

Akut Bakteriyel Konjonktivit Tedavisinde Topikal Netilmisin Tedavisinin Etkinliği

Betül Tuğcu¹, Seyhan Ördekçi², Çiğdem Tanrıverdi¹, Yalçın Işcan¹

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği¹, Mikrobiyoloji Kliniği², İstanbul

ÖZET

Akut bakteriyel konjonktivit tedavisinde topikal netilmisin tedavisinin etkinliği

Amaç: Akut bakteriyel konjonktivit tedavisinde topikal netilmisin mikrobiyolojik ve klinik etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Akut bakteriyel konjonktiviti olan 51 hastada randomize prospektif çalışma yapıldı. Topikal netilmisin göz damlası günde 4 defa olmak üzere 10 gün uygulandı. Hastalar tanı konduğu gün ile 5. ve 10. gün muayene edildiler. Klinik etkinlik, akut bakteriyel konjonktivit bulgu ve semptomlarının puanı toplanarak hesaplanan kümülatif toplam skoru ile değerlendirildi. Mikrobiyolojik değerlendirme konjonktival sürüntü, kültür ve disk difüzyon metoduyla yapılan sensitivite testi ile yapıldı.

Bulgular: İlaç etkinlik değerlendirmesi, ilk kültürü pozitif olan hastalar ile sınırlandırıldı (n:30). İlk kültürde izolatların %90'ını gram-pozitif bakteriler oluştururken, izolatların %10'unda gram-negatif bakteriler saptanmıştır. Kültürde üreyen tüm izolatlar netilmisine %100 duyarlı idi.

Sonuç: Netilmisin güvenli ve etkili bir antibiyotik olup, akut bakteriyel konjonktivit tedavisinde ilk ilaç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Konjonktivit, netilmisin, kültür antibiogram

ABSTRACT

The efficiency of topical netilmicin in the treatment of acute bacterial conjunctivitis

Objective: To evaluate the microbiological and clinical efficiency of topical netilmicin in the treatment of acute bacterial conjunctivitis.

Material and Method: This randomized, prospective study was performed in 51 patients with acute bacterial conjunctivitis. Topical netilmicin on eyes were applied 4 times a day up to 10 days. Patients were examined at the time of diagnosis and after 5 and 10 days. Clinical efficacy was measured as cumulative sum score of the signs and symptoms of acute bacterial conjunctivitis. Microbiological assessment was made by conjunctival swab, culture and sensitivity test with disc diffusion method.

Results: Drug efficacy assessment was restricted only to patients with positive baseline culture results (n: 30). At baseline culture, gram-positive bacteria accounted for 90% of isolates, whereas gram-negative organisms were recovered in 10% of isolates. All isolates recovered in culture were sensitive to netilmicin (100%).

Conclusion: Netilmicin is a safe and effective antibiotic that can be used as first-line therapy for the treatment of acute bacterial conjunctivitis.

Key words: Conjunctivitis, netilmicin, culture antibiogram

Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4:148-151

GİRİŞ

Konjonktivit ve blefarit çok sık görülen oküler enfeksiyonlar olup enfeksiyonun yayılmasını önlemek için topikal ilaç tedavisi kullanılmaktadır. Birinci jenerasyon aminoglikosidler (gentamisin ve tobramisin) eksternal oküler enfeksiyonların tedavisinde ilk ilaç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2). Fakat bakteri izolatlarının yaklaşık %20-30'unun bu ilaçlara karşı dirençli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3-5). Son zamanlarda geliştirilmiş olan netilmisin; gentamisin ve tobramisine

