

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Bacterial and viral keratitis

Milda Vabalaitė^{1*}, Lauryna Ivanauskaitė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine*

Abstract

Introduction. Infectious keratitis is a microorganism-induced damage to the cornea that often results in severe and often irreversible visual disturbances. This pathology is caused by a variety of microorganisms, including bacteria, viruses, fungi, and protozoa.

The aim of this review: to analyze literature about risk factors, symptoms, diagnosis and treatment of bacterial and viral keratitis.

Methods. We analyzed medical publications using international databases like PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library.

Results and conclusions. The most commonly detected bacterial pathogens are *Staphylococcus aureus*, plasma non-coagulating *Staphylococci*, *Pseudomona aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*. Of the viral pathogens, keratitis is most commonly caused by *Varicella-zoster virus*, *Cytomegalovirus*, *Adenovirus*, *Herpes Simplex virus*. The development of bacterial and viral keratitis is influenced by various risk factors such as previous eye trauma, long-term contact lens wear, previous eye surgery, dry eye syndrome, eyelid deformity, long-term use of immunosuppressants, and topical steroids. The diagnosis of infectious keratitis can be suspected in the presence of decreased visual acuity, eye pain and redness, fear of light, tearing, discharge from the eyes, swelling of the eyelid. To clarify the diagnosis of bacterial and viral keratitis, tests are performed - visual acuity assessment, biomicroscopy, intraocular pressure is measured, corneal scraping smear is performed. The gold standard for detecting the bacterial agent is a culture of corneal scrapings. The main treatment for bacterial keratitis is antibacterial. Polymerase chain reaction (PCR), ELISA, and tissue culture studies are performed to confirm the pathological agent of viral keratitis. The main treatments for viral keratitis are antiviral medicines acyclovir or ganciclovir and the inhibition of inflammation by corticosteroids. Common and specific cases of viral keratitis are *Adenovirus* and *Herpes Simplex*-induced keratitis, the diagnosis and treatment of which require knowledge of specific symptoms and treatment options.

Keywords: viral keratitis, adenoviral keratitis, bacterial keratitis, infectious keratitis, *Herpes simplex virus*.

Bakterijų ir virusų sukeltas keratitis

Milda Vabalaitė^{1*}, Lauryna Ivanauskaitė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical academy, Faculty of Medicine

Santrauka

Įvadas. Infekcinis keratitis yra mikroorganizmų sąlygojamas ragenos pažeidimas, kuris lemia sunkius ir dažnai negrįžtamus regos sutrikimus. Šią patologiją sukelia įvairūs mikroorganizmai, įskaitant bakterijas, virusus, grybelius ir pirmuonis.

Šio tyrimo tikslas yra apžvelgti mokslinės literatūros straipsnius apie bakterijų ir virusų sukeltų keratitų rizikos veiksnius, simptomus, diagnostiką bei gydymą.

Darbo metodika. Mokslinių darbų paieška buvo atlikta kompiuterinėse bibliografinėse mokslinių tyrimų bazėse PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library.

Rezultatai ir išvados. Dažniausiai nustatomi bakterinių keratitų sukėlėjai yra *Staphylococcus aureus*, plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai, *Pseudomona aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*. Virusai, dažniausiai sąlygojantys keratitus: *Varicella-zoster*, *Citomegalo*, *Adeno* ir *Herpes Simplex*. Bakterinių ir virusinių keratitų atsiradimui įtakos turi įvairūs rizikos veiksniai, tokie kaip buvusi akių trauma, ilgalaikis kontaktinių lęšių nešiojimas, akių chirurgija, sausių akių sindromas, akies voko deformacija, ilgalaikis imunosupresantų ir vietinių steroidų vartojimas. Infekcinio keratito diagnozę galime įtarti esant regos aštrumo sumažėjimui, akių skausmui ir paraudimui, šviesos baimei, ašarojimui, išskyroms iš akių, voko paburkimui. Bakterinio ir virusinio keratito diagnozės patikslinimui atliekami tyrimai: regos aštrumo įvertinimas, biomikroskopija, išmatuojamas intraokulinis spaudimas, atliekamas ragenos nuograndos tepinėlis. Auksinis standartas bakteriniam sukėlėjui nustatyti yra ragenos nuograndų pasėlis. Pagrindinis bakterinio keratito gydymas - antibakterinis. Virusinio keratito patvirtinimui atliekama polimerazės grandininės reakcijos (PGR), ELISA, audinių kultūros tyrimai. Pagrindinis virusinio keratito gydymas yra priešvirusiniai medikamentai acikloviru arba gancikloviru bei uždegimo slopinimas kortikosteroidais. Dažni ir specifiskai pasireiškiantys virusinio keratito atvejai yra adenovirusinis ir *Herpes Simplex* sukeltas keratitis, kurių diagnostikai ir gydymui reikalinga žinoti specifinius požymius ir gydymo galimybes.

