

Uzun Süreli Antiglokomatöz Damla Kullanımının Konjonktiva ve Kirpik Florası Üzerine Etkisi*

The Effect of Long-Term Use of Antiglaucomatous Drops on Conjunctival and Eyelid Flora

İlker ESER¹, Yaşar NAKİPOĞLU², Melike BEŞKOÇ², Derya AYDIN³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Uzun süreli antiglokomatöz damla (AGD) kullanımının ve bu damlaların içerdiği benzalkonyum klorürün (BAK) konjonktiva ve kirpik florası üzerine etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Ortalama 24±17 (6-72) ay süreyle AGD kullanan 24 hastanın 40 gözü ve kontrol grubu olarak glom hikayesi bulunmayan 34 hastanın 40 gözü çalışmaya dahil edildi. Kullanılan toplam 8 çeşit AGD, koruyucu olarak ortalama %0.05±0.015 (%0.02-%0.075) oranında BAK içermekte idi. Konjonktiva ve kirpiklerden dakron çubukla alınan kültürler kanlı agar ve çukolatamsı agara ekilerek, %5-7 CO₂'li ortamda, 37°C'da 2 gün enkübe edildi. Çalışma vaka-kontrol araştırması olarak planlandı. Bakterilerin identifikasyonu sonrası gruplar; üreyen bakteriler ve bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları bakımından incelendi.

Bulgular: Konjonktiva kültürlerinde; kontrol ve ilaç kullanan grupta en sık olarak Differoid çomak, sırasıyla %23(9/40) ve %25(10/40) oranında izole edildi. Kirpiklerden alınan kültürlerde ise; kontrol ve ilaç kullanan grupta en sık koagulaz negatif stafilokoklar sırasıyla, %93 (37/40) ve %83 (33/40) oranında izole edildi. İlaç kullanan gruptaki bakteriler kontrol grubundan izole edilen bakterilere oranla antibiyotiklere daha dirençli idi (p>0.05). İzole edilen bakterilere karşı en etkili antibiyotikler vankomisin, amikasin ve netilmisin idi.

Konjonktiva ve kirpik kültürlerinde üreyen bakteriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

Sonuç: Genel olarak ilaç kullanan gruptaki bakteriler kontrol grubuna göre antibiyotiklere daha dirençli idi. AGD kullanımı ile aynı zamanda bir dezenfektan olan BAK'a uzun süre maruz kalım sonucu konjonktiva ve kirpiklerde daha dirençli suşların kolonize olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, benzalkonyum klorür, flora, glom, konjonktiva.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the effect of long-term use of antiglaucomatous drops (AGD), and benzalkonium chloride (BAK) on eyelid and conjunctival flora.

Materials and Methods: Forty eyes of 24 subjects who used AGD with a mean usage time of 24±17 (6-72) months, and 40 eyes of 34 subjects who had no glaucoma history as a control group were recruited. In this study, 8 different AGD were used, and all drops contained benzalkonium chloride (BAK) 0.05% (range, 0.02% to 0.075) as a preservative. Cultures of conjunctiva and eyelid samples were obtained by dacron swab, inoculated onto blood and chocolate agar, and incubated at 37 °C in an atmosphere of 5-7% CO₂ for 2 days. This study was planned as a case-control study. All bacterial isolates was identified, and isolated bacteria in both groups and their sensitivities to antibiotics were compared.

Results: Diphtheroid rods were the most frequent isolated bacteria from the conjunctivas in the control group and in the group that used AGD, 23% (9/40) and 25% (10/40), respectively. Coagulase negative Staphylococcus was the most frequently isolated bacteria from the eyelids in the control group and in the group that used AGD, 93% (37/40) and 83% (33/40), respectively. The bacteria isolated from the group that had used AGD were more resistant to antibiotics than the bacteria isolated from the control group (p>0.05). Isolated bacteria were most susceptible to vancomycin, netilmicin and amikacin. There was no statistically significant difference between the groups in the proportion of conjunctival and eyelids' cultures that yielded positive (p>0.05).

Conclusions: Isolated bacteria in the group that used AGD were more resistant to antibiotics in comparison with the control group. We conclude that long-term use of AGD containing BAK, which is also a disinfectant agent, may cause colonisation with more resistant bacteria on conjunctivas and eyelids.

