

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK ALKOLİZMİN KONJONKTİVAL
FLORA ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKSEL GÜNDÜZ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ABUZER GÜNDÜZ

MALATYA-2014

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK ALKOLİZMİN KONJONKTİVAL
FLORA ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKSEL GÜNDÜZ

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. ABUZER GÜNDÜZ**

MALATYA-2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
TEŞEKKÜR	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Konjonktiva	3
2.1.1: Konjonktivanın Yapısı.....	3
2.1.2: Göz Yüzeyinin Savunma Mekanizmaları	4
2.1.2.1: Anatomik Bariyerler	5
2.1.2.2: Hümorale İmmün Yanıt:	7
2.1.2.2.1: İmmünoglobulinler:	7
2.1.2.2.2: Lizozim	8
2.1.2.2.3: Beta-Lizin	8
2.1.2.2.4: Laktoferrin	8
2.1.2.2.5: Serüloplasmin.....	9
2.1.2.2.6: Kompleman Sistemi:.....	9
2.1.2.3: Hücresele İmmün Yanıt:	9
2.1.2.3.1: Langerhans Hücreleri.....	9
2.1.2.3.2: Mast Hücreleri:	10
2.1.2.3.3: Lenfositler:	10
2.1.2.3.4: Doğal Öldürücü Hücreler:.....	10
2.1.3. Konjonktiva Florası	11
2.1.3.1. Stafilokoklar	12
2.1.3.2. Streptokoklar	14
2.1.3.3. <i>Moraxella</i> cinsi.....	14
2.1.3.4. <i>Neisseria</i> Cinsi.....	15
2.1.3.5. <i>Bacillus</i> cinsi	15
2.1.3.6. <i>Haemophilus</i> cinsi	16
2.1.3.7. Difteroid Çomaklar.....	16
2.1.3.8. <i>Propionibacterium</i> cinsi	17
2.1.3.9. Gram Negatif Çomaklar	17
2.1.3.10. <i>Candida</i>	18
2.2.Alkolizm	19
2.2.1: Alkol Kullanımının Tarihçesi	19
2.2.2: Alkolün Farmakolojisi ve Etkileri	19
2.2.3. Alkol ile İlişkili Bozukluklarının Sınıflandırılması	22

2.2.3.1. DSM-V Sınıflamasına Göre Alkolle İlişkili Bozukluklar.....	23
2.2.3.2. DSM-V Sınıflamasına Göre Alkolün Yol Açtığı Diğer Bozukluklar:.....	23
2.2.3.3. Tanımlanmamış Alkolle ilişkili Bozukluk.....	23
2.2.3.4. ICD-10 Sınıflamasına Göre Alkol Kullanım Bozuklukları	23
2.2.3.5. DSM-V' e Göre Alkol Kullanım Bozukluğu Tanı Ölçütleri	24
2.2.3.6. ICD-10 Sınıflamasına Göre Bağımlılık Sendromu Kriterleri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Kullanılan Besiyerleri	28
3.1.1. Kanlı Agar Besiyeri	28
3.1.2. Çikolatamsı Agar	29
3.1.3. Crystiensen Üre Agar.....	29
3.1.4. Eosine-Methylene-Blue Agar	30
3.1.5. Sabora-Dekstroz Agar.....	30
3.2. Gram Boyama Yöntemi	31
3.3.Katalaz ve Oksidaz Reaksiyonları	31
3.4.Kültür, İzolasyon ve İdentifikasyon.....	31
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	32
4.BULGULAR	33
5.TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	43
7. ÖZET	44
8. SUMMARY	46
9. KAYNAKLAR	48
10. EKLER.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ARMD	: Yaşa bağlı maküler dejenerasyon
MHC	: Major histocompatibility complex
MALT	: Mukoza ile ilişkili lenfooid sistem
EALT	: Göz ile ilişkili lenfooid sistem
CALT	: Konjonktiva ile ilişkili lenfooid sistem
LDALT	: Lakrimal drenaj sistem ile ilişkili lenfooid sistem
SIgA	: Sekretuar Immünoglobulin A
BMES	: Blue Mountains Eye Study
EMB	: Eosine Methylene Blue
CNS	: Coagulase Negative Staphylococcus
DSM V	: Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders V
NK	: Naturel Killer

TABLolar VE ŐEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1: Olguların demografik verileri

Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubunun konjonktival florasında üreyen mikroorganizmalar

Tablo 3: Çalışma grubunda *S. aureus* üremesine göre alkol içim süreleri

Tablo 4: Çalışma grubunda *S. aureus* üremesine göre sigara içim süreleri

Tablo 5: Çalışma grubunda *S. aureus* üremesine göre yaş durumu

Şekil 1: Çalışma ve kontrol grubunun konjonktival florasında üreyen mikroorganizmaların dağılımı

TEŞEKKÜR

Eğitimimde klinik ve cerrahi tecrübelerinden faydalandığım, tez konumun seçiminde ve hazırlanmasında büyük katkıları olan danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Abuzer Gündüz'e;

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, her konuda desteğini bizlerden esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Turgut Yılmaz ve kıymetli hocalarım Prof. Dr. Selim Doğanay, Doç. Dr. Tongabay Cumurcu, Doç. Dr. Soner Demirel, Doç. Dr. Penpegül Fırat, Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan Genç ve Uzman Dr. Nihat Polat'a;

İhtisas sürem boyunca huzurlu bir ortamda beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma;

Tezimin hazırlanması aşamasında, bana her türlü desteği veren Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Birgül Elbozan Cumurcu ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yusuf Yakupoğulları'na

Ayrıca ihtisas sürem boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen Göz Hastalıkları servis, ameliyathane ve poliklinik hemşire ve personeline;

Tezimin istatistik analizlerinde büyük yardımları bulunan Dr. Harika G. Bağ'a;

Her zaman destekleriyle yanımda olan ve bugünlere gelmemde büyük emekleri ve destekleri bulunan aileme;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Göksel GÜNDÜZ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkol kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. Bu kullanımın insan sağlığı üzerine zararlı etkileri bilinmektedir. Özellikle karaciğer ve pankras kanserleri başta olmak üzere larinks ve özefagus kanserleri ile ilişkisi bilinmektedir. Literatürde alkol ile bazı göz hastalıkları arasında ilişkiler saptanmıştır (1-3). Örneğin Alkol kullananlarda yaşa bağlı maküler dejenerasyon (ARMD), katarakt ve glokom gibi göz hastalıkları oransal olarak daha fazla bulunmuştur. The Beaver Dam Eye Study ağır alkol kullanım hikayesini artmış kuru göz semptomları ile ilişkili bulmuştur (4). Bazı çalışmalarda, kronik alkoliklerde enfeksiyon sıklığının artığı gösterilmiştir (5,6). Bu çalışmalarda bu durum kronik alkolizmin nutrisyonel, toksik ve immünolojik etkileriyle ilişkilendirilmiştir (5,6).

Konjonktivanın normal mikrobiyolojik florası doğumdan itibaren oluşur ve yaşam boyu devam eder. Konjonktiva bazı bireylerde steril kalabilir ancak doğumdan itibaren çevreye, yaşa, mevsime, vücut direncine ve genel hijyenik koşullara bağlı olarak değişiklik gösteren bir flora oluşur ve yaşlı popülasyonda steril kültür sayısı azalır (7). Konjonktiva sürüntülerinin steril kaldığı, floradan yoksun bazı konjonktiva numuneleri bildirilmişse de bu sterilliğin dönemsel olduğu kanaati yaygındır (8). Normal konjonktival floranın iyi bilinmesi, belirli etkiler altında bu florada meydana gelebilecek değişimlerin izlenebilmesi ve gelişebilecek patolojik durumların aydınlatılması bakımından büyük önem taşımaktadır (9).

