyah, P. A., Tan, A. L., Beuerman, R., Lim, L., Chan, W. K., Heng, W. J., Lim, J., Loh, R. S. K., Lee, S. B., & Tan, D. T. H. (2006a). An outbreak of *Fusarium* keratitis associated with contact lens wear in Singapore. *JAMA*, 295(24), 2867–2873. <https://doi.org/10.1001/JAMA.295.24.2867>
- Khor, W. B., Aung, T., Saw, S. M., Wong, T. Y., Tambyah, P. A., Tan, A. L., Beuerman, R., Lim, L., Chan, W. K., Heng, W. J., Lim, J., Loh, R. S. K., Lee, S. B., & Tan, D. T. H. (2006b). An outbreak of *Fusarium* keratitis associated with contact lens wear in Singapore. *JAMA*, 295(24), 2867–2873. <https://doi.org/10.1001/JAMA.295.24.2867>
- Kim, G., Yoo, S. J., Yoo, J. R., & Seo, K. B. (2022). The first case report of thorn-induced *Alternaria alternata* infection of the hand in an immunocompetent host. *BMC Infectious Diseases*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12879-022-07280-Y>
- Kim, J. H., Cheng, L. W., Chan, K. L., Tam, C. C., Mahoney, N., Friedman, M., Shilman, M. M., & Land, K. M. (2020). Antifungal Drug Repurposing. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(11), 1–29. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110812>
- Konidaris, V., Mersinoglou, A., Vyzantiadis, T. A., Papadopoulou, D., Boboridis, K. G., & Ekonomidis, P. (2013). Corneal Transplant Infection due to *Alternaria alternata*: A Case Report. *Case reports in ophthalmological medicine*, 2013,

589620. <https://doi.org/10.1155/2013/589620>

- Kryśik, K., Wroblewska-Czajka, E., Lyssek-Boron, A., Wylegala, E. A., & Dobrowolski, D. (2018). Total Penetrating Keratoplasty: Indications, Therapeutic Approach, and Long-Term Follow-Up. *Journal of Ophthalmology*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9580292>
- Kumar, A., & Khurana, A. (2020). Bilateral curvularia keratitis. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, 15(4), 574–575. <https://doi.org/10.18502/JOVR.V15I4.7796>
- Kumar, A., Khurana, A., Sharma, M., & Chauhan, L. (2019). Causative fungi and treatment outcome of dematiaceous fungal keratitis in North India. *Indian Journal of Ophthalmology*, 67(7), 1048–1053. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_1612_18
- Kustrzeba-Wójcicka, I., Siwak, E., Terlecki, G., Wolańczyk-Mędrala, A., & Mędrala, W. (2014). *Alternaria alternata* and its allergens: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 47(3), 354–365. <https://doi.org/10.1007/S12016-014-8447-6>
- Kwan, C. C., Prager, A. J., Huang, R. M., Bryar, P. J., & Thyparampil, P. J. (2019). Dacryoadenitis Caused by Blastomycosis: A Case Report. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 35(5), E116–E118. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001445>
- Kymionis, G. D., Kouroupaki, A. I., Liakopoulos, D. A., Arandjelovic, I. R., & Tsoulnaras, K. I. (2016). Multiorganism, drug-resistant keratitis treated by corneal crosslinking. *European journal of ophthalmology*, 26(4), e67–e70. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000755>
- Lakhani, P., Patil, A., & Majumdar, S. (2019). Challenges in the Polyene- and Azole-Based Pharmacotherapy of Ocular Fungal Infections. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 35(1), 6–22. <https://doi.org/10.1089/JOP.2018.0089>
- Lakhundi, S., Siddiqui, R., & Khan, N. A. (2017). Pathogenesis of microbial keratitis. *Microbial Pathogenesis*, 104, 97–109. <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2016.12.013>
- Lalitha, P., Shapiro, B. L., Loh, A. R., Fothergill, A. W., Venkatesh Prajna, N., Srinivasan, M., Oldenburg, C. E., Quigley, D. A., Chidambaram, J. D., McLeod, S. D., Acharya, N. R., & Lietman, T. M. (2011). Amphotericin B and natamycin are not synergistic in vitro against *Fusarium* and *Aspergillus* spp. isolated from keratitis. *The British Journal of Ophthalmology*, 95(5), 744–745. <https://doi.org/10.1136/BJO.2010.195214>
- Lara Oya, A., Medialdea Hurtado, M. E., Rojo Martín, M. D., Aguilera Pérez, A., Alastruey-Izquierdo, A., Miranda Casas, C., Rubio Prats, M., Medialdea Marcos, S., & Navarro Marí, J. M. (2016). Fungal Keratitis Due to *Beauveria bassiana* in a Contact Lenses Wearer and Review of Published Reports. *Mycopathologia*, 181(9–10), 745–752. <https://doi.org/10.1007/S11046-016-0027-2>
- Lee, A. S., Lee, P. W. Y., Allworth, A., Smith, T., & Sullivan, T. J. (2020). Orbital mycoses in an adult subtropical population. *Eye (London, England)*, 34(9), 1640–1647. <https://doi.org/10.1038/S41433-019-0733-3>