Raktiniai žodžiai: virusinis keratitis, adenovirusinis keratitis, bakterinis keratitis, infekcinis keratitis, *Herpes simplex* keratitis.

Tikslas

Apžvelgti ir išanalizuoti mokslinius literatūros straipsnius, kuriuose buvo įvertinti dažniausi bakterinių ir virusinių keratitų sukėlėjai, rizikos veiksniai, diagnostika ir gydymo metodai.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Mokslinių darbų paieška buvo atlikta kompiuterinėse bibliografinėse mokslinių tyrimų bazėse PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library. Paieška atlikta naudojant raktinius žodžius ir jų kombinacijas: viral keratitis, adenoviral keratitis, bacterial keratitis, infectious keratitis, *Herpes simplex* virus. Tyrimų atrankos kriterijai - laisvai prieinamos publikacijos anglų kalba. Atliekant literatūros analizę buvo bandoma koncentruotis į paskutinių 5 metų publikacijas, tačiau literatūros šaltinių laikotarpis nebuvo ribojamas. Straipsnyje pateikiama 29 mokslinių tyrimų apibendrinta analizė ir apžvalga.

Įvadas

Ragenos patologija yra viena iš pagrindinių monokulinio aklumo priežasčių visame pasaulyje. Vienas iš dažniausių ragenos pažeidimų – infekcinis ragenos uždegimas. Infekcinį keratitą sukelia įvairūs mikroorganizmai, įskaitant bakterijas, virusus, grybelius ir pirmuonis. [1, 2]. Ragenos drumstumas, kurį daugiausia sąlygoja infekcinis keratitas, yra ketvirta pagal dažnumą aklumo priežastis visame pasaulyje ir lemia 10 proc. regos sutrikimų, kurių galima išvengti. Taigi, infekcinis keratitas yra mikroorganizmų sąlygojamas ragenos pažeidimas, kuriam būdinga ragenos epitelio defektas bei stromos uždegimas, sąlygojantys sunkius ir dažnai negrįžtamus regos sutrikimus [3, 4].

Rizikos veiksniai ir simptomai

Infekcinių keratitų rizikos veiksniai bei simptomai yra bendri tiek bakterinių, tiek virusinių keratitų atvejais. Nustatyta, kad dažniausi rizikos

veiksniai, susiję su įvairios kilmės keratitų atsiradimu, yra buvusi akių trauma, ilgalaikis kontaktinių lęšių nešiojimas, buvusi akių chirurgija, sausių akių sindromas, akies voko deformacija, ilgalaikis imunosupresantų ir vietinių steroidų vartojimas [5]. Veikiant šiems rizikos veiksniams susidaro sąlygos tiek bakterinių, tiek virusinių keratitų išsivystymui. Esant bet kurio sukėlėjo sukeltai patologijai, pacientai skundžiasi regos aštrumo sumažėjimu, akių skausmu ir paraudimu, šviesos baime, ašarojimu, išskyromis iš akių, vokų paburkimu [6, 7].

Bakterinis keratitas

Bakterinio keratito eiga daugeliu atvejų yra ūminė. Dažniausi bakterinių keratitų sukėlėjai yra *Staphylococcus aureus*, plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* [7].

