

Göz Enfeksiyonları ve Bakteriyel Biyofilmler Arasındaki İlişki

Relationship Between Ocular Infections and Bacterial Biofilms: Review

Dr. Hawa Gül ÖZDEMİR^a

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Çukurova Üniversitesi,
Medikososyal Merkezi, ADANA

Geliş Tarihi/Received: 24.09.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hawa Gül ÖZDEMİR
Çukurova Üniversitesi,
Medikososyal Merkezi,
Göz Hastalıkları Kliniği, ADANA
havgul@gmail.com

ÖZET Son zamanlarda yapılan çalışmalar, göz enfeksiyonlarının oluşumunda bakteriyel biyofilmlerin önemli rol oynadığını göstermiştir. Bakteriyel biyofilmin varlığı intravenöz kateter, kontakt lens, skleral çevreleme bandı, sütür materyali ve göz içi lensler (GİL) gibi gözle ilişkili materyallerde de gösterilmiştir. Gözle temasta olan veya göz içerisine yerleştirilen abiyotik yüzeyde oluşan biyofilmler göz enfeksiyonlarının antibiyotiklerle tedavisini zorlaştırmaktadır. Göz enfeksiyonlarında bakteriyel biyofilm oluşumunun rolünü anlamak oftalmolojide antimikrobiyal stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Biyofilm, göz enfeksiyonları, antibiyotik direnci

ABSTRACT Recent studies have revealed a relationship between ocular infections and bacterial biofilms. Presence of biofilms have been observed on contact lenses, intraocular lenses, scleral buckles and suture materials. Biofilm formation on surfaces that are in contact with eye or implanted within eye area of great concern as these biofilms are resistant to antibiotic treatments. Better understanding the role of biofilm formation in ocular infections will prove useful for the development of future strategies for controlling ocular infections, and to facilitate identification of novel drug targets and development of new antibiotics for combating ocular infections.

Key Words: Biofilm, eye infections, antibiotic resistance

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2008, 17:120-123

Mikroorganizmalar tek başlarına (planktonik) veya grup halinde yaşayabilirler. Grup halinde yaşayan mikrobiyal topluluklar biyofilm olarak da isimlendirilir. Biyofilmler yüzeye yapışık olarak büyüyen mikroorganizmalar ve onların salgıladıkları polisakkarit, protein ve nükleik asit gibi hücre dışı materyallerden oluşmaktadır.^{1,2} Biyofilm büyüme tarzı mikroorganizmalar tarafından tercih edilir. Bunun ana nedenlerinden biri yüzeylerin çevrede sınırlı miktarda bulunan besin maddelerini adsorbe ederek konsantrasyonunu artırması ve bu besin maddelerinin bakteriler tarafından anabolik işlemler için kullanılmasıdır. Buna ek olarak, biyofilmin mikroorganizmaları protozoa ve virüslere, toksik maddelere, biyosidal maddelere (klorlama) ve antibiyotiklere karşı direnç gösterirler.^{1,3-5}

Biyofilmler çevrede, endüstride ve medikal ortamlarda önemli sorunlara neden olmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalar biyofilm oluşumu ve çeşitli göz enfeksiyonları arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

Biyofilmlerin varlığı kontakt lens, skleral çevreleme bantları, göz içi lens, punktum tıkaçları, sütür materyalleri üzerinde gösterilmiştir.^{6,7} Biyofilmler göz enfeksiyonlarının oluşumuna, gözle temas eden ve göz içine yerleştirilen medikal gereçlerin üzerinde çoğalarak ya da gözün mukoza yüzeyinde çoğalarak neden olabilirler.^{6,7}

Bu derlemede biyofilm oluşumunun moleküler mekanizmasını ve göz enfeksiyonlarının biyofilm ile ilişkisini ele alacağız.