Yaptığımız literatür incelemesi sonucunda alkolün göz konjonktival florası üzerine nasıl bir etki yaptığı ile ilgili herhangi bir bilimsel çalışma saptamadık. Bu alışmamızda amacımız, ameliyat sonrası endoftalimde önemli yer tutan

konjonktival flora üzerine kronik alkolizmin etkisini araştırmaktı. Bu amaçla kronik alkol kullanıcısı olan bireyler ile normal bireylerin konjonktival florasını karşılaştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Konjonktiva

2.1.1: Konjonktivanın Yapısı

Konjonktiva, göz kapaklarının iç kısmını ve göz küresinin kornea dışındaki ön kısmını örten mukozal bir yapıdır. Konjonktiva embriyoda, intrauterin hayatın 3. ayında göz kapaklarını ve göz küresinin yüzeyini oluşturan yüzey ektoderminden gelişir (10).

Konjonktiva klinik olarak 3 kısımda incelenebilir;

- 1) Palpebral konjonktiva: Tüm göz kapağının iç yüzeylerini örten yapıdır.
- 2) Bulber konjonktiva: Sklera ön yüzeyini sararak limbusta sonlanan yapıdır.
- 3) Forniks konjonktiva: Forniksleri örten yapıdır (11).

Konjonktiva sklerayı örttüğü bulber kısımda çok ince olup, altındaki tenon kapsülü ile gevşek bağlantılar kurarken; limbusu örttüğü 3 mm' lik kısımda tenon kapsülüne sıkıca yapışıktır (12-14).

Konjonktiva, mikroskopik olarak goblet hücreleri içeren nonkeratinize skuamöz epitel ve bunun altındaki damarlı, ince bağ dokusu olan substantia propriadan oluşur. Beslenmesini ön silyer arter sağlar (12,13). Epitel tabakası 2-5 sıra hücreden oluşur. En altta bazal hücreler vardır ve aşağıdan yukarıya doğru yassılaşıp polihedral

hücrelere dönüşürler. Bunların aralarında goblet hücreleri yer alır ve gözyaşının müsin komponentini salgırlar. Özellikle karünkül ve plika semilunaris çevresinde yoğun olmak üzere, tüm konjonktivaya dağılmı olan goblet hücrelerine limbal bölgede rastlanmaz. Daha az sayıda olmakla beraber Henle kriptleri ve Manz glandları da müsin salgısına katkıda bulunur (12,14). Substantia propria (stroma) üstteki epitelden bazal membran ile ayrılan, kan damarları ve lenfatik damarlardan zengin, gevşek bir bağ dokusu yapısındadır. Stromanın yüzeysel tabakalarında lenfositler, makrofajlar, plazma hücreleri ve mast hücreleri yer alır. Bunların dışında yardımcı gözyaşı bezleri olan Krause ve Wolfring bezleri de bu tabakadadır (14).

2.1.2: Göz Yüzeyinin Savunma Mekanizmaları

Konjonktiva, gözün immünolojik olarak en aktif dış tabakası olup ekzojen maddelerin istilasına karşı doğal bir bariyer oluşturur ve stimülasyon sonrası lenfoid hiperplazi geliştirir (15). Konjonktival cevap genellikle baskın olarak mononükleer hücreler içermekle birlikte, normal insan konjonktivası ayrıca çok sayıda infiltratif ve enflamatuar hücre de içerir. Bunlar arasında lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, nötrofiller ve büyük oranda bulunan doku bağımlı mast hücreleri mevcuttur. Bu hücreler normalde epitelyal yüzeyin altında substansia propria tabakasında yerleşmiş olup çeşitli uyarılar sonucu yüzeye göç ederlerken, mononükleer hücreler epitel tabakasında mevcuttur (15). Antijen sunan hücrelerden ise langerhans hücreleri konjonktival epitel tabakasında yer alırken dendritik hücreler stromada bulunur ve bunlar sınıf II Major histocompatibility complex (MHC) eksprese etme kabiliyetine sahiptir. Konjonktivada bulunan enflamatuar hücrelerin çoğu, fagositozda, antijen işleme ile sunumunda ve bireyin immünolojik hafızasında görev alır. Konjonktivanın epitel hücreleri de fagositozda etkin olup epitelyal fagositoz özellikle *Listeria* ve *Klamidya* enfeksiyonlarında aktiftir. Hem epitel hem de lökositler güçlü antimikrobiyal etkisi bulunan hidralaz asit içeren lizozimler salgırlar (16). Konjoktiva, lakrimal bez ile birlikte mukozal sistemin (mucosa associated lenfoid tissue-MALT) bir parçası olacak şekilde göz ile ilgili lenfoid dokuyu (eye associated lenfoid tissue-EALT) oluşturur. EALT, konjonktival (CALT) ve lakrimal drenaj sistemine (LDALT) ait olmak üzere iki bölümde incelenir.

CALT'ın bir parçası olan konjonktival foliküller, gelişimlerinin çeşitli seviyesindeki lenfosit paketlerini içerir ve özellikle enflamasyon esnasında lenfosit yapım yerini alır. B lenfositlerin sayısı daha fazla olup genellikle santral foliküller içinde yoğunlaşmışlardır. İntraepitelyal periferal foliküllerde genellikle CD8(+) T hücreleri mevcut olup ayrıca dokuda dağınık olarak hem CD4(+) hem de CD8(+) T lenfositleri eşit oranlarda bulunurlar. Antijenik uyarı sonrası konjonktival T lenfositlerinin bellek T hücrelerine dönüşebildiği gösterilmiştir (16).

Konjonktivada başka non spesifik koruyucu mekanizmalar da mevcuttur. Sabit epitelyal turnover, gözyaşı buharlaşmasına bağlı ortam ısisının ılıkılığı koruyucu etki yapabilir. Normal konjonktival flora, daha patojenik türlerin gelişimini engelleyerek savunmaya katkı sağlar. Anatomik bariyerler, mukus ve antibakteriyel madde sekresyonu, lokal humoral ve hücreselel immün yanıt, konjonktivanın karma defans mekanizmasını oluşturur (17).

2.1.2.1: Anatomik Bariyerler

Göz kapakları, gözyaşı tabakası, kornea ve konjonktiva yüzeyleri savunma mekanizmalarının önemli bir bölümünü kapsamaktadır. Göz kapakları çok çeşitli işlevleri ile gözleri dış etkenlere karşı korumaktadırlar. Uyku esnasında kapaklar kornea ve konjonktivanın kurummasına engel olurken, göz kırpma refleksi göz yüzeyini havada taşıyan mikroorganizmalara, yabancı cisimlere ve minör travmalara karşı korumaktadır (18,19). Göz kapaklarının hareketiyle gözyaşı, konjonktiva ve korneayı yıkayarak, mukusla karışmış yabancı cisimleri iç kantusa doğru hareket ettirmektedir (20). Gözyaşı tabakası, konjonktiva ve korneanın devamlı olarak ıslanmasını sağlayarak, gözün savunma mekanizmaları içinde yer alır. Göz yüzeyinin savunması bakımından, gözyaşı tabakasını oluşturan her bir komponentin ayrı ayrı önemi bulunmaktadır. Gözyaşı tabakası göz küresini sürekli olarak yıkayarak enfeksiyonların önlenmesi için çok önemli bir işlevi yerine getirmiş olmaktadır (21). Bunun dışında gözyaşı, taşıdığı immünoglobulinler, lizozimler, beta-lizin, laktoferrin, serüloplazmin ve kompleman gibi maddelerle enfeksiyonlara karşı dirençte, kısmen tartışmalı olsa bile, rol almaktadır (21). Kornea yüzeyi gözün savunma mekanizmaları arasında konjonktivaya nazaran oldukça farklı özellikler