dirençli bakterilere karşı in vitro aktif olduğu kanıtlanmış yarı sentetik bir aminoglikozid antibiyotiktir (6). Netilmisin oküler enfeksiyonlarda klinik bulgu ve semptomları hızla düzelttiği ve tobramisine göre rezistans oranının daha az olduğu klinik çalışmada da gösterilmiştir (7). Çalışmamızda akut bakteriyel konjonktivit tedavisinde topikal netilmisin mikrobiyolojik ve klinik etkinliği değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Akut bakteriyel konjonktiviti olan 10-70 yaş arası 51 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara 10 gün boyunca günde 4 kez netilmisin %0.3 oftalmik solüsyon (Netira: Sİ-Fl) kullanmaları önerildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; diğer topikal veya sistemik antibiyotiklerle tedavi edilmemiş olan, kontakt lens kullanmayan, aminoglikozidle-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Betül Tuğcu
Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH, Göz Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Telefon / Phone: +90-532-446-0681

Elektronik posta adresi / E-mail address: betultugcu@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 31 Ocak 2008 / January 31, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 10 Mart 2008 / March 10, 2008

Tablo 1: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama kümülatif toplam skorları

	Tedaviye başlamadan önceki	Tedavinin 5. günü	Tedavinin 10. günü
Kümülatif toplam skor	19.3 ± 9.1	7.1 ± 5.3	1.6 ± 1.8

re karşı bilinen ya da şüphelenilen allerji hikayesi olmayan, sistemik antibiyotik, kortikosteroid, immüno-supresif ilaç kullanmayan hastalar olarak belirlendi.

Hastalardan tedavi öncesi, tedavinin 5. ve 10. günlerinde konjonktival sürüntü örnekleri alındı. Konjonktival swab testi; hasta yukarıya doğru bakarken swab, alt konjonktival kesi boyunca lateral kantus ile medial kantus arasında 2 kez gezdirilerek uygulandı. Alınan sürüntü örnekleri Stuart medium içeren transport besiyeri ile hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Kültür örneklerinin toplanması ile laboratuvarında ekim yapılması arasında geçen sürenin 4 saati aşmamasına dikkat edildi. Örnekler %5 koyun kanlı agar ve çikolatalı agar besiyerlerine ekildi ve kültür sonucunda üreyen bakterilere antibiyotik duyarlılık testi yapıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile NCCLS (NSLI) önerileri doğrultusunda yapılmıştır. Üreyen bakteriler stafilocoklar, streptokoklar ve gram negatif çomaklar olarak gruplanarak farklı antibiyotik gruplarına duyarlılıkları test edilmiştir. Her üç grupta da netilmisin mevcut idi.

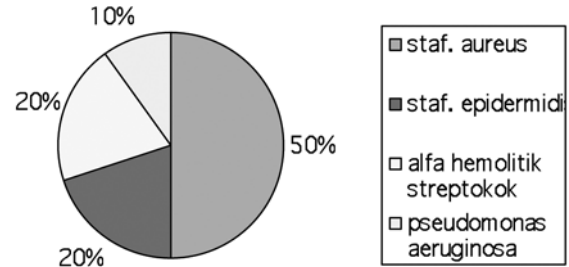
Klinik etkinlik semptomları; palpebral kızarıklık ve ödem, konjonktival hiperemi ve ödem, kaşıntı, yanma, yabancı cisim hissi, ağrı, sekresyon, göz yaşarması olarak belirlendi. Bu semptomlar için 4 puanlı skala kullanılarak 0-3 arası puan verildi (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli). Kontrollerde pozitif kültür sonucuna sahip hastalarda semptomların puanı toplanarak kümülatif toplam skor puanı hesaplandı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra normal dağılım göstermeyen kümülatif toplam skorların grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların tümünde tedavi öncesi konjonktival hiperemi, kaşıntı, yanma, yabancı cisim hissi, salgı, yaşarma, göz kapağında kızarıklık ve ödem mevcuttu. Pozitif kül-

Tedavi öncesi kültürde üreme oranları

**Şekil 1: Kültürde üreme sonuçları**

tür sonucuna sahip hastaların tedaviye başlamadan önceki kümülatif toplam skor ortalama 19.3 ± 9.1 iken 5. gün kontrolde 7.1 ± 5.3 , 10. gün ise 1.6 ± 1.8 idi. Tedavi sonunda klinik semptomların iyileştirilmesi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Wilcoxon testi, $p < 0.05$) (Tablo 1).