BİYOFİLM OLUŞUMU

Biyofilm oluşumu bakterinin yaşam döngüsü içinde genetik olarak kontrol edilen bir süreç olup organizmanın hücrel fizyolojisinde çok sayıda değişikliğe yol açar. Biyofilm oluşumu, mikroorganizmanın yüzeye ulaşması ve yüzeye temas etmesiyle başlar. Biyofilmler abiyotik ve biyotik (canlı) yüzeylerde oluşabilirler. Mikroorganizmanın yüzeye yapışması, organizmanın dış yüzeyindeki flagella, fimbria, ekzopolisakkarit, lipopolisakkarit ve membran proteinlerine bağlıdır.^{1,8} Yüzeye yapışma yüzey materyalinin yapısı, hidrofobik ve yüzey elektrik yükü gibi özellikleri ile de ilişkilidir. Yüzeye ilk yapışmadan sonra bakterilerin kolonizasyonu, bakterilerin yüzey üzerindeki hareketi ve yüzeyde çoğalmasına bağlıdır. Mikroorganizmaların yüzeyde çoğalması ve ekzopolisakkaritler ile ekstrasellüler proteinlerin salgılanması yüzeyde üç boyutlu oluşumlara neden olur.^{1,8} Biyofilm içinde biriken metabolik atıklar ve biyofilm matriks yapısında oluşan değişiklikler yüzünden mikroorganizmalar biyofilmden koparlar ve yeni yüzeylere yapışarak yeni bir biyofilm oluşum döngüsünü başlatırlar. Biyofilm oluşumunun bu basamakları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Biyofilmler yalnızca mikroorganizmaların çoğalması için değil aynı zamanda organizmanın taşınması için de önemlidir. Biyofilmden kopan parçacıklar minimum enfeksiyon dozundan daha fazla sayıda mikroorganizma içerir. Bu nedenle biyofilmler bir açıdan enfeksiyon kaynağı olarak da görülebilirler. Biyofilm bakterileri normalde vücudun savunma sisteminde bulunan maddelere karşı dayanıklı oldukları için enfeksiyon riskini artırırlar.^{2,5,9}

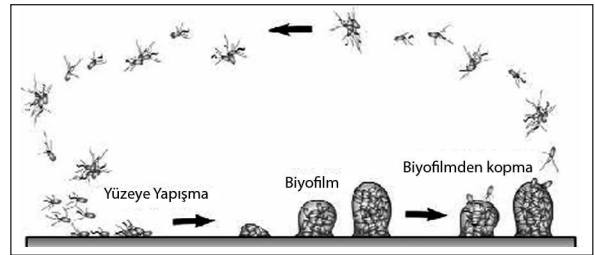
Tıbbi protezlerde biyofilm oluşumu vücutta büyük problemlere neden olabilir.^{5,6,9} Bunlardan ilki; biyofilmlerin enfeksiyon kaynağı olması ve biyofilmden kopan parçacıkların vücuda yayılarak kronik enfeksiyona neden olmalarıdır. İkincisi; biyofilm bakterilerinin antibiyotik tedavisine aşırı derecede direnç göstermeleridir. Bu nedenle biyofilm bakterileri klasik antibiyotik tedavisine cevap vermez. Son olarak; vücudun normal savunma mekanizması ve antibiyotik tedavisi biyofilmdaki bakterileri ortadan kaldıramadığından biyofilmlerin olduğu bölgede kronik enflamasyon ve doku hasarı meydana gelebilir. Şekil 2'de biyofilm oluşumunun konfokal mikroskop (*confocal laser scanning microscopy*) ile görüntülenmesi yer almaktadır.

Biyofilm ile ilişkili göz enfeksiyonlarında en sık görülen bakteriler *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pseudomonias*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus epidermidis*'dir.

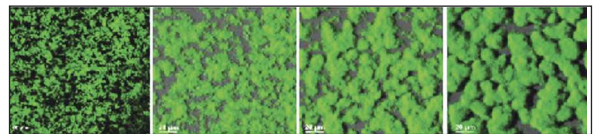
GÖZDE BİYOFİLM OLUŞUMUNA ÖRNEKLER

Gözle temasta olan veya göz içerisine yerleştirilen abiyotik yüzeylerde ve gözün mukoza yüzeylerinde biyofilm oluşumu gözlenmiştir.¹⁰

Kontakt lens (KL): KL'ler refraksiyon kusurlarının düzeltilmesinde sık olarak kullanılmaktadır. KL kullanan hastalar arasında göz enfeksiyonu oranının ve bakteriyel keratitin görülme sıklığının KL kullanmayanlara oranla daha yüksek olduğu bilin-



ŞEKİL 1: Biyofilm oluşumunun modeli.