Bakterinis keratitas diagnozuojamas pagal klinikinius požymius/kriterijus, o atliekant specifinius tyrimus galima patvirtinti pataloginį sukėlėją. Bakterinis keratitas įtariamas remiantis anksčiau minėtais klinikiniais simptomais. Diagnostikos patikslinimui atliekamas klinikinis ištyrimas, kurio metu įvertinamas regos aštrumas, priekinio akies segmento apžiūra plyšine lempa, pamatuojamas intraokulinis spaudimas [7]. Bakterinio keratito tiksliai sukėlėjo diagnostikai atliekamas ragenos nuograndų tepinėlis, kuris dažomas Gimzos ir Gramo būdais. Auksinis standartas sukėlėjui nustatyti yra ragenos nuograndų pasėlis kraujo bei šokolado agaro terpėse. Tiksliam gydymo taktikos parinkimui atliekama antibiotikograma [8, 9].

Pagrindinis bakterinio keratito gydymas – antibakterinis. Dažniausiai skiriami pirmos kartos cefalosporinai su aminoglikozidais arba fluorochinolonai [10]. Ragenos stromos plonėjimo, sukkelto metaloproteinazių, slopinimui skiriama

antikolagenazės medikamentai: tetraciklinas arba doksiciklinas. Jei minėtas gydymas yra neefektyvus ir liga progresuoja, atliekama keratoplastika [11, 12].

Virusinis keratitas

Skirtingai nei bakterinis keratitas, virusinis keratitas daugeliu atvejų būna lėtinis arba pasikartojantis. Dažniausiai nustatomi virusinio keratito sukėlėjai yra *Varicella-zoster*, *Citomegalo*, *Adeno*- ir *Herpes Simplex* virusai [13].

Virusinio keratito diagnostikai svarbiausia atlikti klinikinį ištyrimą: ligos simptomai, regos aštrumas, akispūdis, biomikroskopija. Patologinis sukėlėjas patvirtinamas atliekant polimerazės grandininės reakcijos (PGR), imunofermentinį (ELISA), audinių kultūros tyrimus [14].

Dažniausiai virusiniai keratitai gydomi ambulatoriškai. Esant nesunkiai ligos eigai skiriamas vietinis gydymas: priešvirusinis gydymas acikloviru arba gancikloviru bei uždegimo slopinimui skiriami kortikosteroidai [15, 16]. Jei skiriamas gydymas neefektyvus, liga progresuoja, skiriamas sisteminis priešvirusinis gydymas acikloviru arba valacicloviru [3].

Herpes simplex keratitas

Herpes simplex virusas (HSV) yra endeminis visame pasaulyje, o žmonės yra vienintelis žinomas natūralus rezervuaras. Tyrimas, kuriame buvo tiriamas HSV DNR persistavimas trišakio nervo ganglijuose, parodė, kad maždaug 90% pasaulio gyventojų iki 60 metų yra infekuoti HSV [17].

Kaip ir kitos etiologijos keratitų, dažniausi HSV keratito požymiai ir simptomai yra paraudimas, išskyros, ašarojančios akys, dirginimas, niežėjimas, skausmas ir fotofobija. Vienas iš dažniausių ir specifinių šios etiologijos keratitų simptomai –

ragenos jautrumo sumažėjimas arba išnykimas. HSV dažniausiai perduodamas tiesiogiai kontaktuojant su infekuotais kūno sekretais (seilėmis, ašaromis) [18].

Tipiško HSV epitelio keratito (dendritinio) atvejais klinikinė diagnostika naudojant plyšinės lempos mikroskopą yra tikslus ir patikimas diagnostikos metodas – matomas šakelės formos infiltratas/opa. Neaiškiais atvejais ar ligos diagnostikai patvirtinti atliekami laboratoriniai tyrimai: virusų kultūra, PGR. Serologiniai tyrimai nustatant antikūnus prieš HSV infekciją yra neinformatyvūs, kadangi šis tyrimas neparodo ūminės infekcijos, nes gali būti teigiamas dėl nuolat organizme persistuojančių virusų [2, 18].

