

مقایسه تاثیر دوز واحد قطره سیپروفلوکساسین ۰/۳ درصد و بتادین ۵ درصد در فلور ملتحمة قبل از جراحی کاتاراکت

رنا سرخابی: گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: Sorkhabi_r@yahoo.com

محمدرضا نهائی: گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
فریده موسوی: گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
لیلا قوجازاده: گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
فریبا کریم پور تبریزی: دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۸۸/۱۱/۲۰ پذیرش: ۸۹/۲/۲

چکیده

زمینه و اهداف: اغلب موارد اندوفتالمیت پس از جراحی کاتاراکت ناشی از فلور باکتریائی ملتحمة و پلک خود بیمار می باشد بنابراین بسیاری از اقدامات پیشگیرانه در جهت کاهش تعداد باکتری های فلور نرمال چشمی صورت می گیرند. این مطالعه به منظور بررسی اثر استفاده از تک دوز قطره سیپروفلوکساسین ۰/۳ درصد و بتادین ۵ درصد قبل از جراحی کاتاراکت بر روی کاهش کلونیزاسیون فلورباکتریال ملتحمة انجام شده است.

مواد و روش ها: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شاهد دار، ۱۳۰ چشم از ۱۳۰ بیمار کاندید جراحی کاتاراکت وارد مطالعه شده و پس از تهیه نمونه از ملتحمة جهت کشت بطور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. در ۳۸ بیمار از بتادین ۵ درصد، ۴۵ بیمار از سیپروفلوکساسین ۰/۳ درصد و در ۴۷ بیمار به عنوان گروه کنترل از نرمال سالین استفاده گردید. در تمامی بیماران یک قطره از داروی مورد نظر در فورنیکس تحتانی چکانده شد. از بیماران هر ۳ گروه ۱ ساعت بعد از مداخله مجدداً "نمونه از ملتحمة جهت انجام کشت تهیه گردید. نتایج کشت قبل و بعد از مداخله در هر ۳ گروه مقایسه گردید.

یافته ها: در نتایج کشت از اولین نمونه تهیه شده از ملتحمة بیماران، شایعترین میکروارگانیسم استافیلوکوک کواگولاز منفی بود که در ۵۱ مورد (۳۹ درصد) ایزوله گردید. متوسط کاهش در تعداد واحدهای ایجادکننده کلنی یا CFUs (Colony Forming Units) در گروه بتادین، سیپروفلوکساسین و نرمال سالین به ترتیب $4/16 \pm 15/94$ ، $6/66 \pm 17/78$ و $5/34 \pm 16/25$ بود که این مقدار در سه گروه تحت مطالعه تفاوت معنی داری نداشت ($P=0/13$).

نتیجه گیری: بکار بردن تک دوز سیپروفلوکساسین ۰/۳ درصد، بتادین ۵ درصد و نرمال سالین به عنوان دارونما اثر مشابهی در کاهش کلونیزاسیون باکتریهای فلور نرمال ملتحمة داشته و بنابراین به عنوان یک پروفیلاکسی سریع و موثر قبل از جراحی کاتاراکت توصیه نمی شوند.

کلیدواژه ها: بتادین، سیپروفلوکساسین، فلور ملتحمة، شمارش کلنی

مقدمه

خطرناک نیز وجود دارد (۳ و ۴). بیشتر موارد اندوفتالمیت بعد از جراحی از فلور باکتریال ملتحمة خود بیمار منشاء می گیرد و بنابراین بسیاری از رژیم های پروفیلاکتیک به منظور کاهش تعداد باکتریهای فلور چشم قبل و بعد از جراحی بکار می روند (۵).

علیرغم مطالعات متعدد انجام شده در مورد پیشگیری از اندوفتالمیت، بهترین روشی که بتواند مانع بروز اندوفتالمیت بعد از

اندوفتالمیت بعد از عمل جراحی چشم یک عارضه نادر ولی بسیار خطرناک و تهدید کننده بینائی بعد از جراحی کاتاراکت به شمار می رود که بروز آن بین ۰/۲-۰/۰۷ درصد تخمین زده می شود (۱ و ۲). گرچه تکنیکهای جراحی با کاهش اندازه زخم و به حداقل رساندن زمان جراحی در دهه های اخیر دچار تحول گردیده اند، ولی گزارشهایی مبنی بر افزایش بروز این عارضه

مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شاهد دار ۱۳۰ چشم از ۱۳۰ بیمار کاندید جراحی کاتاراکت وارد مطالعه شدند. بعد از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز از کلیه بیماران رضایتنامه اخلاقی آگاهانه کتبی اخذ گردید.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: وجود کاتاراکت مادرزادی، کاتاراکت غیرسنی یا پاتولوژیک، وجود شواهدی از بیماریهای التهابی یا عفونی در بافت های آدنکسال، بلفاریت، کنژنکتیویت، سابقه جراحی چشمی، سابقه استفاده از آنتی بیوتیک های موضعی در طی ۱۰ روز گذشته. در همه بیماران با استفاده از اپلیکاتور پنبه ای استریل و بدون بیحسی موضعی از فورنیکس تحتانی نمونه تهیه گردید و بلافاصله به محیط کشت آگارخونی و مکانیکی آگار Blood Agar & Mac Conkey Agar منتقل و در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند سپس بیماران بطور تصادفی (قرعه کشی) به سه گروه تقسیم شده در گروه اول (۳۸ بیمار) از بتادین ۵ درصد، در گروه دوم (۴۵ بیمار) از قطره سیپروفلوکساسین ۰/۳ درصد و در گروه سوم (۴۷ بیمار) از نرمال سالین به عنوان دارونما استفاده شد. یک ساعت بعد از استفاده از داروهای فوق الذکر مجدداً نمونه ملتحمه به روش فوق تهیه و انکوبه گردید.

تعداد کلنی های رشد کرده در محیط های کشت بعد از ۴۸ ساعت به روشهای استاندارد باکتریولوژیک مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بصورت میانگین $\pm$ انحراف معیار، فراوانی و درصد بیان شده اند. متغیرهای کمی با استفاده از آزمون One - way ANOVA و متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون کای دو و بوسيله نرم افزار آماری SPSS.15 مقایسه شدند. در تمامی موارد مقادیر $P \leq 0/05$ از لحاظ آماری معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

۱۳۰ چشم از ۱۳۰ بیمار کاندید جراحی کاتاراکت در سه گروه ۱ (۳۸ چشم)، ۲ (۴۵ چشم) و ۳ (۴۷ چشم) وارد مطالعه شدند. مشخصات دموگرافیک بیماران هر سه گروه در جدول ۱ آمده است و از نظر تعداد، سن و جنس در سه گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P < 0/05$).

نتایج کشت و باکتریهای ایزوله شده از نمونه ملتحمه تهیه شده از سه گروه بیماران در جدول ۲ آمده است.

جراحی شود، هنوز دقیقاً مشخص نشده است و انجام مطالعات بیشتر برای دستیابی به یک روش سریع و موثر برای پروفیلاکسی قبل از عمل از نظر کاربردی حائز اهمیت فراوانی است.

بتادین متعلق به گروهی از آنتی سبتیک هاست که به عنوان یدوفورها شناخته می شوند و این مواد اثر آنتی سبتیک خود را با آزاد سازی آهسته ید اعمال می کنند. بتادین علیه باکتریهای گرم منفی و مثبت، قارچها، تک یاخته ها و ویروسها در شرایط خارج از بدن موثر بوده و خاصیت باکتریسیدال آن منجر به استفاده وسیع آن در آماده سازی قبل از جراحی شده است. باتوجه به طیف اثربخشی بتادین از محلول رقیق شده بتادین در درمان برخی از عفونت های قرنیه نیز استفاده می شود (۶).

از زمان پیدایش فلوروکینولونهای موضعی در دهه ۱۹۹۰ نسل دوم این داروها که شامل سیپروفلوکساسین موضعی می باشد، بطور گسترده ای برای درمان کنژنکتیویت ها و کراتیت های باکتریال بکار می رود. مکانیسم اثر این داروها مهار آنزیم توپوایزومراز می باشد که برای سنتز DNA باکتریال ضروری می باشد.

غیرفعال شدن کاربردی این آنزیم منجر به مرگ سریع سلولهای باکتریال می شود. در بیشتر موارد DNA گیراز (توپوایزومراز II) هدف اولیه فلوروکینولونها در ارگانسیم های گرم منفی می باشد درحالیکه توپوایزومراز IV هدف اصلی در باکتریهای گرم مثبت می باشد. طیف اثر ضد میکروبی این فلوروکینولون نسل دوم شامل ارگانسیم های گرم مثبت و بیشتر ارگانسیم های گرم منفی می باشد اما در دهه های اخیر اثربخشی *in vitro* این عوامل بر روی باکتریهای ایزوله شده از کراتیت ها و اندوفتالمیت ها به دلیل ایجاد مقاومت داروئی کاهش یافته است (۹-۶).