ŞEKİL 2: Biyofilm oluşumunun konfokal mikroskop ile görüntülenmesi.

mektedir. KL kullanımından doğan hipoksinin ve KL'lerin üzerindeki bakteri kolonizasyonunun buna neden olduğu düşünülmektedir. KL kullanımı korneada hipoksiye neden olarak korneada re-epitelizasyonu zorlaştırır.¹¹ Hasarlı kornea epitelinin enfekte olma riski daha fazladır. Örneğin; *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*)'nın zarar görmüş kornea epitelinde kolonize olma olasılığı sağlıklı kornea epiteldekine göre daha yüksektir.¹²⁻¹⁴ Bakteriyel keratit gelişmesinin ilk basamağının, bakterinin hasarlı kornea epiteline tutunması olduğu düşünülmektedir.¹⁵ Buna ek olarak, bakteriler KL'e yapışıp biyofilm oluşturarak enfeksiyon oranını artırırlar. Yapılan bir *in vitro* çalışmada, fokal deposit birikimi bulunan uzun kullanımlı KL'lerde *P.aeruginosa*'nın biyofilm oluşturma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Bu çalışma uzun süreli KL kullanan hastalarda *P.aeruginosa*'ya bağlı bakteriyel keratit oluşma sıklığının nedenini açıklamaktadır.

Bakteriyel biyofilmler antibiyotiğe direnç göstererek bakteriyel keratitin tedavisini zorlaştırırlar. Biyofilmler içindeki mikroorganizmalar aynı zamanda KL'lerin muhafaza edildikleri antiseptikli solüsyonlarda bile varlıklarını sürdürebilirler.¹⁷ KL'e bağlı göz enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik ve dezenfeksiyon protokollerinin (ısıtma, hidrojen peroksit, kimyasal dezenfeksiyon) biyofilm bakterileri üzerinde yapılan çalışmalara göre yeniden düzenlenmesi önerilmektedir.

GÖZ İÇİ LENS (GİL)

Katarakt ekstraksiyonu ve GİL yerleştirilmesi en sık uygulanan ameliyatlardan biridir ve komplikasyon oranı oldukça azdır. Endoftalmi katarakt ameliyatlarının en önemli komplikasyonlarından biridir. Ameliyat sonrası endoftalmiye en sık neden olan mikroorganizmalar *Staphylococcus epidermidis* ve *Propionibacterium acnes*'dir. Bu iki bakteri türünün de GİL üzerinde biyofilm oluşturduğu gösterilmiştir.¹⁸ Bu mikroorganizmaların kaynağı göz çevresi derisi ve kirpiklerdir. Modern ameliyat tekniklerine rağmen cilt çevresindeki bu organizmaların ameliyat sırasında ön kamaraya geçtiği bilinmektedir. Ameliyat sırasında göz-göz içine yerleştirilen GİL biyofilmin oluşumu için ge-

rekli abiotik yüzeyi sağlar. Sık olarak kullanılan GİL materyalleri polimetilmetakrilat (PMMA), akrilik ve silikondur. Bakterilerin biyofilm oluşumu GİL materyallerine göre değişir. Örneğin *S. epidermidis*'in biyofilm oluşturma oranı sırasıyla azalarak akrilik, heparin kaplı PMMA, silikon, polipropilen haptikli PMMA, hidrojel, florin kaplı PMMA'dır.¹⁸ GİL üzerinde oluşan biyofilmlerin katarakt ameliyatı ve GİL yerleştirilmesi sonrasında ortaya çıkan kronik göz içi enflamasyona neden olduğu saptanmıştır.

DİĞER TIBBİ MATERYALLER

Retina dekolmanı tedavisinde konjonktiva ve sklera arasına kalıcı olarak yerleştirilen genellikle silikondan yapılmış skleral çevreleme bandı üzerinde de biyofilm oluşumu gözlenmiştir.¹⁹ Buna ek olarak, göz içine yerleştirilen keratoprotez ve glokom implantları da biyofilm oluşumu için gerekli yüzeyi sağlayarak enfeksiyon riskini artırırlar.^{20, 21}

Operasyon sırasında kullanılan sütürler de biyofilm oluşumu için yüzey sağlarlar. Örneğin; 2005 yılında yayınlanan bir olgu çalışmasında spesifik ve yoğun antibiyotik tedavisine cevap vermeyen post-travmatik endoftalmi vakasının nedeninin monoflaman 10/0 naylon sütür üzerindeki *S. epidermidis* tarafından oluşturulan biyofilm olduğu gösterilmiştir.²²

GÖZ DOKUSUNDA BİYOFİLM

Göz dokusunda biyofilm oluşumunun en bilinen örneği enfeksiyöz kristalin keratopati (EKKP)'dir.²³ Kronik, tedaviye cevap vermeyen EKKP vakalarında yapılan kornea biyopsisi ve terapötik keratoplasti örneklerinde elektron mikroskopisi ile yapılan incelemelerde biyofilmin varlığı göstermiştir.²⁴ EKKP kornea stromasında oluştuğu için antibiyotik tedavisine zor cevap verir.

