

# Glokom Hastalarında Sıklıkla Görülen Streptokok Endoftalmilerine, Kirpik ve Konjonktiva Florası Değişimi mi Neden Olmaktadır?

## *Do the Alterations in Eyelid and Conjunctival Flora Lead to Streptococcal Endophthalmitis in Glaucoma Patients?*

İlker Eser, Melike Beşkoç\*, Havva Erdoğan\*\*, Yaşar Nakipoğlu\*, Hakan Eren\*\*, Derya Aydın\*, Ömer F. Yılmaz\*\*

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

\*\*Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Glokom hastalarının kirpik ve konjonktiva florasını normal bireylerle karşılaştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Her bir grupta 33 göz olmak üzere 83 hastanın 132 gözü çalışmaya dahil edildi. Grup 1; trabekülektomi uygulanmış ve ameliyat sonrası anti-glokomatöz damlalara (AGD) ihtiyaç duyulmayan, Grup 2; trabekülektomi sonrası AGD kullanmaya devam eden, Grup 3; trabekülektomi uygulanmamış fakat AGD kullanan gözlerden, Grup 4 ise sağlıklı gözleri içeren kontrol grubundan oluşturuldu. Bütün AGD'lar koruyucu olarak benzalkonyum klorid (BAK) içermektedir.

**Sonuçlar:** Alınan kirpik kültürlerinde; AGD kullanan gruplar ve kontrol grubu arasında izole edilen koagülaz negatif stafilocokların sayısı bakımından anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,03$ ). Alınan konjonktiva kültürlerinde ise; grup 1, 2 ve 3'de Streptococcus türleri ve Haemophilus türleri izolasyon oranlarının yüzdeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi, sırasıyla ( $p=0,87$  ve  $p=0,29$ ).

**Tartışma:** Trabekülektomi ile birlikte uzun süreli AGD kullanımı veya tek başına uzun süreli AGD kullanımı konjonktiva ve kirpik florasında bulunan koagülaz negatif stafilocokların sayısını azaltırken, Streptococcus türü ve Hemophilus türü bakterilerin sayısını da arttırmaktadır. Geç başlangıçlı bleble ilişkili endoftalmilerde Streptococcus türleri en yaygın bakteriler olduğundan, kötü prognozlu endoftalmilerin azaltılmasında, kirpik ve konjonktivadan belli aralıklarla kültür alınarak bu bakterilerin eradike edilmesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. (*TOD Dergisi 2010; 40: 4-7*)

**Anahtar Kelimeler:** Benzalkonyum klorid, endoftalmi, glokom, streptokok, trabekülektomi

### Summary

**Purpose:** To compare the eyelid and conjunctival flora of glaucoma patients with normal subjects.

**Material and Method:** One hundred and thirty-two eyes of 83 patients were assigned to 4 groups, consisting of 33 eyes each. Group 1 consisted of eyes which underwent trabeculectomy without need for postoperative antiglaucoma drops (AGD), group 2 consisted of eyes which needed to use AGD following the trabeculectomy, group 3 consisted of eyes which did not undergo trabeculectomy but used AGD, and group 4, the control group, consisted of healthy eyes. All AGD contained benzalkonium chloride (BAC) as a preservative.

**Results:** A statistically significant difference was found between the group using AGD and the control group, regarding the number of coagulase-negative staphylococci isolated from eyelid specimens ( $p=0,03$ ). Although the isolation rates of Streptococcus spp. and Haemophilus spp. were higher in groups 1, 2 and 3 than in the control group for the conjunctival specimens, the difference was not statistically significant ( $p=0,87$ ,  $p=0,29$ , respectively).

**Discussion:** Trabeculectomy together with long-term use of AGD, or long-term use of AGD with BAC itself, seemed to decrease the number of coagulase-negative Staphylococci and to increase the number of Streptococcus spp. and Haemophilus spp. in the eyelid and conjunctival flora of the control group. As Streptococcus spp. predominate in cases of delayed-onset bleb-associated endophthalmitis, by taking eyelid and conjunctiva specimens for culture at certain intervals, their eradication might be achieved and therefore, the potentially devastating endophthalmitis might be prevented. (*TOD Journal 2010; 40: 4-7*)

**Key Words:** Benzalkonium chloride, endophthalmitis, glaucoma, Streptococcus, trabeculectomy

## Giriş

Trabekülektomi sonrası gelişen endoftalmi erken ve geç başlangıçlı olmak üzere başlıca ikiye ayrılabilir. Erken başlangıçlı endoftalmi ilk 6 hafta içinde görülen endoftalmi olarak değerlendirilir ve genellikle etken mikroorganizma *Staphylococcus epidermidis* iken (1), geç başlangıçlı endoftalmi ifadesi 6 hafta sonra gelişen endoftalmiler için kullanılır ve sıklıkla karşılaşılan etken patojenler *Streptococcus türleri* ve *Haemophilus influenzae*'dir (2).