از میان فلوروکینولونهای موضعی، سیپروفلوکساسین ۰/۳ درصد درموقع انجام مطالعه حاضر تنها داروی موضعی در دسترس از گروه داروئی فوق در بازار داروئی ایران بوده و باتوجه به وفور مصرف این دارو به عنوان یک پروفیلاکسی سریع، مطالعه اثربخشی *in vivo* آن بر روی فلور باکتریال ملتحمه مفید به نظر می رسد و از این رو در این مطالعه اثر بخشی استفاده تک دوز از سیپروفلوکساسین ۰/۳ درصد با بتادین ۵ درصد به عنوان یک روش پروفیلاکسیک سریع برای کاهش کلونیزاسیون باکتریهای فلور نرمال ملتحمه بررسی شده است.

جدول ۱: برخی مشخصات فردی بیماران سه گروه تحت مطالعه

متغیر	گروه بتادین N=۳۸	گروه سیپروفلوکساسین N= ۴۵	گروه کنترل N= ۴۷	مقدار P
سن	۶۷/۰۵±۱۴/۸۸ (۶۰-۸۵)	۶۳/۱۶±۱۱/۷۸ (۵۸-۸۲)	۵۸/۶۸±۲۰/۷۷ (۵۵-۸۳)	۰/۰۶
جنس (مرد/زن)	۲۰/۱۸	۱۵ / ۳۰	۱۸/۲۹	۰/۱۸

جدول ۲: نوع میکروارگانیسم های ایزوله شده در سه گروه

گروه	قبل و بعد از مداخله	استافیلوکوک کواگولاز منفی	استافیلوکوک کواگولاز مثبت	کورینه باکتریوم	استرپتوکوک	باسیل گرم منفی	کل
گروه بتادین	قبل از مداخله	۱۳	۱۳	۱	۰	۱	۲۸
N = ۳۸	بعد از مداخله	۱۶	۱۰	۲	۰	۰	۲۹
گروه سیپروفلوکساسین	قبل از مداخله	۲۱	۱۳	۲	۱	۰	۳۷
N = ۴۵	بعد از مداخله	۱۳	۱۱	۱	۱	۰	۲۷
گروه کنترل	قبل از مداخله	۱۷	۱۸	۳	۲	۳	۴۳
N = ۴۷	بعد از مداخله	۱۳	۱۴	۲	۱	۰	۳۰

جدول ۳: تعداد واحدهای سازنده کلنی (CFU) در سه گروه تحت مطالعه

واحدهای سازنده کلنی	گروه بتادین	گروه سیپروفلوکساسین	گروه کنترل
قبل از مداخله	۱۰/۶±۱۳/۸۰	۱۷/۲±۱۵/۴۱	۱۳/۸۶±۱۴/۵۴
بعد از مداخله	۶/۴۹±۱۲/۰۸	۱۰/۶±۱۲/۲۲	۸/۵۲±۱۱/۵۷
متوسط	۴/۱۶±۱۵/۹۴	۶/۶۶±۱۷/۷۸	۵/۳۴±۱۶/۲۵

شایعترین باکتری ایزوله شده قبل از مداخله در تمام بیماران استافیلوکوک کواگولاز منفی بود که در ۵۱ مورد (۳۹ درصد) و پس از آن استافیلوکوک کواگولاز مثبت که در ۴۴ مورد (۳۳/۱ درصد) ایزوله گردید. کورینه باکتریوم در ۶ مورد و نایسریا فقط در ۱ مورد گزارش گردید.

در ۲۴ مورد بیش از یک باکتری ایزوله گردید. پس از مداخله داروئی کشت مثبت در ۲۹، ۲۷ و ۳۰ مورد به ترتیب در گروههای ۱ و ۲ و ۳ گزارش گردید که در مقایسه با نتایج قبل از مداخله و احتساب واحدهای سازنده کلنی در کلیه کشت های به عمل آمده از بیماران سه گروه، متوسط کاهش در تعداد واحدهای سازنده کلنی در گروههای ۱ و ۲ و ۳ به ترتیب ۴/۱۶±۱۵/۹۴، ۶/۶۶±۱۷/۷۸ و ۵/۳۴±۱۶/۲۵ بود، گرچه این کاهش در گروه ۲ یا سیپروفلوکساسین از همه بیشتر بود ولی از نظر آماری در سه گروه تفاوت معنی داری از نظر کاهش در تعداد واحدهای سازنده کلنی مشاهده نشد ($P=0/13$).