51 hastanın 30'unda (%58.8) kültürde üreme oldu. Pozitif kültür sonucuna sahip ($n=30$) hastalarda ilaç etkinliği değerlendirildi. Tedavi öncesi kültürde 15 örnekte (%50) Staphylococcus (staf) aureus, 6 örnekte (%20) staf epidermidis, 6 örnekte (%20) alfa hemolitik streptokok, 3 örnekte (%10) pseudomonas aeruginosa üredi (Şekil 1). Kültür antibiyogramda üreyen tüm bakterilerin netilmisine duyarlılığı %100 bulundu. Tedavinin 5. günü 1 örnekte staf aureus, 1 örnekte pseudomonas aeruginosa üredi, diğer örneklerde üreme olmadı. Bu olgulardaki klinik skorlama (staf aureus: 24, pseudomonas aeruginosa: 26) tüm olguların ortalamasından daha yüksek idi. Tedavinin 10. günü tüm örnekler steril kaldı. Hiçbir olguda ilaca bağlı yan etkiye rastlanmadı.

TARTIŞMA

Gram pozitif organizmalar, oküler enfeksiyonların %90'ında etken olup son yıllarda giderek artış göstermiştir. External oküler enfeksiyonlara neden olan en sık rastlanan ajanlar ise staf aureus ve staf epidermidis'tir (3-8). Çalışmamızda da benzer şekilde kültürde üreme gösteren bakterilerin %90'ı gram pozitif bakterilerdi. Bakteriyel kültürler maliyet, süre, kültürlerde üreme olasılığının az

olması gibi nedenlerle klinikte rutin olarak uygulanamamaktadır (9). Çalışmamızda da benzer şekilde 51 hastanın 30 unda (%58.8) kültürde üreme saptandı. Bu nedenle eksternal oküler enfeksiyonların tedavisinde genellikle ilk ilaç olarak geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmaktadır. Bu şartlar altında, bakterilerin yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı direnç göstermeleri şaşırtıcı değildir. Eksternal oküler enfeksiyonların tedavisinde reçete edilen florokinolonlara karşı direnç geliştiğine ilişkin yazılar literatürde son zamanlarda artmıştır. Alexanderakis ve arkadaşlarının çalışmalarında; 1990-1998 yılları arasında florokinolonlara karşı dirençli staf aureus oranında 3 kat artış olduğu, buna karşılık aynı dönemde aminoglikosidlere karşı direncin sabit kaldığını bildirmişlerdir (10). Bu sebeple florokinolonların tedavide ilk ajan olarak düşünülmemesi ve daha ciddi durumların tedavisi için saklanması gerektiği vurgulamışlardır (10,11).

Netilmisin semi-sentetik aminoglikosid olup bakterisidal etki göstermektedir. Ayrıca düşük konsantrasyonlarda bakterilerin epitel hücrelerine tutunmasını azaltmaktadır. Gram pozitif (staf ve streptokok) ve gram negatif (*Escheria coli*, salmonella, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*) bakterilere karşı etkilidir (12,13). Yapılan in vitro çalışmalarda netilmisin antibakteriyel aktivitesinin gentamisin ve tobramisine göre tüm bakteri suşları için daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sadece amikasinine göre *Proteus*, *Pseudomonas* ve *Serratia* bakterilerine karşı antibakteriyel etkinliği daha azdır. Netilmisin ayrıca gentamisin ve tobramisin direnç gösterdiği bakterilerin yaklaşık %50'sine karşı da etkili olabilmektedir (6). Bonfiglio ve arkadaşları yaptıkları in vitro çalışmalarında netilmisin ofloxacin'e göre staf aureus ve *Pseudomonas aereginosa* suşlarına karşı bakterisid etkisinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (14).