- Lee, C. Y., Ho, Y. J., Sun, C. C., Lin, H. C., Hsiao, C. H., Ma, D. H. K., Lai, C. C., & Chen, H. C. (2016). Recurrent Fungal Keratitis and Blepharitis Caused by *Aspergillus flavus*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 95(5), 1216–1218. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.16-0453>
- Levartovsky, S., Rosenwasser, G. O. D., & Goodman, D. F. (2001). Bacterial keratitis following laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology*, 108(2), 321–325. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00513-3](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00513-3)
- Lever, M., Wilde, B., Pfortner, R., Deuschl, C., Witzke, O., Bertram, S., Eckstein, A., & Rath, P. M. (2021). Orbital aspergillosis: a case report and review of the literature. *BMC Ophthalmology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S12886-020-01773-7>
- Ligozzi, M., Maccacaro, L., Passilongo, M., Pedrotti, E., Marchini, G., Koncan, R., Cornaglia, G., Centonze, A. R., & Lo Cascio, G. (2014). A case of *Beauveria bassiana* keratitis confirmed by internal transcribed spacer and LSU rDNA D1–D2 sequencing. *New Microbes and New Infections*, 2(3), 1–4. <https://doi.org/10.1002/NMI2.30>
- López Couso, V. P., Tortajada-Girbés, M., Gil, D. R., Quesada, J. M., & Pelaez, R. P. (2021). Fungi Sensitization in Spain: Importance of the *Alternaria alternata* Species and Its Major Allergen Alt a 1 in the Allergenicity. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 7(8). <https://doi.org/10.3390/JOF7080631>
- Lorenzo-Morales, J., Khan, N. A., & Walochnik, J. (2015). An update on *Acanthamoeba* keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite (Paris, France)*, 22. <https://doi.org/10.1051/PARASITE/2015010>
- Luangsa-Ard, J., Houbraken, J., van Doorn, T., Hong, S. B., Borman, A. M., Hywel-Jones, N. L., & Samson, R. A. (2011). *Purpureocillium*, a new genus for the medically important *Paecilomyces lilacinus*. *FEMS Microbiology Letters*, 321(2), 141–149. <https://doi.org/10.1111/J.1574-6968.2011.02322.X>
- Lupia, T., Corcione, S., Fea, A. M., Reibaldi, M., Fallico, M., Petrillo, F., Galdiero, M., Scabini, S., Polito, M. S., Ciabatti, U., & De Rosa, F. G. (2020). Exogenous Fungal Endophthalmitis: Clues to *Aspergillus* Aetiology with a Pharmacological Perspective. *Microorganisms*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS9010074>
- Ma, S. keung E., So, K., Chung, P. hong, Tsang, H. fai T., & Chuang, S. kwan. (2009). A multi-country outbreak of fungal keratitis associated with a brand of contact lens solution: the Hong Kong experience. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 13(4), 443–448. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2007.12.018>
- Madrid, H., Cárcamo, C., & Tapia, C. (2019). *Curvularia spicifera*. *Revista Chilena de Infectología*, 36(5), 646–647. <https://doi.org/10.4067/S0716-101820190005000646>
- Maguire, L. J., Campbell, R. J., & Edson, R. S. (1994). Coccidioidomycosis with necrotizing granulomatous conjunctivitis. *Cornea*, 13(6), 539–542. <https://doi.org/10.1097/00003226-199413060-00013>
- Malmin, A., Syre, H., Ushakova, A., Uthem, T. P., & Forsaa, V. A. (2021). Twenty years of endophthalmitis: Incidence, aetiology and clinical outcome. *Acta*