SONUÇ

Biyofilmlerin enfeksiyon hastalıkları ile olan ilişkileri hakkındaki bilgilerimiz gün geçtikçe artmaktadır. Bu bilgiler hem göz enfeksiyonlarının ve ameliyat sonrası komplikasyonların tedavisinde, hem de göze temas eden ve göz içerisine yerleştirilen materyallerin yapımında bizlere ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 1995;49: 711-45.
2. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: From the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:95-108.
3. Davey ME, O'toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64:847-67.
4. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:167-93.
5. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Biofilm formation and dispersal and the transmission of human pathogens. *Trends Microbiol* 2005;13:7-10.
6. Zegans ME, Becker HI, Budzik J, O'Toole G. The role of bacterial biofilms in ocular infections. *DNA Cell Biol* 2002;21:415-20.
7. Zegans ME, Shanks RM, O'Toole GA. Bacterial biofilms and ocular infections. *Ocul Surf* 2005;3:73-80.
8. O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annu Rev Microbiol* 2000;54:49-79.
9. Parsek MR, Singh PK. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annu Rev Microbiol* 2003;57:677-701.
10. Elder MJ, Stapleton F, Evans E, Dart JK. Biofilm-related infections in ophthalmology. *Eye* 1995;9(Pt 1):102-9.
11. Ren DH, Petroll WM, Jester JV, Ho-Fan J, Cavanagh HD. The relationship between contact lens oxygen permeability and binding of *Pseudomonas aeruginosa* to human corneal epithelial cells after overnight and extended wear. *Clao J* 1999;25:80-100.
12. Spurr-Michaud SJ, Barza M, Gibson IK. An organ culture system for study of adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to normal and wounded corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:379-86.
13. Stern GA, Lubniewski A, Allen C. The interaction between *Pseudomonas aeruginosa* and the corneal epithelium. An electron microscopic study. *Arc Ophthalmol* 1985;103:1221-5.
14. Stern GA, Weitzenkorn D, Valenti J. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to the mouse cornea. Epithelial v stromal adherence. *Arc Ophthalmol* 1982;100:1956-8.
15. Ramphal R, McNiece MT, Polack FM. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to the injured cornea: a step in the pathogenesis of corneal infections. *Ann Ophthalmol* 1981;13:421-5.
16. Aswad MI, John I, Barza M, Kenyon K, Baum J. Bacterial adherence to extended wear soft contact lenses. *Ophthalmology* 1990;97:296-302.
17. Liesegang TJ. Contact lens-related microbial keratitis: Part II: Pathophysiology. *Cornea* 1997;16:265-73.
18. Garcia-Saenz MC, Arias-Puente A, Fresnadillo-Martinez MJ, Matilla-Rodriguez A. In vitro adhesion of *Staphylococcus epidermidis* to intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1673-9.
19. Holland SP, Pulido JS, Miller D, Ellis B, Alfonso E, Scott M, et al. Biofilm and scleral buckle-associated infections. A mechanism for persistence. *Ophthalmology* 1991;98:933-8.
20. Gedde SJ, Scott IU, Tabandeh H, Luu KK, Budenz DL, Greenfield DS, et al. Late endophthalmitis associated with glaucoma drainage implants. *Ophthalmology* 2001;108:1323-7.
21. Nouri M, Terada H, Alfonso EC, Foster CS, Duarnd ML, Dohlman CH. Endophthalmitis after keratoprosthesis: incidence, bacterial causes, and risk factors. *Arc Ophthalmol* 2001;119:484-9.
22. Nucci C, Artini M, Pasmore M, Missiroli F, Costerton JW, Selan L. A microbiological and confocal microscopy study documenting a slime-producing *Staphylococcus epidermidis* isolated from a nylon corneal suture of a patient with antibiotic-resistant endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:951-4.
23. Georgiou T, Qureshi SH, Chakrabarty A, Noble BA. Biofilm formation and coccal organisms in infectious crystalline keratopathy. *Eye* 2002;16:89-92.
24. Fulcher TP, Dart JK, McLaughlin-Borlace L, Howes R, Matheson M, Cree I. Demonstration of biofilm in infectious crystalline keratopathy using ruthenium red and electron microscopy. *Ophthalmology* 2001;108:1088-92.