Literatürde topikal netilmisin erişkinlerde ve çocuklarda, bakteriyel konjonktivit ve dakriosistit tedavisinde güvenle kullanılacağı ve %96.9 duyarlılıkla tedavide ilk antibiyotik olarak etkili olduğu bildirilmiştir (15). Çalışmamızda da benzer şekilde akut bakteriyel konjonktivit tedavisinde kullandığımız netilmisin kültür antibiyogramda üreyen tüm bakterilerin duyarlılığı %100 bulundu. Sadece tedavinin 5. günü, 1 örnekte staf. aureus, 1 örnekte *pseudomonas aeruginosa* üremiştir. Bu olgulardaki klinik skorlamanın daha yüksek olması yüksek oranda kontaminasyon olmasına bağlı olabilir. Nitekim tedavinin 10. gününde hastaların tümünde kültürde üreme olmadı. Netilmisin antibakteriyel aktivitesinin, gentamisin ve

tobramisinden daha iyi olduğu; ayrıca gentamisine ve tobramisine dirençli bakterilerin %48.9'da etkili olduğu gösterilmiştir (6). Dorigo ve arkadaşları tavşanlarda yaptıkları çalışmada, netilmisin kornea tabakalarını geçerek aköz hümede yeterli minimum inhibitör konsantrasyona ulaştıklarını göstermişlerdir (16). Netilmisin yan etkileri (kızarıklık, kaşıntı, yanma) %2-7 arasındaki oranlarda ve hafif düzeyde olup, tedavi kesildiğinde yan etkilerin gerilediği bildirilmiştir (7).

Klinik ve mikrobiyolojik çalışmalarda aminoglikozit ve florokinolonların etkili ilaçlar oldukları; eksternal oküler enfeksiyonlardaki profilaksi ve tedavisinde ilaç seçiminin sıklıkla bu ilaçların lokal toksisitesine göre değişebileceği bildirilmiştir (1,2,15). Florokinolonlar arasında ofloksasin ve norfloksasin, en çok kornea epitel toksisitesi yapan ve epitel yara iyileşmesini geciktiren antibiyotiklerdir (17-19). Gentamisin gibi eski aminoglikozitlerin korneal epitelyal toksisiteyi indüklediği ve in vitro yara iyileşmesini geciktirdiği görülmüştür. In vitro çalışmalarda ofloksasin, norfloksasin ve siprofloksasinin 3 mg/ml dozunda kullanımı keratosit proliferasyon süresini uzatmıştır (13-18). Palladino ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise, aynı dozda kullanılan netilmisin in vitro olarak epitel iyileşmesini engellemediği görülmüştür (20). Netilmisin toksisiteye yol açma potansiyeli açısından ofloksasine göre daha güvenilir bir profil çizdiği literatürde bildirilmiştir (21). Yapılan çalışmaların sonucuna göre oküler yüzey bütünlüğünün bozulduğu durumlarda ve enfeksiyöz keratitlerde de netilmisin güvenle kullanılabilir iyi bir seçenek olduğu görülmüştür.

Eksternal oküler bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde netilmisin (%0.3) güvenilir bir tedavi sağlamıştır. Klinik ve mikrobiyolojik düzelme oranları açısından netilmisin ve tobramisin arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (7). Ferrari, 1993'deki çalışmasında oküler enfeksiyonda %0.3 netilmisin kullanmış; gram pozitif bakterilerin %12'si netilmisine dirençli bulunurken gram negatif bakterilere karşı direnç gelişmediği görülmüştür (22). Gram pozitif bakterilerin tobramisine direnci netilmisinden 2 kat fazla bulunmuştur (7). Ayrıca netilmisin aminoglikozitleri inaktive eden enzime dirençli olduğundan dolayı, diğer aminoglikozitlere dirençli bakteri türlerine de etkili bulunmuştur (7,10).