Ophthalmologica, 99(1), e62–e69. <https://doi.org/10.1111/AOS.14511>

- Manamgoda, D. S., Rossman, A. Y., Castlebury, L. A., Crous, P. W., Madrid, H., Chukeatirote, E., & Hyde, K. D. (2014). The genus *Bipolaris*. *Studies in Mycology*, 79(1), 221–288. <https://doi.org/10.1016/J.SIMYCO.2014.10.002>
- Manikandan, P., Abdel-Hadi, A., Randhir Babu Singh, Y., Revathi, R., Anita, R., Banawas, S., Bin Dukhyil, A. A., Alshehri, B., Shobana, C. S., Panneer Selvam, K., & Narendran, V. (2019). Fungal Keratitis: Epidemiology, Rapid Detection, and Antifungal Susceptibilities of *Fusarium* and *Aspergillus* Isolates from Corneal Scrapings. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6395840>
- Manikandan, P., Varga, J., Kocsubé, S., Anita, R., Revathi, R., Németh, T. M., Narendran, V., Vágvölgyi, C., Panneer Selvam, K., Shobana, C. S., Babu Singh, Y. R., & Kredics, L. (2013). Epidemiology of *Aspergillus* keratitis at a tertiary care eye hospital in South India and antifungal susceptibilities of the causative agents. *Mycoses*, 56(1), 26–33. <https://doi.org/10.1111/J.1439-0507.2012.02194.X>
- Mascarenhas, J., Lalitha, P., Prajna, N. V., Srinivasan, M., Das, M., D’Silva, S. S., Oldenburg, C. E., Borkar, D. S., Esterberg, E. J., Lietman, T. M., & Keenan, J. D. (2014). *Acanthamoeba*, fungal, and bacterial keratitis: a comparison of risk factors and clinical features. *American Journal of Ophthalmology*, 157(1), 56–62. <https://doi.org/10.1016/J.AJO.2013.08.032>
- Mehta, S., & Pandey, A. (2020). Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19. *Cureus*, 12(9). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.10726>
- Mela, E. K., Anastassiou, E. D., Gartaganis, S. P., & Christofidou, M. (2015). Fungal isolation from disinfectant solutions of contact lens storage cases among asymptomatic users. *Eye & Contact Lens*, 41(2), 87–90. <https://doi.org/10.1097/ICL.000000000000069>
- Meletiadis, J., Siopi, M., Kanioura, L., Jørgensen, K. M., Perlin, D. S., Mouton, J. W., & Arendrup, M. C. (2020). A multicentre study to optimize echinocandin susceptibility testing of *Aspergillus* species with the EUCAST methodology and a broth microdilution colorimetric method. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(7), 1799–1806. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa102>
- Mikropoulos, D. G., Kymionis, G. D., Voulgari, N., Kaisari, E., Nikolakopoulos, K. A., Katsanos, A., & Konstas, A. G. (2019). Intraoperative Photoactivated Chromophore for Infectious Keratitis-Corneal Cross-Linking (PACK-CXL) During Penetrating Keratoplasty for the Management of Fungal Keratitis in an Immunocompromised Patient. *Ophthalmology and therapy*, 8(3), 491–495. <https://doi.org/10.1007/s40123-019-0196-4>
- Monno, R., Alessio, G., Guerriero, S., Caggiano, G., Capolongo, C., De Vito, D., & Sanguinetti, M. (2015). *Alternaria* is an Infrequent Cause of Keratitis: A Case Report and Review of the Literature. *Eye & Contact Lens*, 41(4), e14–e17. <https://doi.org/10.1097/ICL.000000000000012>
- Mosquera Gordillo, M. A., Barón Cano, N., Garralda Luquin, A., López Gutiérrez, C., Mengual Verdú, E., Trujillo Cabrera, G., Garrido Fierro, J. M., Lamarca Mateu, J., Sánchez España, J. C., Marticorena Álvarez, P., Feijoó Lera, R., Martín Nalda, S., Marti Huguet, T., & Gacía Conca, V. (2018). Keratitis secondary to *Fusarium*

- spp. in Spain 2012-2014. *Archivos de La Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 93(6), 283–289. <https://doi.org/10.1016/J.OFTAL.2017.08.005>
- Mukherjee, B., Raichura, N. D., & Alam, M. S. (2016a). Fungal infections of the orbit. *Indian Journal of Ophthalmology*, 64(5), 337–345. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.185588>
- Mukherjee, B., Raichura, N. D., & Alam, M. S. (2016b). Fungal infections of the orbit. *Indian Journal of Ophthalmology*, 64(5), 337–345. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.185588>
- Murthy, S. I., Sabhapandit, S., Balamurugan, S., Subramaniam, P., Sainz-De-La-Maza, M., Agarwal, M., & Parvesio, C. (2020). Scleritis: Differentiating infectious from non-infectious entities. *Indian Journal of Ophthalmology*, 68(9), 1818–1828. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2032_20
- Nadia, B. A., Meriem, D., Ahmed, M., Anis, M., Mohamed, G., Hechemi, M., Fethi, K., & Leila, K. (2021). *Pseudomonas aeruginosa* orbital cellulitis complicated by ophthalmic artery occlusion in an immunocompetent patient: A case report. *Annals of Medicine and Surgery* (2012), 70. <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2021.102791>
- Nath, R., Baruah, S., Saikia, L., Devi, B., Borthakur, A., & Mahanta, J. (2011). Mycotic corneal ulcers in upper Assam. *Indian Journal of Ophthalmology*, 59(5), 367–371. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.83613>
- Nguyen, L. N., Parikh, S. U., Batliwala, S. Y., Davis, A. S., & Riaz, K. M. (2020). Temporal Profile and Treatment of *Purpureocillium lilacinum* Keratitis Secondary to Herpes Zoster Reactivation Following Influenza Vaccination. *International Medical Case Reports Journal*, 13, 455–459. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S265724>
- Nielsen, S. E., Nielsen, E., Julian, H. O., Lindegaard, J., Højgaard, K., Ivarsen, A., Hjortdal, J., & Heegaard, S. (2015a). Incidence and clinical characteristics of fungal keratitis in a Danish population from 2000 to 2013. *Acta Ophthalmologica*, 93(1), 54–58. <https://doi.org/10.1111/AOS.12440>
- Nielsen, S. E., Nielsen, E., Julian, H. O., Lindegaard, J., Højgaard, K., Ivarsen, A., Hjortdal, J., & Heegaard, S. (2015b). Incidence and clinical characteristics of fungal keratitis in a Danish population from 2000 to 2013. *Acta Ophthalmologica*, 93(1), 54–58. <https://doi.org/10.1111/AOS.12440>
- Nishida, T., Sugioka, K., Fukuda, K., & Murakami, J. (2021). Pivotal Role of Corneal Fibroblasts in Progression to Corneal Ulcer in Bacterial Keratitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16). <https://doi.org/10.3390/IJMS22168979>
- Nivenius, E., & Montan, P. (2015). *Candida albicans* should be considered when managing keratitis in Atopic keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmologica*, 93(6), 579–580. <https://doi.org/10.1111/AOS.12708>
- Nolêto, R. P., Santos, I. S., Amaro, T. G., Diebold, D., Vettorato, G., & Daboit, T. C. (2020). *Phoma* (*Peyronellaea*) spp.: a phytopathogen as a cause of cystic phaeohyphomycosis in a diabetic patient. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(2), 205–206. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2019.08.008>
- Nucci, M., Barreiros, G., Akiti, T., Anaissie, E., & Nouér, S. A. (2021). Invasive