taşıyan bir dokudur. Kan damarları, lenfatikler ve büyük ölçüde immünoreaktif hücreleri kapsamı bakımından immünolojik olarak ayrıcalıklı bir doku olarak kabul edilmektedir (22). Bu duruma rağmen korneanın immünoglobulinlerin bir kısmını ve komplemanı içermesi pek çok immünolojik olayın korneada da yer almasını ve dokusal özellikleri nedeniyle uzun süre devam etmesini sağlamaktadır (23). Korneanın, göz yüzeyinde bir savunma bariyerini oluşturmasını sağlayan asıl özelliği, istenmeyen antijenlerin anatomik olarak korneadan uzak tutulması ve kornea yüzeyini penetre edebilecek mikroorganizmalara karşı bir antikör duvarı oluşturulmasıdır. Fiziksel kornea bariyerinin bir bölümü ise bazal epitel hücrelerinin yapıştığı bazal membrandır (18). Konjonktiva bir savunma sistemi oluşturacak biçimde bütün immünolojik vasıtalarla donatılmıştır. Konjonktivada antijenlerin tanınmasıyla ilgili en önemli iki dokusal özellik, Langerhans hücreleri ve konjonktiva ile ilişkili lenfoid dokudur (24). Konjonktiva ile ilişkili lenfoid doku (CALT) subepitelyal bölgede yer almakta, bunun yanı sıra konjonktiva epitelinde de lenfoid hücrelere rastlanmaktadır. CALT, yapısı bakımından bronşlarda ve barsakta bulunan ve mukoza ile ilişkili lenfoid sisteme (MALT/GALT) çok benzemektedir. Konjonktivanın pek çok yerinde lenfositlerin toplandığı CALT bölgeleri bulunmaktadır. Bu bölgelerde antijenler işlenmektedir. Antijenle karşılaşan B - hücre öncülleri olgunlaşmakta ve daha sonra afferent konjonktiva lenfatikleri vasıtasıyla bölgesel lenf bezlerine ulaşmakta ve burada da plazma hücrelerine dönüşmektedir (24). Lenf düğümlerini efferent lenfatikler vasıtasıyla terkeden lenfositlerde, B-hücreleri gibi torasik duktus yoluyla kan akımına katılmakta, buradanda T-lenfositler konjonktivanın substantia propriasına ulaşırken, B-lenfositler lakrimal ve yardımcı lakrimal bezlere gelerek sekretuar Ig A yapımını gerçekleştirmektedirler (18,22). İmmünolojik özelliklerin yanı sıra, konjonktivanın epitel tabakası, hasara uğrayan kornea epitelinde, tam epitel kaybı gösteren olgularda, kaplayarak ve restore ederek oküler yüzeyi koruyucu etkisini gerçekleştirmektedir (25).

2.1.2.2: Hümorale İmmün Yanıt:

2.1.2.2.1: İmmünoglobulinler:

Normal şartlarda gözyaşı tabakasında immünoglobulinlerin bulunduğu gösterilmiştir (26). Gözyaşında IgG ve IgA en yüksek konsantrasyonlarda bulunan antikorlardır, ancak IgE ve IgM'ye sadece bazı patolojik durumlarda rastlanmaktadır. Buna karşılık IgD nadiren saptanabilmektedir (27). Sekretuar immünoglobulin A (SIgA), gözyaşında seruma göre çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmakta ve tüm protein kapsamının %17'sini oluşturmaktadır (18). Bir J zinciri ile bağlanmış birarada sekretuar bir komponentle tutulan SIgA iki 7S monomerinden müteşekkil dimerik 11S molekülüdür. IgA monomerleri gözyaşı bezlerindeki plazma hücreleriyle subepitelyal hücreler tarafından yapılmakta, epitelden geçerken iki monomer birleştirilmekte ve eklenen sekretuar komponent, molekülün belirli bakteriler tarafından salgılanan proteolitik enzimlerle yıkımını önlemektedir(18,28). SIgA'nın asıl rolü bakterileri, örneğin *Chlamydia* ve gonokok gibi mikroorganizmaları muköz zar yüzeyinde tutarak, onları örterek epitele yapışmalarını önlemektir. Konjonktivanın normal florasını düzenlemekte rol aldığı gibi, lizozimle birlikte bakteriyoliz yapabilir, toksinleri nötralize edebilir ve komplemanın klasik yolunu aktive edebilir (21,29). Ayrıca IgA virusların nötralize edilmesinde de yükümlülük taşımaktadır (18). Gözyaşındaki IgG bakteri ve virüslara karşı ikinci bir savunma hattı oluşturmaktadır. Akut iltihap esnasında damarlardan gözyaşına bol miktarda geçen IgG, toksinleri, virüs ve bakterileri nötralize edebilir. Oponizasyonu kolaylaştırır ve komplemanın fikse olmasını sağlayan ve immün yapışma ile sonuçlanan immün kompleksleri teşkil eder, polimorf çekirdekli lökositlerin kemotaksisini ve anaflatoxinlerin salınmasını gerçekleştirir (29). IgA ve IgG hem kornea hem de konjonktivada bulunmaktadır; korneanın periferik ve merkezi kısımlarında bulunan IgG ve IgA düzeyleri aynıdır. Konjonktivada IgM de bulunmakta, buna karşılık bazen korneanın limbusa yakın kısmında saptanan IgM'nin merkezi korneada nadiren yer aldığı dikkati çekmektedir (22,29,30). Gözyaşında IgE konsantrasyonu vernal keratokonjonktivit gibi atopik hastalıklarda yükselmekte, ancak bu maddenin mast hücrelerinden vazoaktif aminlerin salınmasına

yol açmasıyla, vazodilatasyon olması ve kan damarlarından immünoglobulin sızması, çeşitli zararlı etkenlere karşı savunmada yardımcı olmaktadır (18).

2.1.2.2.2: Lizozim

Lizozim, gözyaşı proteinlerinin yaklaşık olarak %20-40'ını oluşturmakta ve 16-130 mg/ml konsantrasyonda bulunmaktadır. Bu düzey tükürük, burun ve mide-barsak salgıları, süt ve idrardaki lizozimden daha yüksektir ve serumdakinin birkaç yüz mislidir (19). Molekül ağırlığı 14 000 dalton olan ve ısıya dirençli bulunan lizozim 1922 yılında Fleming tarafından penisilinin keşfinden önce bulunmuştur. Doğada yaygın olarak bulunan lizozimin kompleman, laktoferrin ve SIgA gibi maddelerle yakın bir etkileşimi söz konusudur. Lizozim bazı gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı komponenti olan peptidoglikanı (N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asidin tekrarlayan şeker birimlerinden oluşan çapraz bağlı polimer) beta (1,4) bağında parçalamaktadır. Antikor ve komplemanın etkileşimi olmaksızın, grampozitif bakteriler lipopolisakkarit örtüleri ile lizozime karşı korunmaktadırlar. Lizozimin mikroorganizmaların makrofajlar, monositler ve nötrofiller tarafından fagositozlarını artırıcı etkisi de gösterilmiştir (31). Şelatör ajanlar lizozimin litik etkilerini artırdıklarından laktoferrin, lizozimin yardımcısı olarak görülmektedir. Lizozim lakrimal asiniler tarafından salgılanmakta ve asinus apeksinde immünohistokimyasal olarak gösterilebilmektedir (32).

2.1.2.2.3: Beta-Lizin

Gözyaşında bulunan bu antibakteriyel madde, lizozimin etkisine dirençli bazı bakterileri de lizise uğratar. Etkisi hücre duvarından ziyade hücre zarını parçalamak, yani sitoliz şeklindedir (33). Bazı araştırmacılar gözyaşında beta-lizinin varlığını şüphe ile karşılamaktadırlar (34).

2.1.2.2.4: Laktoferrin

Laktoferrin, lokal olarak lakrimal bezler tarafından salgılanmaktadır. 82 000 daltonluk demir bağlayıcı bu protein gözyaşında 65-160 mg/ml gibi yüksek

düzeyleerde bulunmaktadırdır. Bazı bakterilerin, özellikle gram-negatiflerin virülansları, ortamda demir bulunduğu zaman artmaktadır. Ortamdaki demirin laktoferrinle bağlanması, mikroorganizmaların lizozim gibi enzimlerin etkisinde daha çok kalmasına yol açmaktadır (18,19).