بحث

در این مطالعه اثربخشی دو روش درمانی متفاوت به عنوان روشهای پروفیلاکسی سریع بر روی فلور باکتریال ملتحمة بیمارانی که کاندید جراحی کاتاراکت بودند بررسی گردید. از آنجائیکه اندوفتالمیت بدنال جراحی کاتاراکت نادر بوده بررسی مقایسه ای اثر بخشی رژیم های پروفیلاکسیک مختلف بر روی میزان بروز اندوفتالمیت به سادگی مقدور نمی باشد از اینرو بهتر است اثر بخشی این رژیم ها بر روی شواهد غیرمستقیم میکروبیولوژی و از جمله کاهش فلور خارجی چشم مورد بررسی قرار گیرد (۱۱ و ۱۰).
علیرغم بررسیهای متعدد به عمل آمده بهترین روش برای پیشگیری از بروز اندوفتالمیت بعد از عمل جراحی کاتاراکت کاملاً مشخص نشده است (۸ و ۱۲). Ciulla و همکاران اثر بخشی

استفاده پروفیلاکسیک از آنتی بیوتیک های موضعی و بتادین موضعی قبل از جراحی های داخل چشمی و بویژه جراحی کاتاراکت را بررسی نمودند. در مطالعات انجام شده از داروهای موضعی از چند روز قبل از عمل و یا چندین بار در روز جراحی استفاده شده است (۱۳).

Soto و همکاران دریافتند که هیچگونه تفاوت معنی داری بین گروه درمان شده با بتادین و گروه دارونما در کاهش تعداد کشت های مثبت انجام شده بر روی آسپیره مایع آکوز در موقع جراحی کاتاراکت وجود نداشته است (۱۴).

Barkana و همکاران دریافتند که بتادین، افلوکساسین و کلرهگزیدین اثرات مشابهی را در کاهش شمارش تعداد باکتری های ملتحمة دارند (۱۵ و ۶). Kaspar و همکاران نشان دادند که در سطح چشم شایعترین فلور نرمال باکتریهای گرم مثبت نظیر استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس بوده و باکتریهای گرم منفی با افزایش سن بیشتر دیده می شوند (۱۰).

نظیر بسیاری از مطالعات مشابه دیگر در مطالعه ما نیز در کشت های انجام شده در قبل و بعد از مداخله داروئی در هر سه گروه استافیلوکوک کواگولاز منفی از همه بیشتر ایزوله شد.

در توجیه وجود کشت های مثبت بعد از استفاده از عوامل آنتی میکروبیال یعنی بتادین ۵ درصد و سیپروفلوکساسین ۰/۳ درصد دو عامل بایستی ارزیابی شوند: اول غلظتی از آنتی بیوتیک که لازم است ایجاد شود تا باعث کشتن باکتریهای حساس شود و دوم زمان لازم برای اثربخشی آنتی بیوتیک به بدنال استفاده موضعی از آن می باشد.

نتایج مطالعه ما نشان داد که بتادین ۵ درصد و سیپروفلوکساسین ۰/۳ درصد و دارونما اثر مشابهی در کاهش فلور باکتریال ملتحمة یک ساعت بعد از مصرف دارند. این نتایج ممکن است ناشی از استفاده بی رویه از فلوروکینولونهای نسل دوم که

مصرف محلول بتادین ۵ درصد بلافاصله قبل از جراحی نشان داده شده است که باعث کاهش فراوانی اندوفتالمیت های با کشت مثبت می شود (۶).

آنالیز آماری در مطالعه ما تفاوت معنی داری را بین گروه استفاده کننده از بتادین و دارونما، در نتایج کشت نمونه های برداشته شده از ملتحمه نشان نداد گرچه تعداد کشت های مثبت در گروه دریافت کننده دارونما بیشتر بود. ولی برای بررسی اثر پروفیلاکتیک آنتی بیوتیک بایستی مطالعه روی حجم نمونه بیشتری صورت گیرد که این امر از جمله محدودیت های موجود در مطالعه ما بود.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از دوز واحد بتادین ۵ درصد یا سیپروفلوکساسین ۰/۳ درصد قبل از جراحی کاتاراکت باعث کاهش قابل ملاحظه ای در میزان کلونیزاسیون باکتریهای فلور نرمال ملتحمه نشده و بنابراین به عنوان یک رژیم پروفیلاکتیک سریع قبل از جراحی کاتاراکت توصیه نمی شود.

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و تیم پژوهشی گروه چشم بخاطر مساعدت در تصویب طرح تحقیقاتی و تامین هزینه های آن تشکر می شود. این مقاله استخراج شده از پایان نامه می باشد.