- Fusariosis in Patients with Hematologic Diseases. *Journal of Fungi* (Basel, Switzerland), 7(10). <https://doi.org/10.3390/JOF7100815>
- Obi, E., Roy, A., Bates, V., & Sandy, C. (2006). Bilateral chronic fungal dacryocystitis caused by *Candida dubliniensis* in a neutropenic patient. *Journal of Clinical Pathology*, 59(11), 1194–1195. <https://doi.org/10.1136/JCP.2005.027540>
- O'Donnell, K., Al-Hatmi, A. M. S., Aoki, T., Brankovics, B., Cano-Lira, J. F., Coleman, J. J., de Hoog, G. S., Di Pietro, A., Frandsen, R. J. N., Geiser, D. M., Gibas, C. F. C., Guarro, J., Kim, H. S., Kistler, H. C., Laraba, I., Leslie, J. F., López-Berges, M. S., Lysøe, E., Meis, J. F., Monod, M., ... Zhang, S. X. (2020). No to Neocosmospora: Phylogenomic and Practical Reasons for Continued Inclusion of the *Fusarium solani* Species Complex in the Genus *Fusarium*. *mSphere*, 5(5), e00810-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00810-20>
- Oliveira, A. (2019). Posaconazole in the treatment of refractory *Purpureocillium lilacinum* (former *Paecilomyces lilacinus*) keratitis: the salvation when nothing works Novel treatment (new drug/intervention; established drug/procedure in new situation). *BMJ Case Rep*, 12, 228645. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228645>
- Oliveira Dos Santos, C., Hanemaaijer, N. M., Ye, J., van der Lee, H. A. L., Verweij, P. E., & Eggink, C. A. (2021). Chlorhexidine for the Treatment of *Fusarium* Keratitis: A Case Series and Mini Review. *Journal of Fungi* (Basel, Switzerland), 7(4). <https://doi.org/10.3390/JOF7040255>
- Oliveira dos Santos, C., Kolwijck, E., van Rooij, J., Stoutenbeek, R., Visser, N., Cheng, Y. Y., Santana, N. T. Y., Verweij, P. E., & Eggink, C. A. (2020). Epidemiology and Clinical Management of *Fusarium* keratitis in the Netherlands, 2005-2016. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.00133>
- Ong, H. S., Fung, S. S. M., Macleod, D., Dart, J. K. G., Tuft, S. J., & Burton, M. J. (2016). Altered Patterns of Fungal Keratitis at a London Ophthalmic Referral Hospital: An Eight-Year Retrospective Observational Study. *American Journal of Ophthalmology*, 168, 227–236. <https://doi.org/10.1016/J.AJO.2016.05.021>
- Pai, H. V., Jamal, E., & Yegneswaran, P. P. (2017). Corneal ulcer due to a rare pleosporalean member of the genus *Bipolaris* following cow tail injury to the eye: A case report and review of literature. *Indian Journal of Ophthalmology*, 65(5), 403–405. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_836_16
- Pao, K. Y., Yakopson, V., Flanagan, J. C., & Eagle, R. C. (2014). Allergic fungal sinusitis involving the lacrimal sac: a case report and review. *Orbit* (Amsterdam, Netherlands), 33(4), 311–313. <https://doi.org/10.3109/01676830.2014.904376>
- Patil, A., Lakhani, P., & Majumdar, S. (2017). Current perspectives on natamycin in ocular fungal infections. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41, 206–212. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2017.07.015>
- Paulsen, F., Garreis, F., Schicht, M., Bräuer, L., Ali, M. J., & Sel, S. (2016). [Anatomy and physiology of the nasolacrimal ducts]. *HNO*, 64(6), 354–366. <https://doi.org/10.1007/S00106-016-0164-4>
- Peduzzi, R., de Biagi Junior, C. A. O., de Freitas, M. C. C., da Rosa-Garzon, N. G., & Cabral, H. (2021). Transcriptomic studies on *Purpureocillium lilacinum* reveal molecular mechanisms of response to fluconazole and itraconazole. *Brazilian*

