

Prezervan İçermeyen Beta Blokerlerin Bakteriyel Kontaminasyonu: Ön Çalışma♦

Cengiz Akarsu (*), Sedat Kaygusuz (**), Pelin Taner (*), Serdar Dervişoğulları (***), Dilek Kılıç (**)

ÖZET

Amaç: Timolol maleat'ın prezervan içeren (Timoptic %0.5) ve içermeyen (Timo-COMOD %0.5) preparatlarının bakteriyel kontaminasyon risklerini karşılaştırmak.

Yöntem: Kliniğimizde glokom nedeni ile ilaç başlanması planlanan 32 hasta rasgele iki gruba ayrıldı. Grup 1'de yer alan 16 hastaya prezervan (Benzalkonium klorür) içeren timolol preparatı (Timoptic %0.5), Grup 2'de yer alan 16 hastaya ise prezervan içermeyen timolol preparatı (Timo-COMOD %0.5) önerildi. En az 15 gün ilaç kullanımı sonrasında hastaların konjonktivalarından ve damlalarından standart mikrobiyolojik tekniklerle bakteriyolojik örnekler alındı. Sonuçlar, Student t testi ve ki-kare kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup yaş ve cins açısından benzerdi ($P=0.6$, $P=0.5$, sırasıyla). Grup 1'de yer alan 16 hastanın konjonktiva kültürlerinin sadece 3'ünde koagülaz negatif stafilokok'un ürediği, damlalıkların uç ve içeriklerinden alınan diğer kültürlerde ise üreme olmadığı gözlemlendi. Grup 2'de yer alan 16 hastanın konjonktiva kültürlerinin 2'sinde koagülaz negatif stafilokok'un ürediği, damlalıklardan alınan örneklerde ise üreme olmadığı saptandı. Her iki grup arasında damlaların bakteri ile kontaminasyonu açısından fark saptanmadı ($P=1.0$).

Sonuç: Timolol maleat'ın prezervan içermeyen preparatının 15 günden uzun kullanımda bakteri ile kontaminasyon riski prezervan içeren preparatlardan farklı değildir. Glokom tedavisinde prezervan içermeyen preparatların kullanımının daha uygun olacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Beta bloker, Prezervan, Bakteriyel kontaminasyon

SUMMARY

Bacterial Contamination of the Preservative-Free Beta Blockers: Preliminary Report

Purpose: To compare, in clinical use, the microbiological contamination of two different preparations of timolol with (Timoptic %0.5) and without preservative (Timo-COMOD %0.5).

Methods: Thirty two primary open angle glaucoma patients who are thought to be put antiglaucomatous medication, were divided into 2 groups randomly. Sixteen patients in the group 1, were prescribed preserved (benzalkonium chloride) timolol preparation (Timoptic %0.5).

(*) Yrd. Doç. Dr.. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırıkkale

(**) Yrd. Doç. Dr., Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırıkkale

(***) Araş. Gör. Dr., Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırıkkale

♦ TOD XXXVI. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Whereas, 16 patients in the group 2 were prescribed preservative-free timolol preparation (Timo-COMOD %0.5). Bacteriologic samples from conjunctiva, tips and contents of the drops were gathered using standard microbiologic techniques after 15 days of the therapy. Results were compared using Student's t test and chi-square test.

Results: The groups were similar regarding age and sex ($P=0.6$, $P=0.5$, respectively). Microbiologic contamination with coagulase negative staphylococcus was observed in the conjunctiva of 3 patients in the Group 1 and 2 patients in the Group 2. The tips and the contents of the all drops were free from microbial contamination. There were no differences between groups ($P=1.0$)

Conclusions: This study in limited patients suggests that preservative-free preparation of timolol are similar bacterial contamination risk to that of preserved preparation. It seems to be suitable to prescribe preservative-free preparations.

Key Words: Beta blockers, Preservatives, Microbiological contamination

GİRİŞ

Glokom tedavisinde amaç, görme alanı hasarlarını önlemek veya en azından bu hasarı yavaşlatmaktır. Topikal olarak uygulanan ilaçlar glokom tedavisinde ilk seçenektir. Bu nedenle glokom hastalarının, uzun yıllar bazen de hayat boyu topikal ilaç kullanması gerekmektedir.

Glokom tedavisinde başarının artması için hastanın ilaç kullanma uyumunun artması, ilaç yan etkileri ile alerji ihtimalinin azalması ve kullanım sırasında ilacın steril kalması sağlanmalıdır. Günümüz teknolojik şartlarında ilacın steril olarak hazırlanması sorun teşkil etmemektedir. Ancak, açılan göz damlalarının içeriğinin steril kalabilmesi için prezervan (koruyucu) maddelere ihtiyaç duyulmaktadır (1). Prezervan olarak kullanılan ajanlar etken madde ile uyumlu olmasının yanında geniş etki spektrumuna da sahip olmalıdır. Bu şartları sağlayan ve hasta tarafında iyi tolere edilen ideal prezervan henüz bulunmamıştır. Ek olarak, göz damlaları, içerdikleri prezervanlar dolayısıyla oküler yüzeyde (2-9) ve daha derin tabakalarda (10) olumsuz değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler, hastalarda yarattıkları memnuniyetsizlik yanında filtrasyon cerrahisinin başarısını da azaltmaktadır (11-14).