2.1.2.2.5: Serüloplasmin

Bir akut faz proteini olan ve bakır taşıyan bu protein, bazı virusların çoğalma ve enfeksiyon oluşturmalarını önlemektedir. Ayrıca polimorf çekirdekli lökositlerden salınan yüksek reaktif serbest radikal süperoksidi hidrojen peroksite çevirerek süperoksit dismütaz olarak görev yapar (19).

2.1.2.2.6: Kompleman Sistemi:

Komplemanın klasik yolunu IgG veya IgM ile oluşan kompleksler aktive ederken, alternan yol endotoksin, IgA immünkompleksleri, bakteri polisakaritleri gibi maddelerle aktive olur. C3'te birleşen yollar bakteri opsonizasyonu, lizisi, kemotaksis ve fagositozda rol oynarlar (22,29).

2.1.2.3: Hücresel İmmün Yanıt:

2.1.2.3.1: Langerhans Hücreleri

Mezenşimal kökenli Langerhans hücreleri kornea ve konjonktiva yüzeylerinde yer alan dendritik hücrelerdir. Son yıllarda önemlerine dikkat çekilen bu hücreler ATPaz pozitif olup Ia/HLADR antijenlerini taşımaktadırlar (35). Langerhans hücreleri, limbus ve konjonktivada yoğun olarak yer almalarına rağmen, kornea merkezinde çok az sayıda bulunurlar. Ancak iltihabi durumlarda kornea merkezinde göç edebilirler ve proliferere olabilirler (22). Langerhans hücreleri makrofajların bazı özelliklerini taşımaktadır. Bu hücrelerde immünoglobulinlerin Fc parçaları için reseptörler bulunmakta, bir kompleman reseptörü yer almakta ve Ia antijeni bulunmaktadır. Langerhans hücreleri antijenleri bağlayarak, bunları lenf

düğümlerine taşımakta ve konakçı sensitizasyonunu sağlamaktadırlar. Bu hücreler yardımcı T hücrelerini ve B hücrelerini uyararak hümoral immün yanıtta katkıda bulunmaktadır (29). Langerhans hücreleri, iltihabi mediyatör maddeleri salgılayarak inflamasyonda da rol almaktadır. Topikal veya sistemik olarak verilen kortikosteroidler Langerhans hücrelerinin sayılarını azaltmaktadır (35).

2.1.2.3.2: Mast Hücreleri:

Travma veya allerjenler subkonjonktival mast hücrelerinin histamin, platelet aktive edici faktör, lökotrien ve heparin gibi maddeleri salgılayarak vazodilatasyon ve transüdyona yol açmasına neden olmaktadır. Böylece özgül antikor ve kompleman gibi maddeler ortamda mikroorganizmaların çoğalmasını önlemekte ve enfeksiyona karşı direnç göstermektedir (29).

2.1.2.3.3: Lenfositler:

Konjonktiva ile ilişkili lenfoid doku içinde hem T hem de B lenfositler yer almaktadır. Bu bölgeler antijenin işlendiği lenfoid doku özelliğini taşımakta ve göz yüzeyinin dış etkenlere karşı korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (18,29). Submukozal dokuda yer alan plasma hücreleri ise özellikle IgA yapımından sorumlu bulunmaktadır.

2.1.2.3.4: Doğal Öldürücü Hücreler:

Bu hücreler geniş granüler lenfositler olup T ve B hücresi yüzey belirleyicilerini taşımamaktadırlar. Virüslerin enfekte ettiği ve transformasyona uğrattığı hücelere karşı aktivite göstermektedirler. Bu hücreler etkilerini kontakt lizisle göstermektedirler (36).

2.1.3. Konjonktiva Florası

İnsanlar doğada yaygın bulunan mikroorganizmalar ile her zaman sıkı ilişki içindedirler. Bu ilişki nadiren hastalık şeklinde ortaya çıkar. İnsan organizmasının mikroorganizmalarla olan hastalık dışındaki ilişkileri genellikle kommensalizm (iki organizmanın kurduğu ortak yaşamda, bir canlının yarar sağladığı, diğerininse bu ortaklıktan etkilenmediği yaşam türüdür) şeklinde olur. İşte bu şekilde insan vücudunun çeşitli bölgelerinde organizmaya zarar vermeksizin gruplaşmış olarak yaşayan mikroorganizma topluluğuna Flora adı verilmektedir. İnsan vücudunun çeşitli bölgelerinde çeşitli cins mikroorganizmaların yerleşmeleri tümü ile rastlantıya bağlı bir olay değildir. Organizmanın her yeri ile ilişki içinde olan mikroorganizmalar, vücut bölgelerinin değişik pH'ı, döküntü maddelerinin değişik bileşimi ve var olan inhibitör madde etkilerine göre kalabilecekleri uygun bölgeyi seçerler ve orada kalırlar. Birlikte yerleştikleri başka cins mikroorganizmalarla aralarındaki ilişkiler sonunda bölgede mikrobik denge sağlanarak o bölgenin florası oluşur.

İnsan vücudunda çeşitli yerleşme bölgelerindeki flora iki türdür :

1-Sürekli Flora : Belirli bir bölgede, belirli yaşlarda, oldukça değişmeyen ve çeşitli etkiler altında zorla ortadan kaldırılsa bile kısa veya uzun bir süre sonunda yeniden kendi kendine oluşan floradır. Sürekli floradaki mikroorganizmalar buldukları yeri terk etmedikleri ve mikroorganizmalar arası denge bozulmadığı sürece hastalık oluşturmazlar.

2-Geçici Flora : Vucudun çeşitli bölgelerinde kalıcı floranın yanında çoğunluğu saprofit, bazen patojen mikroorganizmalardan oluşan, deri veya mukozalarda, birkaç saat, gün veya bir iki hafta kaldıktan sonra değişen ya da kaybolan mikroorganizmalar topluluğundan oluşan floradır. Bu mikroorganizmalar çevreden gelirler, hastalık yapmazlar ve aynı yerde sürekli olarak kalmazlar. Eğer geçici flora çeşitli etkilerle ortadan kaldırılacak olursa, yeniden oluşmazlar veya değişik bileşimde yenilenirler. Geçici floradaki mikroorganizmaların cinsi ortama bağlıdır. Sürekli flora ile birlikte bulunduğu sürece hastalık oluşturmazlar. Fakat sürekli flora ortadan kalkacak olursa patojenlik kazanıp hastalık oluşturabilirler.

Konjonktivanın normal mikrobiyolojik florası doğumdan itibaren oluşur ve yaşam boyu devam eder. Kapak ve konjonktiva florası koruyucu bir mekanizma