Key Words: Antibiotics, benzalkonium chloride, flora, glaucoma, conjunctiva.

Glo-Kat 2007;2:251-253

Geliş Tarihi : 10/09/2007

Kabul Tarihi : 14/12/2007

Received : September 10, 2007

Accepted: December 14, 2007

* Bu çalışma, XXII. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, Nisan 2007, Kemer, Antalya'da poster olarak sunulmuştur.

1- Çanakkale Onsekiz Mart Ü. Tıp Fak. Göz Hastalıkları A.D., Çanakkale, Yrd. Doç. Dr.
2- İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul, Uzm. Dr.
3- İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul, Prof. Dr.

1- M.D. Asistant Professor, Çanakkale University, Department of Ophthalmology Çanakkale/TURKEY
ESER İ., ilkereser@yahoo.com

3- M.D., İstanbul University, Department of Clinic Microbiology İstanbul/TURKEY
BEŞKOÇ M., NAKİPOĞLU Y.,

4- M.D.Professor, İstanbul University, Department of Clinic Microbiology İstanbul/TURKEY
AYDIN D.,

Correspondence: M.D. Asistant Professor, İlker ESER
Çanakkale University, Department of Ophthalmology Çanakkale/TURKEY

GİRİŞ

Glokom tedavisinde sıklıkla kullanılan anti-glomatöz damlalarının (AGD), koruyucu madde olarak içerdikleri benzalkonyum klorür (BAK) nedeniyle göze çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Literatürde BAK içeren göz damlalarının kullanımı ile konjonktival metaplazi¹ ve konjonktival inflamatuvar hücre artışı² gösterilmiştir. Uzun süreli kullanılan BAK aynı zamanda bir dezenfektan olduğu için konjonktiva ve kirpik florasında değişikliğe yol açabilir. Bilindiği gibi konjonktiva ve kirpik florasında en sık olarak *Stafilokokus epidermidis*, *Stafilokokus aureus* ve *Differoid* çomaklar bulunmaktadır.^{3,4} Bu çalışmada BAK içeren AGD kullanımının bakteriyel flora üzerindeki etkisini, izole edilen bakterilerin antibiyogramlarını inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Glokom teşhisiyle takip edilen, ortalama 24±17 (6-72) ay süreyle AGD kullanan 24 hastanın 40 gözü ve glokom hikayesi bulunmayan 34 hastanın sağlam 40 gözü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Altı aydan daha kısa süredir AGD kullananlar, AGD dışında başka bir damla kullananlar ve 6 ay içinde herhangi bir göz operasyonu geçirenler çalışma dışı bırakıldı.

Konjonktiva ve kirpiklerden dakron çubukla alınan kültürler kanlı ve çukulatamsı agar ekilerek, %5-7 CO₂'li ortamda, 37°C'da 2 gün enkübe edildi. Bakteriler konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı. İlaç kullanan gruptan ve kontrol grubundan izole edilen bakteriler için 10'ar tane *Stafilokokus aureus* ve *Differoid* çomak, 15'er tane de *Stafilokokus epidermidis*'in antibiyogramları incelendi. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık deneyleri disk difüzyon yöntemi ile Clinical Laboratory Standard Institutes (CLSI) önerileri doğrultusunda uygulandı. Duyarlılık deneylerinde vankomisin, siprofloksasin, ofloksasin, amikasin, netilmisin, gentamisin, sefuroksim aksetil ve seftazidim diskleri kullanıldı.

Duyarlılıklar bakterilere ve gruplara göre değerlendirildi. Vaka-kontrol araştırması olarak planlanan çalışmada istatistiksel analizlerde Pearson Ki-kare ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanıldı.