Bu bulgular, prezervan içermeyen damlalar ile hasta uyumunun, ilaç kullanım rahatlığının ve glokomun prognozunun daha iyi olduğunu göstermektedir. Bununla beraber, prezervan içermeyen damlaların kullanım sırasında steril kalabilmesi standart damlalık formları ile mümkün değildir. Bu nedenle prezervan içermeyen damlaların çoklu dozları yeni damlalık formları ile kullanıma sunulmuştur. Bu çalışmada, prezervan içeren ve standart damlalık ile kullanılan timolol preparatı ile prezervan içermeyen ve COMOD sistemi ile kullanılan timolol preparatını uzun dönem kullanımda mikrobiyolojik kontaminasyon riski yönünden karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Aralık 2001-Mayıs 2002 döneminde timolol başlanması planlanan ve ilaç kullanmasına engel sistemik rahatsızlığı olmayan 32 primer açık açılı glokom hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları 34 ile 78 yıl arasında (ortalama 54.5 ± 11.3 yıl) değişmekteydi. Sistemik, göz ve çevre dokuda akut enfeksiyonu olan olgular, herpetik keratitli olgular, oküler yüzey bozukluğu olan olgular, timolol dışında göz damlası kullanan veya sistemik antibiyotik kullanan olgular, hamileler, laktasyonda olan anneler, diabetes mellituslu olgular, kalp yetmezliği veya aritmisi olan olgular çalışmaya alınmadı. Tüm olgular, görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü, ön segment ve fundus muayenesini içeren detaylı göz muayenesini takiben rasgele iki gruba ayrıldı: Grup 1 de yer alan 16 hastaya prezervan (Benzalkonium Klorid) içeren timolol maleatlı damla (Timoptic %0.50, Merck Sharp & Dohme), Grup 2 de yer alan 16 olguya ise prezervan içermeyen timolol maleatlı damla (Timo-COMOD %0.50, Ursapharma) reçete edildi. Damlaların günde iki kez bir damla şeklinde kullanılması ve damlaların oda ısısında kapakları kapalı olarak muhafaza edilmesi önerildi.

En az 15 gün ilaç kullanımı sonrasında hastaların konjonktivalarından ve damlalardan standart mikrobiyolojik teknikler kullanılarak bakteriyolojik örnekler alındı. Damla içeriğinde veya damlatma sırasında olabilecek kontaminasyonları saptamak için damla besi yerine damlatıldı ve steril spatula ile besi yerine yayıldı. Aynı besi yerinin diğer yarısına ise damlalıkların uç kısımları değiştirilip burada 360 derece döndürülerek kültürleri alındı. Ekimler kanlı, çikolata ve EMB (Eosin methylen blue) agara yapıldı. Besi yerleri 37 derecede 24, 48 ve 72 saat sonra mikrobik üreme açısından değerlendirildi. Ekim alanı içerisinde bir koloni ve daha fazla üreme anlamlı olarak kabul edildi.

Tüm olgular çalışmayı tamamladı. Gruplar yaş, cinsiyet, konjonktiva ve damlalardan alınan kültür sonuçları açısından Student's t testi ve Fisher's exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin 0.05 den küçük saptanması anlamlı olarak kabul edildi.

Grup 1 de 5 erkek ve 11 kadın, Grup 2 de ise 8 erkek ve 8 kadın yer almaktaydı. Grupların yaş ortalaması sırasıyla 53.3 ± 8.7 yıl ve 55.6 ± 13.6 yıl olarak saptandı. Her iki grup yaş ($P=0.6$, t-testi) ve cins ($P=0.5$, Fisher's Exact test) açısından benzerdi.

BULGULAR

Grup 1 'de yer alan 16 hastanın konjonktiva kültürlerinin sadece 3'ünde koagülaz negatif stafilokokus üreten damlalıkların uç ve içeriklerinden alınan kültürlerde üreme olmadığı gözlemlendi. Grup 2'de yer alan 16 hastanın konjonktiva kültürlerinin 2 sinde koagülaz negatif stafilokokus ürettiği, damlalıklardan alınan örneklerde ise üreme olmadığı gözlemlendi. Hiçbir olguda mukopürülan sekresyon gözlenmedi. Her iki grup arasında damlaların bakteri ile kontaminasyonu açısından fark saptanmadı ($P=1.0$, Fisher's Exact test).