Skiriant HSV specifinį gydymą pacientai visiškai nepasveiksta, tačiau tik sumažinama simptomų trukmė ir siekiama išlaikyti virusą latentinėje būklėje [19]. Nepaisant gydymo antivirusiniais vaistais, liga gali pasikartoti. HSV sukeltas keratitas negydomas savaime praeina po 2 – 4 savaičių [20]. Dabartinis HSV sukulto keratito gydymas apima aciklovirą, ganciklovirą, triflurotimidiną ir valaciclovirą [21]. Pagrindinis šios etiologijos gydymas yra vietiniai priešvirusiniai medikamentai, vartojami 10-14 dienų. Jei vietinis gydymas yra neefektyvus ar liga recidyvuoja, skiriamas sisteminis priešvirusinis gydymas acikloviru arba valacicloviru. Profilaktiškai sisteminis acikloviras skiriamas iki 1 metų, jei pasireiškė dvi ir daugiau epitelinio keratito atakų per metus arba buvo stromos keratitas [21, 22].

Adenovirusinis keratitas

Adenovirusinis keratitas yra viena iš dažniausių infekcinio keratito priežasčių visame pasaulyje, galinti lemti epideminius

keratokonjuktyvitus [23]. Virusas plinta oro lašeliniu būdu arba per akių išskyras.

Pacientai paprastai skundžiasi vienpusiu akies paraudimu, ašarojimu, dirginimu ir fotofobija. Pagrindinis diagnostikos metodas, kaip ir kitų keratitų atveju, yra klinikinis ištyrimas atliekant apžiūrą, biomikroskopiją, intraokulinio spaudimo matavimą. Auksinis standartas diagnozuojant keratito etiologiją yra virusų kultūra, tačiau šis tyrimas yra brangus, reikalauja specifinės transporto terpės ir atsakymas dažnai gaunamas tik po kelių savaičių [24]. Greitieji imuniniai tyrimai, nustatant viruso serotipą, yra perspektyvi alternatyva tiksliai virusinio sukėlėjo diagnostikai. Ši technika yra jautri (apie 88%) ir specifinė (91%). Tyrimas nebrangus, lengvai atliekamas, greitas - per 10 minučių galima aptikti 53 adenoviruso serotipus [25]. Vieni iš jautriausių tyrimų adenovirusui nustatyti yra nukleorūgščių amplifikacijos tyrimai, tokie kaip PGR [26]. Serologinis tyrimas taip pat yra efektyvus metodas, padedantis nustatyti adenovirusinę infekciją - teigiamas rezultatas laikomas nustačius tiriamoje medžiagoje IgM prieš adenovirusą arba padidėjusį IgG titrą. Neaiškiais atvejais, norint diferencijuoti adenovirusinę keratitą nuo HSV sukulto keratito, atliekamas ragenos nuograndų dažymas Gimzos būdu. Adenovirusinio keratito atveju tyrimo metu nustatomos mononuklearinės ląstelės, o HSV keratito atveju daugiabranduolės gigantinės ląstelės, vadinamos Tzanc ląstelės [24].

Pagrindinis adenovirusinio keratito profilaktikos būdas - pacientų skatinimas laikytis higieninių reikalavimų. Tai apima rankų plovimą, vengimą trinti akis, nosį ar burną. Pacientams, jau sergantiems adenovirusiniu keratitu, dažniausiai taikomas simptominis gydymas, skirtas sumažinti ragenos ir junginės uždegimo sukeltą diskomfortą.

Gali būti naudojami šilti arba šalti kompresai, dirbtinės ašaros. Tai gali būti ypač naudinga pacientams, sergantiems kita gretutine ragenos patologija, pavyzdžiui, sausų akių sindromu. Idealiu atveju reikėtų naudoti dirbtines ašaras be konservantų [27]. Uždegimo slopinimui gali būti skiriama povidono - jodo ir deksametazono, ciklosporino medikamentai. Vietinių steroidų vaidmuo sergant adenovirusiniu keratitu yra prieštaringas. Šio medikamento vartojimas gali sukelti simptomų palengvėjimą, tačiau vėliau gali lemti ragenos infiltratų susidarymą ir prailginti laiko trukmę, per kurią pacientas gali būti infekcijos šaltinis [25]. Sisteminių ir vietinių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimas yra prieštaringas. Jie gali būti skiriami skausmui malšinti, tačiau turėtų būti vartojami atsargiai, atsižvelgiant į toksinį poveikį akies paviršiui. Be to, lėtinis geriamųjų NVNU vartojimas turi nepageidaujamą poveikį virškinimo trakto sutrikimams bei nefrotoksinį šalutinį poveikį [27]. Specifinis priešvirusinis gydymas adenovirusinio keratito atveju yra neveiksmingas. Šiuo metu yra tiriamas naujas vaistas 2, 3 dideokscitidinas (ddC). Šis vaistas yra citozino nukleozidų analogas, kuris slopina adenoviruso replikaciją [28]. Keletas tyrimų atliktų in vitro ir in vivo parodė ddC efektyvumą gydant adenovirusinę keratitą. Tai gali būti perspektyvus vaistas adenovirusinio keratito gydymui, tačiau reikia atlikti tolesnius ikiklinikinius ir klinikinius tyrimus medikamento saugumui ir efektyvumui įvertinti [29].