Sonuç olarak çalışmamızda topikal netilmisin akut bakteriyel konjonktivit tedavisinde etkili bir ilaç olduğu, güçlü antibakteriyel etkisi nedeniyle ilk ilaç olarak güvenle kullanılacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Gwon A. Ofloxacin vs tobramycin for the treatment of external ocular infections. *Arch Ophthalmology* 1992; 110: 1234-1237.
2. Records RE. Gentamicin in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1976; 21: 49-58.
3. Everett SL, Kowalski RP, Karenchak LM, Landsittel D, Day R, Gordon YJ. An in vitro comparison of the susceptibilities of bacterial isolates from patients with conjunctivitis and blepharitis to newer and established topical antibiotics. *Cornea* 1995; 14: 382-387.
4. Gelender H, Rettich C. Gentamicin resistant *Pseudomonas aeruginosa* corneal ulcers. *Cornea* 1984; 3: 21-26.
5. Mehta NJ, Webb RM, Krohel GB, Smith RS. Clinical inefficacy of tobramycin and gentamicin sulfate in the treatment of ocular infections. *Cornea* 1984-1985; 3: 228.
6. Bovelacci A, Montini G, Ramacciotti PG. Changes in resistance to aminoglycoside antibiotics of different bacterial strains isolated during the period 1978 to 1983. Netilmicin as alternative therapy. *Chemioterapia* 1985; 6: 439-444.
7. Milazzo G, Papa V, Carstocea B, et al. Topical netilmicin compared with tobramycin in the treatment of external ocular infection. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:243-248.
8. Starr CE, Afshari MA, Paton BG, et al. The microbiologic spectrum of bacterial keratitis at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary: a 22 year review (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: S149.
9. Leibowitz HM. Antibacterial effectiveness of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution in the treatment of bacterial conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 29-33.
10. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in microbial keratitis in South Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000; 107: 1497-1502.
11. Thimmappa S, Gentile RC, Shah MK, et al. Ten year analysis of fluoroquinolone resistance patterns for bacterial keratitis (ARVO abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: S149.
12. Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98: 639-650.
13. Schito GC, Carlone N, Martinetto P. Netilmicin: effects on bacterial adherence. *J Drug Dev* 1988;1: 65-70.
14. Bonfiglio G, Scuderi AC, Russo G. Netilmicin: in vitro activity, time-kill evaluation and postantibiotic effect on microorganisms isolated from ocular infections. *Chemotherapy* 2001; 47: 117-122.
15. Papa V, Aragona P, Scuderi AC, et al. Treatment of acute bacterial conjunctivitis with topical netilmicin. *Cornea* 2002; 21: 43-47.
16. Dorigo MT, De Natale R, Miglioli PA. Collagen shields delivery of netilmicin: a study of ocular pharmacokinetics. *Chemotherapy* 1995; 41: 1-4.
17. Seitz B, Hayashi S, Wee WR, LaBree L, McDonnell PJ. In vitro effects of aminoglycosides and fluoroquinolones on keratocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 656-665.
18. Berry H, Gurung A, Easty DL, et al. Toxicity of antibiotics and antifungals on cultured human corneal cells: effect of mixing, exposure and concentration. *Eye* 1995; 9: 110-115.
19. Cutarelli PE, Lass JH, Lazarus HM, Putman SC, Jacobs MR. Topical fluoroquinolones: antimicrobial activity and in vitro corneal epithelial toxicity. *Curr Eye Res* 1991; 10: 557-563.
20. Paladino GM, Scuderi AC, Marino C. Effect of netilmicin formulations on corneal epithelial wound closure: In vitro and in vivo studies. ICER: International Congress of Eye Research-Geneva Switzerland Oct. 6-10, 2002.
21. Scuderi AC, Paladino GM, Marino C, Trombetta F. In vitro toxicity of netilmicin and ofloxacin on corneal epithelial cells. *Cornea* 2003; 22: 468-472.
22. Ferrari M. Netilmicin: efficacia nella congiuntive batterica. *Boll Oculistica* 1993; 72: 733-738.