Trabekülektomi ile oluşturulan konjonktiva blebleri ile ilişkili geç başlangıçlı endoftalmiler çok kötü prognozlu olabilmektedir (3) ve bu olgularda *Streptococcus türleri* en sık izole edilen bakterilerdir (4-8). Ancak daha önceki çalışmalar göstermiştir ki ameliyat sonrası erken dönemde gelişen endoftalmiler en sık olarak hastanın konjonktiva veya kirpik florası olan *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* ve *Corynebacterium türlerinden* kaynaklanmaktadır (9,10).

Bu çalışmada uzun süreli anti-glokomatöz damla (AGD) kullanan ve trabekülektomi geçirmiş kişilerde streptokokların konjonktiva ve kirpik florasında ne sıklıkta bulunduğu ve bu bakterinin geç başlangıçlı bleble ilişkili endoftalmilerde niçin en sık izole edilen patojen olduğu sorusuna yanıt araştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Kasım-Aralık 2006 tarihleri arasında 83 hastanın (43 erkek, 40 kadın) 132 gözünden bakteri kültürü için sürüntü alındı. Her birinde 33 göz bulunan 4 grup oluşturuldu. 1. grupta trabekülektomi olmuş ve ameliyat sonrasında AGD kullanımına ihtiyaç duyulmayan hastalar, 2. grupta trabekülektomi sonrası ilaç kullanmaya devam eden hastalar, 3. grupta trabekülektomi geçirmemiş, sadece AGD kullanan hastalar ve 4. grupta kontrol grubu olarak glokom hikayesi olmayan sağlıklı bireyler yer aldı. En az 6 aydır AGD kullanan bireyler ve son 6 ay içerisinde trabekülektomi olan bireyler çalışmaya dahil edildi. Yaşı 18'den daha küçük olanlar veya AGD dışında başka damla kullanan bireyler çalışmadan çıkarıldı. Grup 1 ve 2'deki bireylere üst kadrandan forniks tabanlı trabekülektomi yapılmıştı. Çalışma öncesi hastalardan imzalı onama formu alındı.

Örnekler, serum fizyolojik ile ıslatılan dakron eküviyon yardımı ile alt konjonktiva ve kirpikten alındı. Kanlı agar ve çikolatamsı agara ekilerek 37°C'de 48 saat bekletildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ortalama konsantrasyonu %0,05 (%0,02-%0,075) olan benzalkonyum klorid (BAK) içeren AGD kullanıyordu. Konjonktival flora mevsimlere göre de değişim gösterebildiğinden (11) mev-

simsel ve ısı değişimlerinin konjonktiva florası üzerine etkisinden kaçınmak için kültür alım işlemi 2 hafta içerisinde tamamlandı. Bakterilerin tanımlanması standart mikrobiyolojik testlerle yapıldı.

Kültür sonuçları cinsiyet, eşlik eden diyabetes mellitus varlığı ile de ilişkilendirildi. Toplamda diyabetes mellitusu olan 15 hastanın 22 gözü çalışmaya dahil edilirken, gruplara göre gözlerin sayısal dağılımı grup 1,2,3 ve kontrol grubunda sırası ile; 5,7,4,6 idi.

Dorzolamid hidroklorid-timolol maleat kombinasyonu en sık kullanılan AGD idi. Ortalama kullanım süresi, grup 2 için 31,5±23,5 ay (6-84 ay), grup 3 için 35,5±19,6 aydı (5-84 ay). İkinci grupta 18 (%55) hastada, 3. grupta 11 (%33) hastada ikinci bir AGD tedaviye eklendi. Latanaprost en sık kullanılan ikinci AGD idi.