- Journal of Microbiology: [Publication of the Brazilian Society for Microbiology], 52(2), 491–501. <https://doi.org/10.1007/S42770-021-00459-6>
- Peponis, V., Rosenberg, P., Chalkiadakis, S. E., Insler, M., & Amariotakis, A. (2009). Fungal scleral keratitis and endophthalmitis following pterygium excision. *European Journal of Ophthalmology*, 19(3), 478–480. <https://doi.org/10.1177/112067210901900326>
- Perkhofer, S., Locher, M., Cuenca-Estrella, M., Rüchel, R., Würzner, R., Dierich, M. P., & Lass-Flörl, C. (2008). Posaconazole enhances the activity of amphotericin B against hyphae of zygomycetes in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 52(7), 2636–2638. <https://doi.org/10.1128/AAC.00492-08>
- Petrou, E., Orfanidou, M., Dimtsas, G. S., Moutzouri-Sidiri, M., Voulgaridi, I., Vyzantiadis, T. A., ... Droutsas, K. (2022, January 1). A case of keratomycosis caused by *Curvularia spicifera* (previously *Bipolaris spicifera*) and review of the literature. *Acta Microbiologica Hellenica*. Greek Society of Microbiology Ascent Ltd.
- Pfeiffer, M. L., Hacopian, A., Merritt, H., Phillips, M. E., & Richani, K. (2016). Complete Vision Loss following Orbital Cellulitis Secondary to Acute Dacryocystitis. *Case Reports in Ophthalmological Medicine*, 2016, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2016/9630698>
- Pornpanich, K., Luemsamran, P., Leelaporn, A., Santisuk, J., Tesavibul, N., Lertsuwanroj, B., & Vangveeravong, S. (2016). Microbiology of primary acquired nasolacrimal duct obstruction: simple epiphora, acute dacryocystitis, and chronic dacryocystitis. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 10, 337–342. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S100280>
- Prajna, N. V., & Sangoi, K. (2019). Commentary: Timing of therapeutic keratoplasty. *Indian Journal of Ophthalmology*, 67(10), 1606. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_793_19
- Presa, M. de la, Reports, B. M.-J. O. C., & 2020, undefined. (n.d.). Refractory keratitis from *Beauveria bassiana*—successful treatment with intrastromal amphotericin B and micafungin. *Journals.Lww.Com*. Retrieved April 18, 2022, from https://journals.lww.com/jcro/Fulltext/2020/04000/Refractory_keratitis_from_Beauveria.13.aspx?context=LatestArticles
- Raj, N., Vanathi, M., Ahmed, N. H., Gupta, N., Lomi, N., & Tandon, R. (2021). Recent Perspectives in the Management of Fungal Keratitis. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 7(11). <https://doi.org/10.3390/JOF7110907>
- Remington, L. A. (2012a). Aqueous and Vitreous Humors. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System*, 109–122. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1926-0.10006-2>
- Remington, L. A. (2012b). Ocular Adnexa and Lacrimal System. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System*, 159–181. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1926-0.10009-8>
- Remington, L. A. (2012c). Retina. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System*, 61–92. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1926-0.10004-9>
- Remington, L. A. (2012d). Uvea. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System*, 40–60. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1926-0.10003-7>

- Remington, L. A. (2012e). Visual System. *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System*, 1–9. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1926-0.10001-3>
- Roth, M., Holtmann, C., Daas, L., Kakkassery, V., Kurzai, O., Geerling, G., Bäurle, S., Bayouduh, W., Brücher, V., Cvetkova-Fischer, N., Dias Blak, M., Bornstein, A., Fischer, C., Fuest, M., Grisanti, S., Herwig-Carl, M. C., Kroll, S., Lenk, J., Lommatzsch, C., ... Walther, G. (2021). Results From the German Fungal Keratitis Registry: Significant Differences Between Cases With and Without a History of Contact Lens Use. *Cornea*, 40(11), 1453–1461. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002705>
- Rudramurthy, S. M., Paul, R. A., Chakrabarti, A., Mouton, J. W., & Meis, J. F. (n.d.). Invasive Aspergillosis by *Aspergillus flavus*: Epidemiology, Diagnosis, Antifungal Resistance, and Management. <https://doi.org/10.3390/jof5030055>
- Rudramurthy, S. M., Paul, R. A., Chakrabarti, A., Mouton, J. W., & Meis, J. F. (2019). Invasive Aspergillosis by *Aspergillus flavus*: Epidemiology, Diagnosis, Antifungal Resistance, and Management. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 5(3). <https://doi.org/10.3390/JOF5030055>
- Sadiq, M. A., Hassan, M., Agarwal, A., Sarwar, S., Toufeeq, S., Soliman, M. K., Hanout, M., Sepah, Y. J., Do, D. V., & Nguyen, Q. D. (2015). Endogenous endophthalmitis: diagnosis, management, and prognosis. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, 5(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12348-015-0063-Y>
- Sáenz, V., Alvarez-Moreno, C., Pape, P. Le, Restrepo, S., Guarro, J., & Ramírez, A. M. C. (2020). A One Health Perspective to Recognize *Fusarium* as Important in Clinical Practice. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 6(4), 1–13. <https://doi.org/10.3390/JOF6040235>
- Sahin, G. O., Dadaci, Z., & Ozer, T. T. (2014). Two cases of tinea ciliaris with blepharitis due to *Microsporum audouinii* and *Trichophyton verrucosum* and review of the literature. *Mycoses*, 57(9), 577–580. <https://doi.org/10.1111/MYC.12201>
- Sara, S., Sharpe, K., & Morris, S. (2016). Multidrug-resistant *Fusarium* keratitis: diagnosis and treatment considerations. *BMJ Case Reports*, 2016. <https://doi.org/10.1136/BCR-2016-215401>
- Sav, H., Rafati, H., Öz, Y., Dalyan-Cilo, B., Ener, B., Mohammadi, F., Ilkit, M., van Diepeningen, A. D., & Seyedmousavi, S. (2018). Biofilm Formation and Resistance to Fungicides in Clinically Relevant Members of the Fungal Genus *Fusarium*. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 4(1). <https://doi.org/10.3390/JOF4010016>
- Schoustra, S. E., Debets, A. J. M., Rijs, A. J. M. M., Zhang, J., Snelders, E., Leendertse, P. C., Melchers, W. J. G., Rietveld, A. G., Zwaan, B. J., & Verweij, P. E. (2019). Environmental Hotspots for Azole Resistance Selection of *Aspergillus fumigatus*, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*, 25(7), 1347–1353. <https://doi.org/10.3201/EID2507.181625>
- Sharma, N., Sahay, P., Maharana, P. K., Singhal, D., Saluja, G., Bandivadekar, P., Chako, J., Agarwal, T., Sinha, R., Titiyal, J. S., Satpathy, G., & Velpandian, T. (2019). Management Algorithm for Fungal Keratitis: The TST (Topical, Systemic, and Targeted Therapy) Protocol. *Cornea*, 38(2), 141–145.