Komplikacijos

Nors dauguma keratitų galima sėkmingai išgydyti, yra keletas galimų komplikacijų, tokių kaip lėtinis ragenos uždegimas, ragenos plonėjimas, antrinė glaukoma, perforacija, lėtinės ar

pasikartojančios ragenos virusinės infekcijos, ragenos opos, ragenos randai ir edema ar laikinas regėjimo praradimas [12].

Apibendrinimas ir išvados

Nors ragenos uždegimai buvo aprašyti jau senovės literatūroje, tačiau pastaruoju metu, nepaisant pažangių diagnostikos metodų ir daugybės naujų medikamentų, infekcinis keratitas ir toliau kelia terapinį iššūkį. Infekcinis keratitas yra dažna akių liga, dėl kurios ragenos pažeidimas gali lemti regėjimo praradimą. Infekcinis keratitas - sudėtinga patologija, kelianti daug klausimų, susijusių su tikslia diagnostika ir gydymu. Visiems infekciniu keratitu sergantiems pacientams tinkamas ir ankstyvas patogenų nustatymas ir tikslinė terapija gali padėti išvengti sunkių, su regėjimo praradimu susijusių komplikacijų.

Literatūra

1. Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. Bull World Health Organ. 2001; 79 (3): 214-21. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566379/>
2. Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the Management of Infectious Keratitis. Ophthalmology. 2017; 124 (11): 1678-1689. Prieiga per doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.012.
3. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. Br J Ophthalmol. 2012; 96 (5): 614-8. Prieiga per doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539.
4. World Health Organization. Causes of blindness and visual impairment. Prieiga per internetą: <http://www.who.int/blindness/causes/en>. Žiūrėta balandžio 7 d. 2021.
5. Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. Cornea. 2008; 27 (1): 22-7. Prieiga per doi: 10.1097/ICO.0b013e318156caf2.
6. Yagci A. Update on peripheral ulcerative keratitis. Clin Ophthalmol. 2012; 6: 747-54. Prieiga per doi: 10.2147/OPHTH.S24947
7. Al-Mujaini A, Al-Kharusi N, Thakral A, Wali UK. Bacterial keratitis: perspective on epidemiology, clinico-pathogenesis, diagnosis and treatment. Sultan Qaboos Univ Med J. 2009; 9 (2): 184-95. Prieiga per internetą: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3074777/>
8. Asbell P, Stenson S. Ulcerative keratitis. Survey of 30 years' laboratory experience. Arch Ophthalmol. 1982; 100 (1): 77-80. Prieiga per doi: 10.1001/archopht.1982.01030030079005.
9. Badiie P, Nejabat M, Alborzi A, Keshavarz F, Shakiba E. Comparative study of Gram stain, potassium hydroxide smear, culture and nested PCR in the diagnosis of fungal keratitis. Ophthalmic Res. 2010; 44 (4): 251-6. Prieiga per doi: 10.1159/000313988.
10. O'Brien TP. Management of bacterial keratitis: beyond exorcism towards consideration of organism and host factors. Eye (Lond). 2003; 17 (8): 957-74. doi: 10.1038/sj.eye.6700635.
11. Dursun D, Kim MC, Solomon A, Pflugfelder SC. Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. Am J Ophthalmol. 2001; 132 (1): 8-13. Prieiga per doi: 10.1016/s0002-9394(01)00913-8.