Verilerin analizinde SPSS versiyon 11.5 kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma biçiminde ifade edildi. Kategorik değişkenler % olarak gösterildi. Gruplar arasındaki yaş farklılığı için tek yönlü Anova testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare Testi, kategorik değişkenlerde görülme sıklığı 5'in altında olan durumlarda Fisher Exact Ki kare Testi uygulanmıştır.  $p<0,05$  olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Sonuçlar

Gruplar arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi, tek yönlü ANOVA,  $p=0,12$ . Konjonktivadan elde edilen sürüntülerde tüm gruplarda en sık Difteroid çomaklar izole edildi (Tablo 1). *Streptococcus türleri* ve *Haemophilus türleri* 1,2 ve 3. grupta kontrol grubuna göre daha yüksek oranda izole edildi, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi, sırasıyla ( $p=0,87$ ) ve ( $p=0,29$ ).

AGD kullanan gruplarda izole edilen koagülaz-negatif stafilokok yüzdesi kontrol grubuna göre daha düşük idi, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,26$ ).

Konjonktiva kültürlerinin 13'ünde (%9,8) ve kirpikten alınan kültürlerin 76'sında (%57,6) birden fazla bakteri üredi (en fazla 3 bakteri). Tablo 1'deki konjonktiva kültürleri için, AGD kullanan grup 2 ve 3 ile kontrol grubu olan grup 4 arasında steril kalan (Ki-kareTesti,  $p=0,27$ ) ve *Streptococcus türü* bakteri üreyen kültürler bakımından (Fisher Exact Test,  $p=0,66$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kirpiklerden alınan kültürlerde en sık koagülaz-negatif stafilokok üredi (Tablo 2). Tablo 2'de kirpik kültürleri için, AGD kullanan grup 2 ve 3 ile kontrol grubu olan grup 4 arasında steril kalan kültürler (Fisher Exact Test,  $p=0,17$ ) ve *Streptococcus türü* üreyen kültürler bakımından (Fisher Exact Test,  $p=0,41$ ) istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmazken, izole edilen koagülaz negatif stafilokokların sayısı grup 2 ve 3'e oranla kontrol grubunda çok daha

yüksek bulundu (Ki-kare,  $p=0,03$ ). İzole edilen Streptococcus türleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermese de ( $p=0,87$ ), BAK içeren AGD kullanmış grup 2 ve 3'de hiç kullanmayan grup 4'e göre daha fazla sayıda idi. Hemophilus türü bakteri grup 1 ve 2'de üremesine rağmen kontrol grubunda üreme tespit edilmemiştir ( $p=0,76$ ).

İzole edilen diğer bakteriler Staphylococcus aureus, Gram negatif çomaklar, alfa-hemolitik streptokok, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus saprophyticus, Haemophilus parainfluenzae idi. Üreyen bakterilerin cinsiyet dağılımında; konjonktiva kültürlerinde 4 erkek ve 2 kadında, kirpik kültürlerinde ise 4 erkek ve 3 kadında

streptokok üredi. Diyabetes mellitus tespit edilen toplam 13 hastanın ancak 3 (3/26) gözünde (Grup 1 ve 2'de yer alan) streptokok üremesi tespit edildiğinden diyabetes mellitus pozitifliği önemli bir faktör olarak bulunmadı.

## Tartışma

Kirpik ve konjonktiva florasında en sık koagülaz-negatif stafilokok, Staphylococcus aureus ve Corynebacterium türleri izole edilmektedir (9,10) ve bu flora ameliyat sonrası görülen endoftalminin en önemli kaynağıdır (10). Koagülaz-negatif stafilokok da ameliyat sonrası görülen endoftalmilerde en sık sorumlu tutulan bakteridir (12,13).

**Tablo 1.** Gruplara göre konjonktiva kültür sonuçları. Anti-glokomatöz damla kullanan gruplar birleştirildiğinde (Grup 2+3) kontrol grubu ile arasında steril kalan kültürler ve izole edilen bakteriler (özellikle Streptococcus türleri, koagülaz negatif stafilokok ve Haemophilus türü) bakımından önemli farklılıklar saptandı

	Grup 1 Trab (+) AGD (-)		Grup 2 Trab (+) AGD (+)		Grup 3 Trab (-) AGD (+)		Grup 2+3 Trab (-)/ Trab (+) AGD (+)		Grup 4 kontrol	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Steril	21	64	21	64	22	67	43	65	17	52
Streptococcus türleri	1	3	2	6	2	6	4	6	1	3
Haemophilus türleri	1	3	2	6	0	0	2	3	0	0
Koagülaz negatif stafilokok	5	15	3	9	2	6	5	8	7	21
Staphylococcus aureus	2	6	2	6	4	12	6	9	3	9
Difteroid çomak	8	24	7	21	5	15	12	18	8	24
Moraxella catarrhalis	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
Gram negatif çomak	1	3	1	3	0	0	1	2	0	0
Toplam göz sayısı	33	100	33	100	33	100	66	100	33	100
İzole edilen toplam bakteri sayısı	18		17		13		30		20	

n=sayı, Trab=trabekülektomi, AGD=anti-glokomatöz damla

**Tablo 2.** Gruplara göre kirpik kültür sonuçları. Anti-glokomatöz damla kullanan gruplar birleştirildiğinde (Grup 2+3) kontrol grubu ile arasında steril kalan kültürler ve izole edilen bakteriler (özellikle Streptococcus türleri, koagülaz negatif Stafilokok ve Hemophilus türü) bakımından önemli farklılıklar saptandı