<https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001781>

- Shimokawa, A., Kobayashi, A., Saeki, Y., & Uchio, E. (2020). A case of fungal conjunctivitis with giant papillae treated surgically. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 11(4), 417–420. https://doi.org/10.4103/TJO.TJO_46_20
- Shroff, D., Narula, R., Atri, N., Chakravarti, A., Gandhi, A., Sapra, N., Bhatia, G., Pawar, S., & Narain, S. (2021). Endogenous fungal endophthalmitis following intensive corticosteroid therapy in severe COVID-19 disease. *Indian Journal of Ophthalmology*, 69(7), 1909–1914. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_592_21
- Slack, J. W., Hyndiuk, R. A., Harris, G. J., & Simons, K. B. (1992). Blastomycosis of the eyelid and conjunctiva. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 8(2), 143–149. <https://doi.org/10.1097/00002341-199206000-00011>
- Smyth, C. W., Sarmiento-Ramírez, J. M., Short, D. P. G., Diéguez-Uribeondoid, J., O'donnell, K., & Geiser, D. M. (2019). Unraveling the ecology and epidemiology of an emerging fungal disease, sea turtle egg fusariosis (STEF). *PLoS Pathogens*, 15(5). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1007682>
- Spadea, L., & Giannico, M. I. (2019). Diagnostic and Management Strategies of *Aspergillus* Endophthalmitis: Current Insights. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 13, 2573–2582. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S219264>
- Spader, T. B., Venturini, T. P., Rossato, L., Denardi, L. B., Cavalheiro, P. B., Botton, S. A., Santurio, J. M., & Alves, S. H. (2013). Synergism of voriconazole or itraconazole with other antifungal agents against species of *Fusarium*. *Revista Iberoamericana de Micología*, 30(3), 200–204. <https://doi.org/10.1016/J.RIAM.2013.01.002>
- Sponsel, W., Chen, N., Dang, D., Paris, G., Graybill, J., Najvar, L. K., Zhou, L., Lam, K. W., Glickman, R., & Scribbick, F. (2006). Topical voriconazole as a novel treatment for fungal keratitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(1), 262–268. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.262-268.2006>
- Sprute, R., Salmanton-García, J., Sal, E., Malaj, X., Ráčil, Z., Ruiz De Alegría Puig, C., Falces-Romero, I., Barac, A., Desoubeaux, G., Kindo, A. J., Morris, A. J., Pelletier, R., Steinmann, J., Thompson, G. R., Cornely, O. A., Seidel, D., & Stemler, J. (2021). Invasive infections with *Purpureocillium lilacinum*: clinical characteristics and outcome of 101 cases from FungiScope® and the literature. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(6), 1593–1603. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKAB039>
- Sradhanjali, S., Yein, B., Sharma, S., & Das, S. (2018). In vitro synergy of natamycin and voriconazole against clinical isolates of *Fusarium*, *Candida*, *Aspergillus* and *Curvularia* spp. *The British Journal of Ophthalmology*, 102(1), 142–145. <https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2017-310683>
- Sridhar, M. S. (2018). Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian Journal of Ophthalmology*, 66(2), 190–194. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_646_17
- Szaliński, M., Zgryźniak, A., Rubisz, I., Gajdzis, M., Kaczmarek, R., & Przeździecka-dołyk, J. (2021). *Fusarium* Keratitis-Review of Current Treatment Possibilities. *Journal of Clinical Medicine*, 10(23). <https://doi.org/10.3390/JCM10235468>
- Taj-Aldeen, S. J. (2017). Reduced Multidrug Susceptibility Profile Is a Common Feature of Opportunistic *Fusarium* Species: *Fusarium* Multi-Drug Resistant