TARTIŞMA

Göz hastalıklarının tedavisinde kullanılan damlalar yüksek kalitede olmalıdır. Korneanın avasküler yapısı, patojen mikroorganizmalara karşı düşük rezistansı ve sınırlı yara iyileşme cevabı topikal kullanılacak damlaların sterilitesinin önemini arttırmaktadır. Günümüzde göz damlalarının steril olarak hazırlanması teknik açıdan zor olmamakla beraber kullanımı sırasında damlanın steril kalmasını sağlamak daha büyük sorun oluşturmaktadır (15). Bu amaçla standart damlalık formlarında prezervanlar kullanılmaktadır. Kullanım sırasında temas veya hava akımı ile kontamine olan mikroorganizmalar prezervanlar aracılığı ile ortadan kaldırılmaktadır. Bu sırada da prezervanın etkinliği azalmaktadır. Bu nedenle, 4-6 hafta sonra damlanın steril olması şüpheli hale gelmektedir.

Prezervanların hızlı ve etkili şekilde dezenfeksiyon yapabilmelerinin yanında morfolojik ve fizyolojik olarak da toleranslarının iyi olması gerekmektedir. Günümüzde bütün özellikleri bünyesinde saklayan ideal prezervan madde yoktur. Prezervanlar aktif maddeler oldukları için uzun dönem kullanımlarında immunopatolojik oküler yüzey değişikliklerine neden olmaktadır (2-10). Göz damlalarında prezervan olarak sıklıkla deterjan özellikleri olan bir kuarterner amonyum bileşiği, *Benzalkonium Klorid* (BAK), kullanılmaktadır. Çalışmamızda da prezervan olarak BAK içeren timolol preparatı

kullanılmıştır. BAK gözyaşı müsin tabakasına zarar vererek kornea üzerinde kuru alanların oluşmasına neden olmakta, epitel hücreleri arasındaki bağlantıları azaltmakta, epitel başta olmak üzere yüzeysel ve derin oküler tabakalarda inflamatuvar reaksiyonlar oluşturmaktadır (11,16-19). Ayrıca, erken postoperatif dönemde, psödo-fakik olgularda, kan aköz bariyerinin bozulması nedeniyle kistoid makula ödeme de yol açabilmektedir (20).

Bu değişiklikler, hastanın memnuniyetsizliğine ve özellikle glokom söz konusu olduğunda filtrasyon cerrahisinin başarısının azalmasına neden olabilmektedir (11-14). Bu nedenle prezervan içermeyen damlaların kullanımını gündeme gelmiştir (21,22). Günümüzde prezervan içermeyen ilaçlar genellikle tek kullanımlık, kullan-at, formlarda bulunmaktadır. Bu formlar prezervanlardan arındırılmış olmalarına rağmen bazı dezavantajlara sahiptir. Bunlar arasında, damlatılan dozun standardize edilememesi, paketlenme sırasında fazla miktarda plastiğin kullanılması, damlanın uç kısmının keskin olması ve yüksek maliyet sayılabilir.

COMOD (*continuous mondose*) (23) sistemi prezervan içermeyen göz damlalarının çoklu doz şişelerinde uzun süre kullanılabilmesine olanak sağlamıştır. COMOD sistemi çift duvarlı rezervuardan oluşur. Sistem, içerdiği iki valf dolayısıyla havasız pompa olarak çalışmakta ve içeriye sıvı geri dönüşü valf sistemleri ile engellenmektedir. Ayrıca, damla içerisinde ara bölmede etken madde ile temasta olan valf ve yay sistemi gümüş ile kaplı olduğu için *oligodinamik* etki ile bu bölgeye girmeyi başaran mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasında önemli görev görmektedir (24).

Çalışmamız, glokom hastalarında klinik kullanımda COMOD sisteminin mikrobiyolojik kontaminasyonunu araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmada, prezervan içermeyen timolol damlanın uç ve içeriğinden yapılan kültürler bakteriyel kontaminasyon açısından prezervan içeren formdan daha yüksek risk taşımadığını göstermiştir. Wiedemann ve Kratz (25) da 4 gün süresince 106 *Pseudomonas aeruginosa/ml* solüsyonuna günde 3 kez batırılan damlaların kontamine olmadığını göstermiştir. Yüksek derecede kontaminasyon durumunda dahi özel sistem dizaynı, gümüşün oligodinamik etkisi dolayısıyla damlanın mikrobik kontaminasyonu önlenmiştir. Bunların sonucunda da damlaların güvenli kullanım süresi 4-6 haftadan 3 aya uzamıştır.