	Grup 1 Trab (+) AGD (-)		Grup 2 Trab (+) AGD (+)		Grup 3 Trab (-) AGD (+)		Grup 2+3 Trab (-)/ Trab (+) AGD (+)		Grup 4 kontrol	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Steril	1	3	3	9	3	9	6	9	0	0
Streptococcus türleri	0	0	2	6	4	12	6	9	1	3
Hemophilus türleri	2	6	1	3	0	0	1	2	0	0
Koagülaz negatif stafilokok	26	79	21	64	25	76	46	70	30	91*
Staphylococcus aureus	13	39	13	39	13	39	26	39	9	27
Difteroid çomak	18	55	14	42	10	30	24	36	10	30
Moraxella catarrhalis	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
Gram negatif çomak	4	12	1	3	0	0	1	2	1	3
Toplam göz sayısı	33	100	33	100	33	100	66	100	33	100
İzole edilen toplam bakteri sayısı	63		52		52		104		52	

Trab=trabekülektomi, AGD=anti-glokomatöz damla, \* = Grup2+3 ile kontrol grubu arasında izole edilen koagülaz negatif Stafilokok bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark,  $p=0,03$

Ancak ameliyat sonrası erken dönemdeki bakteri spektrumunun aksine, geç başlangıçlı bleble ilişkili endoftalmilerde streptokoklar en sık izole edilenlerdir (4-8).

Genel olarak bakıldığında grup 1, 2 ve 3'te izole edilen streptokoklar kontrol grubuna göre daha yüksek orandıydı. Cinsiyet ve diyabetes mellitus varlığı üreme sayısının azlığı nedeni ile önemli bir faktör olarak bulunmadı.

Birçok göz damlası içerisinde yer alan, bir çeşit deterjan veya katyonik koruyucu olarak da adlandırılabilen BAK, bir amonyum bileşimidir ve güçlü bir yüzey aktif ajandır. Sürfaktan etkisine sahip olan deterjanlar hücre membran geçirgenliğini değiştirerek bakterilerin ölümüne yol açan sitoplazmik membranların lizisine yol açarlar (14). Dantas ve ark. (15) BAK'ün *Staphylococcus aureus* üzerine antibakteriyel etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Bu değişim BAK'e dirençli bakterilerin endoftalmi etkeni olarak karşımıza çıkmasına yol açabilir. Çalışmamızda, AGD kullanan gruplarla, kullanmayan kontrol grubundan alınan kirpik kültürlerinden elde edilen koagülaz-negatif staflokok sayısı istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p=0,03$ ), konjonktivalardan alınan kültürler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değere oldukça yakın idi ( $p=0,09$ ). Bu sonuçlar, geç başlangıçlı bleble ilişkili endoftalmilerin flora değişimine bağlı olarak *Streptococcus* türü daha dirençli bakteriler ile gelişebileceğini düşündürmektedir. Eser ve ark. yaptıkları çalışmada glokom ile ilişkisi olmayan kontrol grubu ile AGD kullanan grup arasında konjonktiva ve kirpik floralarında üreyen bakterileri ve bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığını karşılaştırmışlardır. Üreyen *Streptococcus* türü bakteriler açısından fark saptanmamasına rağmen AGD içerisindeki BAK ile ilişkili olarak AGD kullanan grupta antibiyotiklere daha dirençli ve patojen suşların olabileceği vurgulanmıştır (16).

Özellikle *Haemophilus* ve *Streptococcus* türlerinin enkapsülasyon yeteneklerinin olması, bu mikroorganizmaların ek bir antifagositik özelliğe sahip olduklarını düşündürülebilir. Bu enkapsülasyon ve kolonizasyon sayesinde trabekülektomi sonrasında bleb kenarlarında bu bakterilerin sayısı artabilir ve geç-başlangıçlı bleble ilişkili endoftalmilerin esas sorumlusu haline gelebilirler (17).