منجر به پیدایش مقاومت دارویی گردیده و نیز مدت اثر بخشی بتادین به عنوان یک آنتی سپتیک بر روی فلور ملتحمه باشد که به دلیل شستشو با اشک تا مدت یکساعت تداوم نمی یابد.

فلوروکینولونهای موضعی در سالهای اخیر بطور گسترده ای مورد استفاده قرار گرفته و طیف اثر وسیعی بر روی بیشتر باکتریهای فلور سطح خارجی چشم داشته و نیز زمان شروع فعالیت آنها سریع می باشد (۸). سیپروفلوکساسین اولین و در حال حاضر تنها فلوروکینولون موضعی قابل دسترس در بازار دارویی ایران بوده و از زمان ساخت آن تاکنون بطور گسترده ای مورد استفاده قرار گرفته است. بدنبال استفاده از یک دوز دارو، سطح آن در اشک به حد بالائی می رسد (۱). ولی در مطالعه ما از نظر کاهش تعداد باکتری ها به بدنبال مصرف تک دوز داروی سیپروفلوکساسین در مقایسه با دارونما تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

پویدین - آیداین یا بتادین یک عامل آنتی میکروبیال استاندارد می باشد که به منظور آماده سازی قبل از عمل جراحی بکار می رود. بتادین توکسیسیته کمی داشته اما بعد از ۱ دقیقه تماس با پوست به دلیل آزاد سازی ید اثرات آنتی میکروبیال قوی از خود نشان می دهد که حداقل به مدت یکساعت تداوم می یابد. بتادین به عنوان یک عامل آنتی میکروبیال در درمان کترنکتیویت و کراتو کترنکتیویت و به منظور جلوگیری از آلودگی بافت های قرنیه اهداکنندگان بکار می رود.

References

1. Moshirfar M, Feiz V, Vitale AT, Wegelin JA, Basavanthappa S, Wosely DH. Endophthalmitis after uncomplicated cataract surgery with the use of fourth-generation flour quinolones. *Ophthalmology* 2007; **114**: 686-691.
2. Soriano ES, Nishi M. Endophthalmitis: incidence and prevention. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; **16**: 65-70.
3. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY, Saedi G, Sweet PM. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of literature. *Arch Ophthalmology* 2005; **123**: 613-620.
4. West ES, Behrens A, MC Donnell PJ, Tieless JM, Schein OD. The incidence of endophthalmitic after cataract surgery among the US. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology* 2005; **112**: 1388-1394.
5. Olson RJ. Reducing the risk of postoperative endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 2004; **49**(2): 555-561.
6. Barkana Y, Almer Z, Segal O, Lazarovitch Z, Avni L, Zado KD. Reduction of conjunctival bacterial flora by povidone-iodine, ofloxacin and chlorhexidine in an outpatient setting. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; **83**(3): 360-363.
7. Scoper SV. Review of third and fourth generation fluoroquinolones in ophthalmology in vitro and in vivo efficacy: *Adv Ther* 2008; **25**(10): 979-994.
8. Morlet N, Graham GG, Gatus B, MC lachian AJ, Salonikas CCT, Naidoo D. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the human eye: A clinical study and population pharmacokinetic Analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2000; **44**(6): 1674-1679.
9. Jense MK, Fiscella RG, Grandall AS. A retrospective study of endophthalmitis rates comparing quinolone antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2005; **139**: 141-180.
10. Mino DE Kaspar H, Koss MJ, He L, Blumenkraz MS, Ta CN. Antibiotic susceptibility of preoperative normal conjunctival bacteria. *Am J Ophthalmology* 2005; **139**: 730-733.
11. Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon XJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: A 5-year review. *Ophthalmology* 1999; **106**: 1313-1318.
12. Abreu JA, Alio JL, Cordoves LM, Ferrer C. The ESCRS study on antibiotic prophylaxis for endophthalmitis following cataract surgery. *Arch Soc Oftalmol* 2006; **81**: 627-630.

13. Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery. *Ophthalmology* 2002; **109**: 13-23.
14. Mendivil Soto A, Mendivil MP. The effect of topical providence-iodine, intraocular vancomycin, or both on aqueous humor cultures at the time of cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2001; **131**: 293-300.
15. Bocci FA. An in vivo study comparing the ocular absorption of levofloxacin and ciprofloxacin prior to phacoemulsification. *Am J Ophthalmol* 2004; **137**: 308-312.