12. Agrawal V. First aid for complications of infectious keratitis. *Indian J Ophthalmol.* 2008; 56 (3): 221-2. Prieiga per doi: 10.4103/0301-4738.40361.
13. Reynaud C, Rousseau A, Kaswin G, M'garrech M, Barreau E, Labetoulle M. Persistent Impairment of Quality of Life in Patients with Herpes Simplex Keratitis. *Ophthalmology.* 2017; 124 (2): 160-169. Prieiga per doi: 10.1016/j.ophtha.2016.10.001.
14. El-Aal AM, El Sayed M, Mohammed E, Ahmed M, Fathy M. Evaluation of herpes simplex detection in corneal scrapings by three molecular methods. *Curr Microbiol.* 2006; 52 (5): 379-82. Prieiga per doi: 10.1007/s00284-005-0289-2.
15. Chou TY, Hong BY. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% for the treatment of acute herpetic keratitis: background, effectiveness, tolerability, safety, and future applications. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 665-81. Prieiga per doi: 10.2147/TCRM.S58242.
16. Colin J, Hoh HB, Easty DL, Herbort CP, Resnikoff S, Rigal D, Romdane K. Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan; 0.15%) in the treatment of herpes simplex keratitis. *Cornea.* 1997; 16 (4): 393-9. Prieiga per internetą: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=9220235>
17. Motani H, Sakurada K, Ikegaya H, Akutsu T, Hayakawa M, Sato Y, Yajima D, Sato K, Kobayashi K, Iwase H. Detection of herpes simplex virus type 1 DNA in bilateral human trigeminal ganglia and optic nerves by polymerase chain reaction. *J Med Virol.* 2006; 78 (12): 1584-7. Prieiga per doi: 10.1002/jmv.20742.
18. Michelle Lee White and James Chodosh. "Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline". *Corneal Disease* (2014).
19. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. Herpetic Eye Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339 (5): 300-6. Prieiga per doi: 10.1056/NEJM199807303390503.
20. Darougar S, Wishart MS, Viswalingam ND. Epidemiological and clinical features of primary herpes simplex virus ocular infection. *Br J Ophthalmol.* 1985; 69 (1): 2-6. Prieiga per doi: 10.1136/bjo.69.1.2.
21. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1: CD002898. Prieiga per doi: 10.1002/14651858.CD002898.pub5.
22. Vadlapudi AD, Vadlapatla RK, Mitra AK. Update on emerging antivirals for the management of herpes simplex virus infections: a patenting perspective. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2013; 8 (1): 55-67. Prieiga per doi: 10.2174/1574891x11308010011.
23. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA.* 2013; 310 (16): 1721-9. Prieiga per doi: 10.1001/jama.2013.280318.
24. Bowling B. *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach.* 8th ed. London, UK: Elsevier; 2016.
25. Jhanji V, Chan TC, Li EY, Agarwal K, Vajpayee RB. Adenoviral keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol.* 2015; 60 (5): 435-43. Prieiga per doi: 10.1016/j.survophthal.2015.04.001.
26. Kuo IC, Espinosa C, Forman M, Valsamakis A. A Polymerase Chain Reaction-Based Algorithm to

Detect and Prevent Transmission of Adenoviral Conjunctivitis in Hospital Employees. *Am J Ophthalmol.* 2016; 163: 38-44. Prieiga per doi: 10.1016/j.ajo.2015.12.007.

27. Omari AA, Mian SI. Adenoviral keratitis: a review of the epidemiology, pathophysiology, clinical features, diagnosis, and management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018; 29 (4): 365-372. Prieiga per doi: 10.1097/ICU.0000000000000485.
28. Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ. The in vitro and in vivo evaluation of ddC as a topical antiviral for ocular adenovirus infections. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50 (11): 5295-9. Prieiga per doi: 10.1167/iovs.08-3286.
29. Uchio E, Fuchigami A, Kadonosono K, Hayashi A, Ishiko H, Aoki K, Ohno S. Anti-adenoviral effect of anti-HIV agents in vitro in serotypes inducing keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007; 245 (9): 1319-25. Prieiga per doi: 10.1007/s00417-006-0523-z.