BULGULAR

Konjonktivadan alınan kültürlerde; kontrol ve ilaç kullanan grupta en sık *Differoid* çomak, sırasıyla %23 (9/40) ve %25 (10/40) oranında izole edildi (p>0.05). Kirpiklerden alınan kültürlerde ise; kontrol ve ilaç kullanan grupta en sık *koagulaz-negatif stafilokokus* sırasıyla, %93 (37/40) ve %83 (33/40) oranında izole edildi (p>0.05) (Tablo 1). İzole edilen bakterilere karşı en hassas antibiyotik %100 duyarlılıkla vankomisin idi (Tablo 2). Kullanılan toplam 8 çeşit AGD, koruyucu madde olarak ortalama %0.05±0.015 (%0.02-%0.075) oranında BAK içermekte idi. Toplam 40 göz içinde dorzolamide hidroklorit-timolol maleat içeren preparat en sık kullanılan AGD iken (22/40), 15 gözde tedavi en sık latanoprost içeren 2. bir AGD ile kombine edilmişti.

TARTIŞMA

Stafilokokus epidermidis, *Stafilokokus aureus* ve *Differoid* çomaklar konjonktiva ve kirpik florasında en sık bulunan bakterilerdir.^{3,4} Bu çalışmada da her iki grupta en sık bu bakteriler izole edildi. İzole edilen bakteri türleri ve sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Endoftalmide etken patojenler en sık kişinin kendi konjonktiva ve kirpik florasından kaynaklanmaktadır⁴ ve *koagulaz-negatif Stafilokoklar* en sık izole edilen bakterilerdir.^{5,6} Dantas ve ark. in vitro deneylerde sadece BAK'ün bazı *Stafilokokus aureus* suşları üzerine antibakteriyel etkisi olduğunu göstermişlerdir.⁷ Glokom tedavisinde sıklıkla kullanılan AGD'lerinin içerdikleri BAK nedeniyle göze çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. BAK; uzun ve pozitif yüklü bir ucu

Tablo 1: Gruplara göre izole edilen bakteriler ve izole edilme sıklıkları (%).

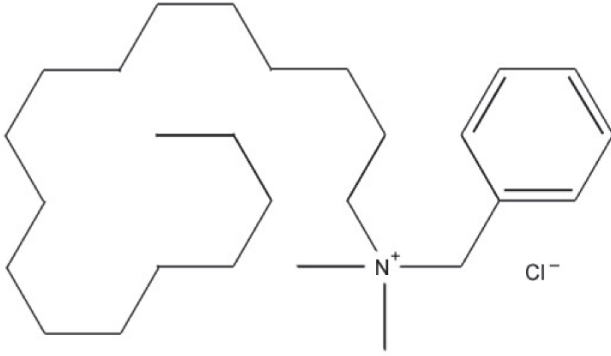
	Konjonktiva				Kirpik			
	Kontrol		İlaçlı		Kontrol		İlaçlı	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Toplam göz sayısı	40	100.0	40	100.0	40	100.0	40	100.0
Steril kalan göz sayısı	24	60.0	27	67.5	0	0	1	2.5
Bakteri üreyen göz sayısı	16	40.0	13	32.5	40	100.0	39	97.5
Toplam üreyen bakteri sayısı	21		16		65		63	
Üreyen bakteri türleri ve dağılımı								
<i>Stafilokokus aureus</i>	4	10.0	3	7.5	12	30.0	12	30.0
<i>Stafilokokus epidermidis</i>	6	15.0	3	7.5	37	92.5	33	82.5
<i>Differoid</i> çomak	9	22.5	10	25.0	13	32.5	16	40.0
<i>Moraksella kataralis</i>	1	2.5	0	0	1	2.5	0	0
Gram (-) çomak	0	0	0	0	1	2.5	1	2.5
Alfa hemolitik streptokok	1	2.5	0	0	1	2.5	1	2.5

#: Toplam göz sayısı (n=40) üzerinden alınmış yüzdendir.

Tablo 2: İzole edilen bakterilerin antibiyotiklere duyarlılık yüzdeleri.

	<u>S.aureus</u>		<u>S.epidermidis</u>		<u>Differoid çomak</u>	
	Kontrol %	İlaç kullanan %	Kontrol %	İlaç kullanan %	Kontrol %	İlaç kullanan %
Va	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Ofx	90.0	100.0	80.0	73.3	80.0	80.0
Cip	90.0	100.0	80.0	73.3	80.0	80.0
Gn	100.0	100.0	93.3	86.6	100.0	90.0
Ak	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	90.0
NN	100.0	100.0	93.3	93.3	100.0	100.0
Cxm	100.0	100.0	93.3	80.0	100.0	100.0
Caz	90.0	100.0	80.0	73.3	100.0	70.0

S=stafilokokus, Va=vankomisin, ofx=ofloksasin, cip=siprofloksasin, gn=gentamisin, ak=amikasin, nn=netilmisin, cxm=sefuroksim, caz=seftazidim.