- Pattern. *Journal of Fungi* (Basel, Switzerland), 3(2).
<https://doi.org/10.3390/jof3020018>
- Teran, C. G., Downes, K., & Medows, M. (2014). Fatal *Bipolaris spicifera* infection in an immunosuppressed child. *BMJ Case Reports*, 2014.
<https://doi.org/10.1136/BCR-2013-009703>
- Thiel, M. A., Zinkernagel, A. S., Burhenne, J., Kaufmann, C., & Haefeli, W. E. (2007). Voriconazole concentration in human aqueous humor and plasma during topical or combined topical and systemic administration for fungal keratitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(1), 239–244.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00762-06>
- Thomas, P. A., Leck, A. K., & Myatt, M. (2005). Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by filamentous fungi. *The British Journal of Ophthalmology*, 89(12), 1554–1558.
<https://doi.org/10.1136/BJO.2005.076315>
- Thomas, R. K., Melton, R., Vollmer, P. M., & Asbell, P. A. (2021). In Vitro Antibiotic Resistance among Bacteria from the Cornea in the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms Surveillance Study. *Optometry and Vision Science : Official Publication of the American Academy of Optometry*, 98(9), 1113–1121. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001768>
- Todokoro, D., Hoshino, J., Yo, A., Makimura, K., Hirato, J., & Akiyama, H. (2018). *Scedosporium apiospermum* infectious scleritis following posterior subtenon triamcinolone acetate injection: a case report and literature review. *BMC Ophthalmology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/S12886-018-0707-4>
- Todokoro, D., Yamada, N., Fukuchi, M., & Kishi, S. (2014). Topical voriconazole therapy of *Purpureocillium lilacinum* keratitis that occurred in disposable soft contact lens wearers. *International Ophthalmology*, 34(5), 1159–1163.
<https://doi.org/10.1007/S10792-014-9965-1>
- Tortorano, A. M., Prigitano, A., Esposto, M. C., Arsic Arsenijevic, V., Kolarovic, J., Ivanovic, D., Paripovic, L., Klingspor, L., Nordøy, I., Hamal, P., Arikani Akdagli, S., Ossi, C., Grancini, A., Cavanna, C., Lo Cascio, G., Scarparo, C., Candoni, A., Caira, M., & Drogari Apiranthitou, M. (2014). European Confederation of Medical Mycology (ECMM) epidemiological survey on invasive infections due to *Fusarium* species in Europe. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 33(9), 1623–1630. <https://doi.org/10.1007/S10096-014-2111-1>
- Tsirouki, T., Dastiridou, A. I., Ibáñez flores, N., Cerpa, J. C., Moschos, M. M., Brazitikos, P., & Androudi, S. (2018). Orbital cellulitis. *Survey of Ophthalmology*, 63(4), 534–553. <https://doi.org/10.1016/J.SURVOPHTHAL.2017.12.001>
- Tucker, D. L., Beresford, C. H., Sigler, L., & Rogers, K. (2004). Disseminated *Beauveria bassiana* infection in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(11), 5412–5414.
<https://doi.org/10.1128/JCM.42.11.5412-5414.2004>
- Tuft, S. J., & Tullo, A. B. (2009). Fungal keratitis in the United Kingdom 2003–2005. *Eye* (London, England), 23(6), 1308–1313.
<https://doi.org/10.1038/EYE.2008.298>

- Turner, L. D., & Conrad, D. (2015). Retrospective case-series of *Paecilomyces lilacinus* ocular mycoses in Queensland, Australia. *BMC Res Notes*, 8, 627. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1591-0>
- Ursea, R., Tavares, L. A., Feng, M. T., McColgin, A. Z., Snyder, R. W., & Wolk, D. M. (2010). Non-traumatic *Alternaria* keratomycosis in a rigid gas-permeable contact lens patient. *The British Journal of Ophthalmology*, 94(3), 389–390. <https://doi.org/10.1136/BJO.2009.164632>
- Valerio, G. S., & Lin, C. C. (2019). Ocular manifestations of herpes simplex virus. *Current Opinion in Ophthalmology*, 30(6), 525–531. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000618>
- van der Merwe, L. W., da Costa, D., Reddy, K., & Meyer, D. (2021). Delayed-onset post-operative keratitis and endophthalmitis caused by *Exophiala oligosperma*. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/S12348-021-00277-9>
- Vanzzini Zago, V., Alcantara Castro, M., & Naranjo Tackman, R. (2012). Support of the laboratory in the diagnosis of fungal ocular infections. *International Journal of Inflammation*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/643104>
- Veiga, F. F., De Castro-Hoshino, L. V., Sato, F., Bombassaro, A., Vicente, V. A., Mendes, V., Baesso, M. L., Negri, M., & Svidzinski, T. I. E. (2018). *Fusarium oxysporum* is an onychomycosis etiopathogenic agent. *Future Microbiology*, 13(16), 1745–1756. <https://doi.org/10.2217/FMB-2018-0245>
- Venturini, T. P., Al-Hatmi, A. M. S., Rossato, L., Azevedo, M. I., Keller, J. T., Weiblen, C., Santurio, J. M., & Alves, S. H. (2018). Do antibacterial and antifungal combinations have better activity against clinically relevant *Fusarium* species? *in vitro* synergism. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 51(5), 784–788. <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2017.10.017>
- Vilela, R. C., Vilela, L., Vilela, P., Vilela, R., Motta, R., Pôssa, A. P., De Almeida, C., & Mendoza, L. (2014). Etiological agents of fungal endophthalmitis: diagnosis and management. *International Ophthalmology*, 34(3), 707–721. <https://doi.org/10.1007/S10792-013-9854-Z>
- Walther, G., Stasch, S., Kaerger, K., Hamprecht, A., Roth, M., Cornely, O. A., Geerling, G., Mackenzie, C. R., Kurzai, O., & Von Lilienfeld-Toal, M. (2017). *Fusarium* Keratitis in Germany. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(10), 2983–2995. <https://doi.org/10.1128/JCM.00649-17>
- Wang, F. Y., & Sun, P. L. (2018). *Tinea blepharo-ciliaris* in a 13-year-old girl caused by *Trichophyton benhamiae*. *Journal de Mycologie Medicale*, 28(3), 542–546. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.05.002>
- Wang, F., Zhao, L., Song, F., Wu, J., Zhou, Q., & Xie, L. (2021). Hybrid natural hydrogels integrated with voriconazole-loaded microspheres for ocular antifungal applications. *Journal of Materials Chemistry. B*, 9(15), 3377–3388. <https://doi.org/10.1039/D1TB00263E>
- Wang, H., Peng, H., Li, W., Cheng, P., & Gong, M. (2021). The Toxins of *Beauveria bassiana* and the Strategies to Improve Their Virulence to Insects. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2021.705343>
- Wang, R., Zhao, P., Ge, X., & Tian, P. (2020). Overview of *Alternaria alternata*