olarak görev yapar ve daha patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu önler (7,8). Konjonktiva bazı bireylerde steril kalabilir ancak doğumdan itibaren çevreye, yaşa, mevsime, vücut direncine ve genel hijyenik koşullara bağlı olarak değişiklik gösteren bir flora oluşur ve yaşlı popülasyonda steril kültür sayısı azalır. (7). Oküler yüzeyin mikrobiyal florası primer olarak stafilokok ve difteroidlerden oluşan gram-pozitif mikroorganizmalardır (7-9,37). Konjonktival yüzeylerden *Streptococcus pneumoniae*, *Hemofilus* türleri, *Moraksella*, *Neisseria*, *Basillus* türleri ve *Staphylococcus aureus* izole edilmekle birlikte genellikle bunlar geçici kolonizasyondur (7,8,38). Normal konjonktival florada %3-15 arasında izole edilen *Staphylococcus aureus*, göz enfeksiyonlarında en sık izole edilen bakterilerdendir. (38). Konjonktival florada bulunan bakteriler deri ve burun florası ile benzerlik gösterirler. Gram-negatif koliform bakteriler çok nadiren kapak veya konjonktivadan izole edilebilir. Ciddi patojen bakteri türlerinin florada geçici olarak bulunup, kolonizasyon yapmadıkları ancak ciddi enfeksiyon kaynağı olabilecekleri bildirilmiştir (7,8,38,39). Konjonktival florada bulunan mikroorganizmalar göze yapılan cerrahi girişimler, vücut direncinin kırılması, kötü beslenme ve kontakt lens kullanımı gibi durumlarda patojen hale geçerek enfeksiyon kaynağı olabilirler (8,37,40,41). Ayrıca anaerob bakteri ve mantar türleride daha seyrek olarak normal florada bulunabilirler. Anaerob bakterilerden konjonktivada en fazla *Propionibacterium acnes*'in izole edildiği bildirilmektedir (42). Diğer anaeroplara, nadiren kolonize olabilen *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Aktinomyces*, *Eubacterium* ve *Clostridium* türleridir (43). Gözün fungal florası genellikle değişken olup yaşanan bölgeye ve kişilerin uğraşlarına göre de değişmektedir (44-49). Konjonktival flora, cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde erkek-kadın arasında fark izlenmemektedir (44,50).

2.1.3.1. Stafilokoklar

Stafilokoklar, *Micrococcaceae* familyası içinde yer almaktadır. Stafilokoklar yuvarlak, katı besiyerlerinde daha belirgin olmak üzere düzensiz üzüm salkımına benzer kümeler bazen 3-5 kottan ibaret veya ikişerli gruplar oluşturan, tüm hücreleri birbirine benzerlik gösteren, sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüz koklardır. Bazı

kökenlerinde belirgin bir kapsül veya mukus katmanı oluşur. Gram pozitiflerdir. Birçok besiyerinde üreyebilirler. En tipik üremeleri kanlı agardadır. Kolonileri yuvarlak düzgün, kabarık, mat, S tipinde olup *S. aureus*'un kökenlerinin çoğunluğunda sarı pigment ve beta-hemoliz görülür. Stafilocoklar başta glikoz olmak üzere birçok karbonhidratları fermentatif olarak parçalarlar ve son ürün olarak laktik asit yaparlar. Gaz oluşturmazlar. Mannitole etkileri değişken olup özellikle *S. aureus* bu şekere etkilidir. Diğerlerinin etkisi değişkendir. Tüm stafilocoklar ve mikrokoklar özellikle glikozlu besiyerlerinde katalaz pozitiflerdir. Stafilocoklar başta burun mukozası, nazofarinks, deri ve daha az olmak üzere bağırsak ve diğer mukozaların normal floralarında bulunan bakterilerdir. İnsanlarda endojen ve eksojen kaynaklı çok çeşitli ve besin zehirlenmelerinden lokal irinlenmelere ve sepsislere varacak kadar çeşitli hastalıklar oluşturabilirler (51). Stafilocoklar arasında çeşitli türler vücudun değişik yerlerinde kolonize olurlar. Konjonktiva florasında özellikle *Staphylococcus epidermidis*'in en yoğun kolonize olan bakteri olduğu bilinmektedir (7-9).

Stafilocokların *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus* olmak üzere üç türü insan patojenidir. Bu üçünden *S. aureus* en önemlisidir. *S. aureus* diğerlerinden esas olarak koagülaz üretmesi ile ayırdedilir (52). İnsanlardaki stafilocok enfeksiyonlarında *S. aureus* öncelikle patojen olarak yer alır. Normalde oküler florada bulunmaz. Konjonktivitin en sık sebebidir. Doğumdan birkaç gün sonra insanda koloniler oluşur. Konjonktivaya, kapak kenarı, yüz cildi veya burundan ulaşır. Gözde akut, kendini sınırlayan veya kronik sessiz konjonjivit yapar. Toksinleri de içeren biyolojik aktif salgıları, ilave olarak blefarit, filiktenülozis, marjinal keratit ve epiteliyal keratit gibi değişik tablolara sebep olur. Konjonktival yaymalarda polimorfonükleer reaksiyon görüntüsü izlenir (53-58). *S. aureus* dışındaki diğer stafilocoklar *Coagulase Negative Staphylococcus* (CNS) adı altında isimlendirilmiştir. Bunlar içinde de en sık izole edilen *S. epidermidis*'tir. *S. epidermidis* yerleşim bakımından yaygın bir özellik gösterir ve sıklıkla fırsatçı patojen olarak enfeksiyon yapar (51). Normalde göz florasında bulunur. Uygun ortamda patojen hale geçerek kronik blefarokonjonjivit yapabilir, enfeksiyon yapan suşlar, *S. aureus* benzeri toksinler üretebilir (53,56-59). Hem koagülaz-pozitif hem de koagülaz-negatif stafilocoklar değişik oküler enfeksiyonlardan sorumludur. Bu

mikrobiyal ajanların birçok olguda dakriyosistit, keratit ve endoftalmiden sorumlu oldukları bilinmektedir (60).

2.1.3.2. Streptokoklar

Streptokoklar, *Streptococcaceae* familyası içinde yer almaktadır. Yuvarlak veya oval şekilli, tek tek, ikişer ikişer bir arada bulunan veya kısa-uzun zincir teşkil eden, Gram pozitif, katalaz negatif, kok şeklinde mikroorganizmalardır. Streptokoklar kanlı agardaki hemolizlerine göre sınıflandırılmışlardır (51). Ağız, boğaz, burun ve diğer mukozal alanlar yanı sıra deri ile sindirim ve genital sistemin normal florasında bulunabilen streptokoklar, insanlarda çok çeşitli enfeksiyonlar da meydana getirmektedirler. Streptokokkal farenjit, impetigo, bakteriyel endokardit ve idrar yolu enfeksiyonları yanında akut romatizmal ateş, romatizmal kalp hastalığı ve akut glomerulonefrit gibi çok ciddi postinfeksiyöz sendromlara yol açmaktadırlar. Streptokokların çoğu aerob veya fakültatif anaerob iken bir kısmı zorunlu anaeroptur (*Peptostreptococcus* spp.) (51). *Streptococcus pneumoniae* göz florasında geçici olarak kolonize olabirse de başlıca konjunktivit etkenleri arasında yer almıştır (61).

2.1.3.3. *Moraxella* cinsi

Moraxella cinsi bakteriler *Moraxellaceae* familyası içinde yer almaktadır. Gram negatif diplokoklardır. Bazen kokobasil şeklinde olabilirler (*M.lacunata*). Aerop, endosporları yoktur, hareketsizdirler. Oksidaz ve katalaz pozitifler. Şekerlere etkisizdirler ve nitratları nitrite çevirirler. Klinik örneklerde lökositlerin içinde bulunabilirler. Başlıca hastalık yapan türü *M.catarrhalis*'tir. Bunlar üst solunum yolu normal florasının üyesi olarak kabul edilirse de özellikle immün yetmezlikli olgularda sinüzit, otit, bronşit ve pnömoni yapabilirler (62). *M.lacunata* özellikle septisemi, endokardit, menenjit gibi invaziv enfeksiyonlarda belirlenmiştir. Ayrıca göz enfeksiyonlarında küçük bir yüzdeye sahip olmasına rağmen konjunktivit etkenleri arasında yer almıştır (51).