**Grafik:** Benzalkonyum Klorür (BAK).

olan, kuaterner amonyum bileşikleri olarak da bilinen yüzey aktif bir deterjandır (Grafik). Bu sürfaktan benzeri etkisiyle hücre membranı permeabilitesini bozarak sitoplazmik membranının lizisine ve sonuç olarak da bakterinin ölümüne neden olur.⁸ Yapılan bir çalışmada, daha önce AGD kullanmış trabekülektomi olacak hastalar ile AGD kullanmamış katarakt operasyonu olacak hastalarda konjonktiva kültürleri operasyon öncesi alınmış, en sık izole edilen bakterilerden olan *Differoid çomaklar* kataraktlı grupta glokomlu gözlerle oranla istatistiksel anlamlı olarak daha az oranda izole edilmiştir.⁹ Bu bize, genellikle antibiyotiklere çok duyarlı bakteriler olan *Differoid çomaklar*'ın uzun süre BAK içeren AGD'lara maruziyet sonucu sayısının azaldığını düşündürmektedir. Ancak bizim çalışmamızda üreyen bakteriler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Çalışmamızda, üreyen bakteriler açısından gruplar arasında fark bulunamazken, izole edilen bakterilerin antibiyotiklere hassasiyeti yönünden farklılıklar bulundu ($p>0.05$). İlaç kullanan gruptan izole edilen *Stafilokokus epidermidis* ve *Differoid çomaklar* kontrol grubundan izole edilenlere oranla antibiyotiklere daha dirençli iken *Stafilokokus aureus* bazı antibiyotiklere kontrol grubundan daha duyarlı idi. Ancak genel olarak bakıldığında, ilaç kullanan gruptaki bakteriler kontrol grubuna oranla antibiyotiklere daha dirençli idi. Daha fazla sayıda alı-

nacak örneklerle yapılacak yeni çalışmalarla sonuçların desteklenebileceği ve istatistiksel anlamlı sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak uzun süre BAK içeren AGD kullanımı konjonktiva ve kirpiklerde daha dirençli suşların kolonize olmasına neden olabilir. Bunun bir klinik önemi ise, bu hastalarda gerçekleştirilecek trabekülektomi operasyonlarından sonra gelişebilecek blebit ve endoftamilerin, flora değişikliği nedeniyle daha dirençli suşlarla meydana gelebileceğidir. Bu nedenle BAK konsantrasyonunda değişiklik yapılabileceği veya flora değişikliğine neden olmayacak yeni koruyucu maddeler içeren AGD'lar için çalışmalar yapılabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Turacli E, Budak K, Kaur A et al.: The effects of long-term topical glaucoma medication on conjunctival impression cytology. *Int Ophthalmol.* 1997;21:27-33.
2. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R.: Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea.* 2004;23:490-496.
3. Herde J, Tost M, Wilhelms D et al.: Perioperative conjunctival flora. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1996;209:13-20.
4. Mino de Kaspar H, Koss MJ, He L et al.: Antibiotic susceptibility of preoperative normal conjunctival bacteria. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:730-733.
5. Benz MS, Scott IU, Flynn HW Jr et al.: Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: a 6-year review of culture-proven cases. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:38-42.
6. Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA et al.: Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:1-17.
7. Dantas PE, Uesugui E, Nishiwaki-Dantas MC et al.: Antibacterial activity of anesthetic solutions and preservatives: an in vitro comparative study. *Cornea.* 2000;19:353-354.
8. Graf P.: Benzalkonium chloride as a preservative in nasal solutions: re-examining the data. *Respir Med.* 2001;95:728-733.
9. Kaspar HM, Kreidl KO, Singh K et al.: Comparison of preoperative conjunctival bacterial flora in patients undergoing glaucoma or cataract surgery. *J Glaucoma.* 2004;13:507-509.