Literatürde trabekülektomi olanlar ve AGD kullananlar şeklinde gruplandırılan, konjonktiva ve kirpik floralarının incelendiği bir yayın bulunmamaktadır. Bu durum bizi bu çalışmayı yapmaya yöneltmiştir. Çalışmamıza göre uzun süreli AGD kullanımı ve/veya trabekülektomi, konjonktiva ve kirpik florasında değişime neden olmaktadır. Bu değişim sonucunda daha patojen bakteriler florada hakim hale gelebilmektedir. Bu yüzden, trabekülektomi geçirmiş kişilerden, özellikle de ameliyat sonrası AGD kullanmaya devam edenlerden, belirli aralıklarla konjonktiva ve kirpik kültürü alınması ve *Streptococcus* türü bakteriler izole edildiğinde antibiyogram sonuçlarına uygun antibiyotik ile bu bakterinin eradike edilmesi uygun olacaktır. Bu sayede, gelişmesi muhtemel kötü prognozlu bleble ilişkili endoftalmi riskinin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Puliafito CA, Baker AS, Haaf J, Foster CS. Infectious endophthalmitis. Review of 36 cases. *Ophthalmology*. 1982;89:921-8. (Abstract)
2. Mandelbaum S, Forster RK, Gelender H, Culbertson W. Late onset endophthalmitis associated with filtering blebs. *Ophthalmology*. 1985;92:964-72. (Abstract)
3. Eser İ, Eren H, Bayraktar Ş, Bayraktar Z, Kapran Z, Yılmaz ÖF. Trabekülektomi Sonrası Streptokoklara Bağlı Gelişen Dört Geç Endoftalmi Olgusu. *Glokom-Katarakt*. 2006; 3:221-3. (Abstract) / (PDF)
4. Seal D, Pleyer U, editors. Endophthalmitis including prevention and trauma, Ocular infection. USA: Informa Healthcare Inc. 2007;239-69.
5. Kangas TA, Greenfield DS, Flynn HW Jr, Parrish RK 2nd, Palmberg P. Delayed-onset endophthalmitis associated with conjunctival filtering blebs. *Ophthalmology*. 1997;104:746-52. (Abstract)
6. Busbee BG, Recchia FM, Kaiser R, Nagra P, Rosenblatt B, Pearlman RB. Bleb-associated endophthalmitis: clinical characteristics and visual outcomes. *Ophthalmology*. 2004;111:1495-503. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
7. Beck AD, Grossniklaus HE, Hubbard B, Saperstein D, Hauptert CL, Margo CE. Pathologic findings in late endophthalmitis after glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*. 2000;107:2111-4. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
8. Song A, Scott IU, Flynn HW Jr, Budenz DL. Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. *Ophthalmology*. 2002;109:985-91. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
9. Herde J, Tost M, Wilhelms D, Hohne C, Thiele T. Perioperative conjunctival flora. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1996;209:13-20. (Abstract) / (Full Text)
10. Mino de Kaspar H, Koss MJ, He L, Blumenkranz MS, Ta CN. Antibiotic susceptibility of preoperative normal conjunctival bacteria. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:730-3. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
11. Rubio EF. Climatic influence on conjunctival bacteria of patients undergoing cataract surgery. *Eye*. 2004;18:778-84. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
12. Benz MS, Scott IU, Flynn HW Jr, Unonius N, Miller D. Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: a 6-year review of culture-proven cases. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:38-42. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
13. Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol*. 1996;122:1-17. (Abstract)
14. Cha SH, Lee JS, Oum BS, Kim CD. Corneal epithelial cellular dysfunction from benzalkonium chloride (BAC) in vitro. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:180-4. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
15. Dantas PE, Uesugui E, Nishiwaki-Dantas MC, Mimica LJ. Antibacterial activity of anesthetic solutions and preservatives: an in vitro comparative study. *Cornea*. 2000;19:353-4. (Abstract)
16. Eser İ, Nakipoğlu Y, Beşkoç M, Aydın D. Uzun Süreli Antiglomatöz Damla Kullanımının Konjonktiva ve Kirpik Florası Üzerine Etkisi. *Glokom-Katarakt*. 2007;4:251-3. (Abstract) / (PDF)
17. Cerquetti M, Ciofi degli Atti ML, Renna G, Tozzi AE, Garlaschi ML, Mastrantonio P. Characterization of non-type B *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with invasive disease. The HI Study Group. *J Clin Microbiol*. 2000;38:4649-52. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)