2.1.3.4. *Neisseria* Cinsi

Neisseria cinsi bakteriler *Neisseriaceae* familyası içinde yer almaktadır. Gram negatif koklar olup, genellikle çift çift dururlar. Fermentasyon kabiliyetleri azdır. Bazı türleri sarımsak pigment yaparak ürerler. Aerob mikroorganizmalar olup, anaerobik şartlarda üremezler. Katalaz ve oksidaz reaksiyonları pozitif olup indol negatifler. Nitratları nitrite çeviremezler ve genelde şekerlere etkilidirler (51). *Neisseria* cinsleri (*N.subflava*, *N.lactamica* vb.) normal nazofarinks florasında bulunurlar ve bazen lokal mukoza enfeksiyonlarında yer alabilirler. *Neisseria* cinsi *N.gonorrhoeae* ve *N.meningitidis* olmak üzere iki önemli insan patojeni içerirler. *N. meningitidis* sağlıklı insanların orofarenksinde %30-40 bulunur, epidemik menenjit yaparlar. Konjonktivit yapmaları nadirdir, ancak çocuk ve gençlerde menengokoksemi ile birlikte ciddi konjonktivit yaparlar. *N.gonorrhoeae* patojenitesi epitele yapışabilme kabiliyetine bağlıdır. Epitel hücrelerini ve polimorfonükleer lökositleri işgal eden gerçek bir epitelyal parazittir. Fagositozdan kurtulma kabiliyeti vardır. Gonore ve yenidoğan konjonktivitinin temel etkeni olarak bilinmektedir (63).

2.1.3.5. *Bacillus* cinsi

Bacillus cinsi bakteriler *Bacillacea* familyası içinde yer almaktadır. Aerop, sporlu, Gram pozitif boyanan basil şeklinde bakterilerdir. Tek tek veya uzun zincirler şeklinde görülürler. Santral, terminal veya subterminal sporları vardır. Sporlar sıcaklık, radyasyon, dezenfektan ve kuruluğa karşı direnç gösterebilirler. Birçok tür doğal ortamda saprofit özellik gösterirken bazı türler fırsatçı veya patojen olabilirler. Başlıca habitatları toprak, tatlı su ve deniz suyudur. Uygun şartlarda polipeptid yapısında kapsül geliştirirler. Bu cins içinde *B.anthraxis* ve *B.mycoides* dışında tüm bakteriler hareketlidir. *B.anthraxis* dışındaki türler nadiren primer patojen olarak karşımıza çıkarlar ve ancak immün yetmezlikli hastalarda karışık enfeksiyonlarda seyrek olarak patojen rol oynarlar. Tıbbi önem taşıyan iki *Bacillus* türü vardır: Şarbona neden olan *B. anthracis* ve gıda zehirlenmesine neden olan *B.cereus*'tur. *B.cereus* en önemli oküler patojenlerin arasında yer almaktadır (51). Bu organizmanın konjonktiva florasında geçici kolonizasyonu sonucu keratit oluşumuna

sebepe olduğu gösterilmiştir. Spesifik enzimleri ve toksinleri ile enfeksiyona sebepe olabileceği belirlenmiştir (64).

2.1.3.6. *Haemophilus* cinsi

Haemophilus cinsi bakteriler *Pasteurellaceae* familyası içinde yer almaktadır. Çok zor üreyen ve gelişebilmek için kan ve kan faktörlerine gereksinimi olan küçük, pleomorfik, Gram negatif, sporsuz, hareketsiz, aerob ve fakültatif anaerob, çoğunlukla st solunum yollarında yerleşen, basil şeklinde mikroorganizmalardır. Bu bakteriler, çoğalabilmeleri için ısıya dayanıklı X faktörüne ve ısıya duyarlı V faktörüne gereksinimlerine göre birbirinden ayrılır. İnsanlarda enfeksiyona neden olan en önemli tür kapsül oluşturabilen *H.influenzae*'dir. Hemofilusların biyokimyasal reaksiyonları değişkendir. Safraya dayanıksızdır, erirler. Nitrat redüksiyonu yaparlar, genelde indol yapar, üreyi parçalarlar. Hemofilus grubundaki bakteriler başta solunum yolu olmak üzere vücudun değişik bölgelerinde flora elemanı olarak bulunabilir ve uygun koşullarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilirler (51). Hemofilus'lardan özellikle *H.influenzae* bakteriyemi, nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, konjonktivit, pnömoni, selülit gibi pek çok enfeksiyonun nedenidir. *Haemophilus influenza* tip 3 (*H.aegyptius*) diğer konjonktivit yapan bakteriler gibi, sağlıklı taşıyıcıların st solunum yollarında bulunur. Konjonktiva florasında az sayıda kolonize oldukları gösterilmiştir (65).

2.1.3.7. Difteroid omaklar

Gram pozitif, katalaz pozitif, sporsuz, hareketsiz, aerobik veya fakültatif anaerobturlar. Konjonktival florada yer alan difteroid çomakların genelde *Corynebacterium* ailesinde yer aldığı bildirilmiştir (7,8). Deri ve mukoza florasında bulunurlar. Normal şartlarda patojen olmamalarına rağmen özellikle hastanede uzun süre yatanlar, ntropenikler, kateterli hastalar, organ transplantlı hastalar, prostetik kalp kapağı olan hastalar ve immunosupresiflerde enfeksiyona neden olurlar (66).

2.1.3.8. *Propionibacterium* cinsi

Propionibacterium cinsi bakteriler *Propionibacteriaceae* ailesi içinde yer almaktadır. *Propionibacterium* cinsi geç üreyen, sporsuz, Gram pozitif, anaerobik bakterilerdir. Şekilleri çomak şeklinde veya dallanmış, tek tek, çiftler halinde veya grup halinde görülebilirler. Glikozdan genellikle propionik asit, laktik asit ve asetik asit üretirler. Gram pozitif hücre duvarları bakteriye yapısal stabilite kazandırarak, kuruluğa, osmotik basınca ve mekanik strese karşı dirençli olmalarını sağlar (51). *Propionibacterium*'lar genellikle nonpatojenik bakterilerdir. *Propionibacterium* cinsinde bulunan *P.acnes* anaerop ya da aerotoleran olabilen hareketsiz sporsuz, Gram pozitif, pleomorfik bir çomaktır. Bu bakteri, deri, ağız, nazofarenks, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem ve konjonktivanın normal florasında yer almaktadır. *P.acnes* kan kültürlerinden sıklıkla kontaminant olarak üretilmektedir (67). Bununla birlikte başta akne vulgaris olmak üzere nadiren endokarditlere, santral sinir sistemi şant enfeksiyonlarına yol açabilmektedirler. Konjonktiva florasında özellikle *P.acnes*'in yoğun olarak kolonize olduğu bilinmektedir. *P.acnes* genellikle endoftalmi ajanı olarak kabul edilen bir mikroorganizma olsa da bakteriyel konjonktiviten sorumlu olduğu az sayıda yayında gösterilmiştir (68).

2.1.3.9. Gram Negatif Çomaklar

Enterobacteriaceae ailesi yaklaşık 0,3-1,0 µm en ve 1,0-6,0 µm boyunda, çoğu hareketli Gram negatif çomaklardır. Endospor oluşturmazlar, fakültatif anaeropturlar, besiyerlerinde kolaylıkla ürerler. Bazıları tek karbon kaynağı olarak glikozu kullanırlar. Tümü oksidaz negatiftirler. Fermentatif metabolizmaları var olup glikozu parçalayarak asit ve birçoğu gaz da oluşturabilir (51).

Salmonella, *Shigella* türleri, *Yersinia pestis* gibi türler insanlarda hastalık yaparken, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus mirabilis* gibi türler kommensal florada bulunur ve enfeksiyonlara sebep olabilirler (51). Gram negatif koliform bakteriler çok nadiren göz kapağı veya konjonktivadan izole edilebilir. Patojenitesi yüksek olan türler ise kolonizasyondan ziyade enfeksiyon oluşturma eğilimindedirler (38).

Pseudomonas aeruginosa doğada su, toprak, bitki, hayvan ve insanlarda sıklıkla bulunan Gram negatif bir basildir. Kuruluğa duyarlı olmasına rağmen, uygun ısıdaki sulara aylarca canlı kalabilmesi, pek çok organik maddeyi metabolize edebilmesi ve hastanelerde yaygın kullanılanlar dahil olmak üzere bir çok antibiyotik ve dezenfektan maddeye karşı dirençli oluşu ile önemli bir hastane enfeksiyonu etkenidir (69). *Pseudomonas*, oftalmik solüsyonları en sık kontamine eden ajandır.