Glokom tedavisinde kullanılan etken maddelerin sistemik dolaşıma katılması istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle, konjonktival kese kapasitesinin üzerindeki miktar nazolakrimal kanal aracılığı ile nazal mukozadan emilecek ve istenmeyen etkilere

neden olacaktır. Hertel ve Pfeiffer (21) COMOD sistem, geleneksel damlalık ve tek kullanımlık damlalıkların ortalama damla hacmi açısından benzer olduğunu ancak, tek dozluk damlalıklar ile uygulanan damla hacminde büyük değişikliklerin olabileceğini bildirmiştir. COMOD sistemin de ise damla hacmi ara bölme dolayısıyla kullanım boyunca standart hale getirilmiştir.

Enfeksiyona karşı göz damlaları steril olmalıdır. Geleneksel olarak prezervan maddelerin eklenmesi ile belirli süre damlaların steril kalması sağlanmıştır. Glom gibi kronik ve uzun dönem ilaç kullanımı gerektiren bir hastalıkta prezervan içermeyen damlalar ile morfolojik ve fizyolojik yüzey değişikliklerini asgariye indirilmekte, duyarlılık reaksiyonlarını engellemekte ve damla hacmi standardize edilmektedir. Ayrıca, standart formların iki katı hacmi (10 ml) ile daha uzun ve ekonomik kullanım avantajını da sağlamaktadır. Sonuç olarak, klinik kullanımda prezervan içermeyen beta-blokerlerin mikrobiyolojik güvenilirliği glomlu olgularda yeterli görülmektedir. Bununla beraber, bu formdaki damlaların mikrobiyolojik kontaminasyon risklerinin uzun dönem kontrollü çalışmalar ile araştırılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. European Pharmacopoeia. 3rd ed., Council of Europe, Strasbourg 1996.
2. Burstein NL: Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980; 25: 15-30.
3. Olson RJ, White GL: Preservatives in ophthalmic topical medications. *Cornea* 1990; 9: 363-364.
4. Brandt JD, Wittysem JR, Katz LJ, Steinmann WN, Spaeth GL: Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long-term topical medication. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 297-301.
5. Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM: Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology* 1992; 99: 1082-1088.
6. Yalvaç IS, Gedikođlu G, Karagöz Y, Akgün U, Nurözler A, Koç F, Kasım R, Duman S: Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 248-256.
7. Turaçlı E, Budak K, Kavur A, Mizrak B, Ekinci C: The effects of long-term topical glaucoma medication on conjunctival impression cytology. *Int Ophthalmol* 1997; 21: 27-33.
8. Artürk N, Öge I, Barıř S, Erkan D, Sullu Y, Koc F: The effects of antiglaucomatous agents on conjunctiva used for various durations. *Int Ophthalmol* 1997; 20: 57-62.
9. Arıcı MK, Arıcı DS, Topalkara A, Güler C: Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28: 113-117.
10. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Bequet F, De Saint Jean M, Bechetoille A: Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs. *Ophthalmology* 1999; 106: 556-563.
11. Sherwood MB, Grierson I, Miller L, Hitchings R: Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989; 96: 327-335.
12. Lavin MJ, Wormald PL, Migdal CS, Hitchings RA: The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1543-1548.
13. Williams DA, Nguyen KD, Shapourfar-Tehrani S, Kitada S, Lee DA: Effects of timolol, betaxolol and levobunolol on human Tenon's fibroblast in tissue culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2233-2241.
14. Broadway D, Grierson I, Hitchings R: Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 590-596.
15. Schein OD, Hibberd PL, Starck T, Baker AS, Kenyon KR: Microbial contamination of in use ocular medications. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 82-85.
16. Wilson WS, Duncan AJ, Jay FL: Effect of benzalchonium chloroide on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 667-669.
17. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA: Adverse effects of topical antiglaucoma medication. The conjunctival profile. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1437-1445.
18. Baudouin C, Garcher C, Haouat N, Bron A, Gastaud P: Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated glaucoma patients. *Ophthalmology* 1994; 101: 454-460.
19. Mietz H, Niesen U, Krieglstein GG: The effect of preservatives and antiglaucomatous medication on the histopathology of conjunctiva. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 561-565.
20. Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihadhi S, Shibuya Y, Maekubo K, Miyake S: Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 387-394.
21. Hertel E, Pfeiffer N: A new multi-dose container without preservative in glaucoma therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38, 4: 556.
22. Pisella PJ, Fillacier K, Elena PP, Debbasch C, Baudouin C: Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic Res* 2000; 32: 3-8.
23. Teping C, Wiedemann B: The COMOD system. A preservative-free multidose container for eyedrops. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994; 205: 210-217.
24. Bicanova M, Thinschmidt G: Oligodynamic action of silver ions on microorganisms. *Pharmazie* 1985; 40: 736.
25. Wiedemann B, Kratz B: Konservierungsmittelfreie Nasalia. *DAZ* 1998; 7: 41-45.