- Membrane Proteins. *Indian Journal of Microbiology*, 60(3), 269–282. <https://doi.org/10.1007/S12088-020-00873-8>
- Xie, L., Zhai, H., Shi, W., Zhao, J., Sun, S., & Zang, X. (2008). Hyphal growth patterns and recurrence of fungal keratitis after lamellar keratoplasty. *Ophthalmology*, 115(6), 983–987. <https://doi.org/10.1016/J.OPHTHA.2007.07.034>
- Yang, R. B., Wu, L. P., Lu, X. X., Zhang, C., Liu, H., Huang, Y., Jia, Z., Gao, Y. C., & Zhao, S. Z. (2021). Immunologic mechanism of fungal keratitis. *International Journal of Ophthalmology*, 14(7), 1100–1106. <https://doi.org/10.18240/IJO.2021.07.20>
- Yangzes, S., Chawla Gupta, P., Jha, V., & Ram, J. (2019). Pigmented Corneal Ulcer. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, 14(4). <https://doi.org/10.18502/JOVR.V14I4.5461>
- Yildiz, E. H., Ailani, H., Hammersmith, K. M., Eagle, R. C., Rapuano, C. J., & Cohen, E. J. (2010). *Alternaria* and *paecilomyces* keratitis associated with soft contact lens wear. *Cornea*, 29(5), 564–568. <https://doi.org/10.1097/ICO.0B013E3181BA0CDE>
- You, J., Lin, J., Zhou, Y. F., Peng, X. D., He, H., Li, C., Zhu, G. Q., Zhao, X. Q., & Zhao, G. Q. (2019). Role of the IL-33/ST2/p38 signaling pathway in the immune response of corneal epithelial cells to *Aspergillus fumigatus* infection. *International Journal of Ophthalmology*, 12(4), 549–556. <https://doi.org/10.18240/IJO.2019.04.04>
- Young, N. A., Kwon Chung, K. J., & Freeman, J. (1973). Subcutaneous abscess caused by *Phoma* sp. resembling *Pyrenochaeta romeroi*: unique fungal infection occurring in immunosuppressed recipient of renal allograft. *American Journal of Clinical Pathology*, 59(6), 810–816. <https://doi.org/10.1093/AJCP/59.6.810>
- Zabek, O., Eggenschwiler, L., Goldblum, D., & Meyer, P. (2021). Filamentous Fungus Dacryolith as a Cause of Chronic Dacryocystitis. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*, 238(4), 356–357. <https://doi.org/10.1055/A-1356-5331>
- Zaini, F., Lotfali, E., Fattahi, A., Siddig, E., Farahyar, S., Kouhsari, E., & Saffari, M. (2020). Voriconazole resistance genes in *Aspergillus flavus* clinical isolates. *Journal de Mycologie Medicale*, 30(2). <https://doi.org/10.1016/J.MYCMED.2020.100953>
- Zemba, M., Dumitrescu, O.-M., Dimirache, A.-E., Branisteanu, D., Balta, F., Burcea, M., Moraru, A., & Gradinaru, S. (2022). Diagnostic methods for the etiological assessment of infectious corneal pathology (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(2). <https://doi.org/10.3892/ETM.2021.11060>
- Zhang, Z., Cao, K., Liu, J., Wei, Z., Xu, X., & Liang, Q. (2022). Pathogens and Antibiotic Susceptibilities of Global Bacterial Keratitis: A Meta-Analysis. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 11(2). <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11020238>
- Zrenner, E., Tomaszewski, K., Hamlin, J., Layton, G., & Wood, N. (2014). Effects of multiple doses of voriconazole on the vision of healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled study. *Ophthalmic Research*, 52(1), 43–52. <https://doi.org/10.1159/000359952>
- Zvezdanova ME, Escribano P, Ruiz A, Martínez-Jiménez MC, Peláez T, Collazos A,

Guinea J, Bouza E, Rodríguez-Sánchez B.(2019) Increased species-assignment of filamentous fungi using MALDI-TOF MS coupled with a simplified sample processing and an in-house library. *Med Mycol* Jan 1;57(1):63-70. doi: 10.1093/mmy/myx154. PMID: 29444330.