Pseudomonas göz içine yerleştiğinde hızlı bir şekilde çoğalmakta ve ürettiği hücre dışı enzimler aracılığıyla, ilerleyici yıkım sonucu göz kaybına kadar ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Pseudomonas aeruginosa* kontakt lens kullanımına bağlı korneal ülserasyon ve keratit gibi enfeksiyonlarda etken olarak bildirilmiştir (70).

2.1.3.10. *Candida*

Candida türleri normalde insan deri ve mukoza florasında bulunan organizmalardır. Bazı hazırlayıcı faktörlerin varlığında kandidoz olarak tanımlanan yüzeysel ve/veya derin akut ve/veya kronik enfeksiyonlara neden olurlar. Florada bulunmaları nedeniyle enfeksiyonların çoğu endojendir. Sistemik mikozlar arasında en sık görüleni kandidozdur. Klinik örneklerde ve kültürlerinde *Candida* türleri 3-6µm büyüklüğünde oval, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Ayrıca yalancı hif (pseudohif) de oluştururlar. *Candida* türleri Sabouraud-Dekstroz-Agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde oda ısısında ve 37 oC'de 24 saatte üreyip genellikle kirlibeyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı kokulu koloniler oluştururlar. Çok sayıda olan *Candida* türlerinden ancak bazıları insanda enfeksiyon etkenidir. En sık görülen kandidoz etkeni *C. albicans*'tır. Kandidozun gelişmesinde derinin maserasyonu, hücresel immün yetmezlik, immünsüpresif ilaçlar gibi bazı predispozan faktörler söz konusudur. Kandidozdan korunmada en önemli olan, normal flora dengesinin korunması ve sağlam bir bağışıklık sistemidir (71).

2.2.Alkolizm

2.2.1: Alkol Kullanımının Tarihçesi

Alkol kullanma alışkanlığı insanlık tarihi kadar eski olup, Paleolitik Çağ'a kadar uzanmaktadır (1). M.Ö. 2000 yıllarında Hammurabi kanunlarında alkol ticareti anlatılmaktadır. Roueche, taş devrinden günümüze kadar hemen hemen tüm kültürlerde alkol kullanıldığını söylemektedir (72).

Kaynaklara göre ilk keşfedilen psikofarmakolojik ajan alkoldür. Alkol kelimesi Arap dilindeki bir şeyin özü, aslı, cevheri anlamındaki “al kihl” sözcüğünden gelmektedir. Damıtma işlemi M.S. 800'de Arabistan'da keşfedilmiştir. Asırlarca distile alkol tıpta da kullanılmıştır. Tarih boyunca Hipokrattan başlayarak pek çok hekim alkollü içkilerin insan sağlığına olan zararlı etkilerinden söz etmişlerdir. 1700'lerde Dr. Benjamin Rush aşırı alkol kullanımını bir hastalık olarak tanımlamış, tedavisinde alkolden tamamen uzak durmak olarak belirlemiştir. Ancak diğer ruhsal rahatsızlıklar gibi, alkolizmin de ahlakî ve dinî açıklamalardan uzaklaştırılması ve tıbbî bir sorun olarak kabul edilmesi son 150 yılda olmuştur (73). 19. yüzyıl başlarında alkol bağımlısı hastalar için sıklıkla kullanılan terim “ayyaşlık”tır. Bir halk sağlığı uzmanı olan Magnus Huss (1849), alkolün ruhsal ve bedensel etkilerini göz önüne alarak, alkol bağımlılığını ayrı bir klinik antite olarak incelemiş ve “alkolizm” terimini önermiş, sonrasında da bu terim tüm dünyada kabul görmüştür. Huss alkolizmi akut ve kronik formlar olarak iki gruba ayırmıştır, sarhoş olma ve deliryum tremensi akut form, alkolün kronik etkilerini ise kronik form olarak değerlendirmiştir (74).

2.2.2: Alkolün Farmakolojisi ve Etkileri

Alkol doymuş karbon atomlarına bağlı hidroksil (OH) gruplarından oluşan organik bileşiktir. Etil alkol (etanol) alkollü içeceklerde bulunan şeklidir. Etanolün kimyasal formülü CH_3-CH_2-OH dir. Kalori değeri yüksek olan alkolün 1 gramı 7 kalori sağlar (75).

Alınan alkolün yaklaşık %10'u mideden, kalanı da B vitaminlerinin de emilim bölgesi olan ince bağırsaklardan emilir. Etanol suda kolay çözüldüğü için hızla kan dolaşımına katılarak tüm dokulara yayılır. Özellikle su oranı yüksek dokulara daha hızlı ulaşır. Yağda çözünürlüğü de orta derecede olduğundan hücre zarları üzerine de etkileri vardır (76).

Alkol alındıktan sonra en üst kan alkol düzeyine genellikle 45-60 dakika sonra ulaşılır. Bu süre midenin boş olmasına veya alkolün yemekle alınmasına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Midenin boş olması alkol emilimini ve kana karışmasını hızlandırır (76).

Vücudun bazı tepkileri alkole karşı koruyucu etki gösterir, örneğin alkolün midedeki yoğunluğu çok artarsa, mukus salgınımı artar ve pilorik kapak kapanır. Midedeki bu değişiklikler alkol emilimini yavaşlatır ve ince bağırsağa geçmeden alkol bir süre midede tutulmuş olur. Böylece yüksek miktarlarda alkol midede saatler boyunca emilmemiş halde bekleyebilir. Ayrıca pilor spazmı sonucunda sıklıkla bulantı ve kusma oluşur (76).

Emilen alkolün %90'ı karaciğerden oksidasyonla, geri kalanı ise değişmemiş halde akciğerlerden ve böbreklerden elimine edilir. Oksidasyon oranı vücudun enerji gereksinimlerinden bağımsızdır. Vücut yaklaşık olarak saatte 15mg/dl alkolü metabolize eder. Fazla alkol alım öyküsü olan hastalarda gerekli enzimlerin upregulasyonu (yukarı ayarlama) sonucunda alkolün hızlı metabolizasyonu sağlanır (77).

Alkol metabolizmasından sorumlu iki enzim bulunmaktadır; alkol dehidrogenaz ve aldehid dehidrogenaz. Alkol dehidrogenaz enzimi ile alkol toksik bir bileşen olan asetaldehide dönüşür, aldehid dehidrogenaz ise asetaldehidin asetik asite dönüşümünü katalize eder. Daha düşük alkol dehidrogenaza sahip oldukları gösterilen kadınların, erkeklerle karşılaştırıldığında aynı miktar alkolle daha fazla zehirlenme durumuna geldikleri gösterilmiştir (76).

Alkolün beyin üzerine etkilerini açıklayabilecek tek bir mediyatör belirlenmemiştir. Alkolün sinir membranı üzerine etkileri, biyokimyasal etkileriyle ilgili en çok üzerinde durulan görüşü oluşturmaktadır. Kısa dönem kullanımında alkol membran akışkanlığını artırır. Uzun dönem kullanımında ise membranın rijid bir hale geldiği ileri sürülmektedir. Bu da membranların işlevini yerine getirmelerini

engellenebilmektedir. Son çalışmalarda alkolün iyon kanalları üzerine etkilerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda alkolün nikotinik asetil kolin, serotonin, GABA reseptörlerini değiştirirken, glutamat reseptörleri ve voltaja bağlı kalsiyum kanallarını inhibe ettiği gösterilmiştir (76,78).

Bir derece çapraz tolerans ve çapraz bağımlılık olan barbituratlar ve benzodiazepinler gibi alkolün de moleküler etkilerinin sonucu santral depresyon ortaya çıkar. Kan alkol düzeyi %0,05'e ulaştınca düşünce, yargılama ve kendini kontrol etmede bozulmalar oluşur. Yüzde 0,1'de, istemli motor hareketlerde beceriksizleşme başlar. Yüzde 0,2 düzeyinde beynin tüm motor alan fonksiyonları baskılanır. Yüzde 0,3 düzeyinde kişi büyük olasılıkla tamamen konfüze veya stuporda, % 0,4-0,5 düzeyinde ise komadadır. Daha yüksek düzeylerde beynin solunum, dolaşım sistemi gibi hayati işlevleri üzerine kontrolü etkileneceği için ölümlerle karşılaşılır. Uzun süre alkol kullanan kişiler, daha yüksek düzeyleri tolere edebilirler (76,78).

Alkol kullanımı uykuya geçişi kısaltırken derin uyku üzerine olumsuz etkileri vardır. REM ve derin uyku evrelerini kısaltmakla beraber uyku bölünmesini artırır. Dolayısıyla alkolün insanların uyumasına yardımcı olduğu sözleri sadece bir mit olarak değerlendirilmektedir. Alkolün diğer fizyolojik etkilerine bakıldığında; alkolün asıl zararlı etkisinin karaciğerle ilişkili olduğu görülür. Artan alkol kullanımı karaciğerde yağ ve protein birikimine, dolayısı ile yağlı karaciğer gelişmesine neden olur. Bu durum, fizik muayenede hepatomegali olarak tespit edilebilir. Karaciğer yağlanması ile ciddi karaciğer hasarı arasında ilişki tam olarak gösterilemese de alkol kullanımının alkole bağlı hepatit ve sirozla ilişkisi bilinmektedir. Uzun dönem ağır içicilik; özefajit, reflü, gastrit, aklorhidri, gastrik ülser gelişimi ile ilişkilidir. Özofajial varisler, ince bağırsak hastalıkları, pankreatik yetmezlik, pankreatit, pankreas kanseri de uzun süre alkol kullanımında izlenebilmektedir (76).

Alkol ile immün sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, etanol kullanımı sonucu periferik kan, dalak ve timusta lenfoid hücrelerin azaldığı, özellikle T hücrelerine bağlı immün yanıtlarda supresyonun olduğu, IL-2 sitokin yolunun kullanılmadığı, gösterilmiştir (79,80).

Ağır alkol kullanımı, besin sindirimini normal prosedürlerini etkileyerek yetersiz sindirime ve buna bağlı olarak bazı vitamin ve proteinlerin emilim

eksikliğine yol açabilmektedir. Bu etki alkol bağımlılarındaki kötü beslenme alışkanlıkları ile beraber olunca, özellikle B vitamini olmak üzere ciddi vitamin eksiklikleri izlenmektedir. Önemli miktarlarda alkol alımı; artmış kan basıncı, lipoproteinler ve trigliseridlerin disregülasyonu, artmış koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Alkol kullanım bozukluğu olmadan da alkol kullanımının, istirahat kardiyak outputunu, kalp atım hızını, miyokardiyal O₂ tüketimini arttırdığı gözlenmiştir. Alkol ve diğer ilaç/maddelerin etkileşimi tehlikeli hatta ölümcül olabilmektedir. Alkol ve fenobarbütal gibi bazı maddeler karaciğerden metabolize edilirler ve uzun süreli kullanımlarında metabolizmalarında artış olur. Alkol ile ilişkili bozukluğu olan kişiler, alkolsüz olduklarında bu artmış metabolizma nedeniyle sedatif hipnotikler gibi ilaçlara tolerans geliştirirler. Aynı şekilde bu insanlar alkol intoksikasyon durumundayken; ilaçlar aynı metabolizma mekanizması için alkol ile yarışır ve bu maddelerin potansiyel toksik etkilerinde artış olur (76).

Alkol ve diğer merkezi sinir sistemi depresanlarının etkileri sinerjistikdir. Sedatif hipnotik ilaçların dozu arttırıldığında ve özellikle alkolle kombine edildiğinde sedasyondan motor ve entellektüel bozulmayı da içeren stupor, koma ve ölüme kadar gidebilen tablo ile karşımıza çıkabilir. Sedatif hipnotikler ve diğer sikotropikler alkolün etkilerini güçlendirdikleri için, kişiler özellikle dikkat gerektiren işlerde bu kombinasyon yönünden uyarılmalıdır (78).

2.2.3. Alkol ile İlişkili Bozukluklarının Sınıflandırılması

DSM-V (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders V) alkolle ilişkili bozuklukları; alkolle ilişkili bozukluklar, alkolün yol açtığı diğer bozukluklar ve tanımlanmamış alkolle ilişkili bozukluklar olarak 3 gruba ayırmaktadır (81). Alkolle ilişkili bozukluklar başlığı altında ise alkol kullanım bozukluğu, alkol esriklığı (entoksikasyonu) ve alkol yoksunluğu olarak 3 sınıf altında ele almıştır (81). ICD-10 ise alkol kullanım bozukluklarını alkol bağımlılık sendromu ve alkol zararlı kullanımı olarak sınıflandırmıştır. Alkol kullanımının fiziksel ya da ruhsal sağlığa zarar verici düzeyde olması ICD-10 sınıflandırmasında “alkol zararlı kullanımı” olarak sınıflandırılmaktadır (82).

2.2.3.1. DSM-V Sınıflamasına Göre Alkolle İlişkili Bozukluklar

- Alkol Kullanım Bozukluğu
- Alkol Esikliği (Entoksikasyonu)
- Alkol Yoksunluğu (81)

2.2.3.2. DSM-V Sınıflamasına Göre Alkolün Yol Açtığı Diğer Bozukluklar:

- Alkolün Yol Açtığı Psikozla Giden Bozukluk
- Alkolün Yol Açtığı İki Uçlu Bozukluk
- Alkolün Yol Açtığı Depresyon Bozukluğu
- Alkolün Yol Açtığı Kaygı Bozukluğu
- Alkolün Yol Açtığı Uyku Bozukluğu
- Alkolün Yol Açtığı Cinsel İşlev Bozukluğu
- Alkolün Yol Açtığı Yeğın ya da Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluk (Alkol Esikliği Deliryumu ve Alkol Yoksunluğu Deliryumu) (81)

2.2.3.3. Tanımlanmamış Alkolle ilişkili Bozukluk

Klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olan, ancak bunların alkolle ilişkili bozukluklar ya da madde ile ilişkili bozukluklar ve bağımlılık bozuklukları tanı kümesindeki herhangi birinin tanısı için tanı ölçütlerini tam karşılamadığı durumlarda bu kategori kullanılır (81).

2.2.3.4. ICD-10 Sınıflamasına Göre Alkol Kullanım Bozuklukları

- Akut Zehirlenme
- Zararlı Kullanım
- Bağımlılık Sendromu

- Yoksunluk Durumu
- Yoksunluk Durumu (Deliryumla Birlikte)
- Psikotik Bozukluk
- Amnezik Sendrom
- Kalıntı ve Geç Başlayan Psikotik Bozukluk
- Başka Ruhsal ve Davranışsal Bozukluk
- Belirlenmemiş Ruhsal ve Davranışsal Bozukluk (82)

2.2.3.5. DSM-V' e Göre Alkol Kullanım Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. Son 12 aylık bir süre içinde, aşağıdakilerden en az ikisi ile kendini gösteren, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellikte düşmeye yol açan, sorunlu bir alkol kullanım örüntüsü:

1. Çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak alkol alınır.
2. Alkol kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır.
3. Alkol elde etmek, alkol kullanmak ya da yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır.
4. Alkol kullanmaya içinin gitmesi ya da alkol kullanmak için çok büyük bir istek duymaya da kendini zorlanmış hissetme.
5. İşte, okulda ya da evdeki konumunun gereği olan başlıca yükümlülüklerini yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici alkol kullanımı.
6. Alkolün etkilerinin neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına karşın alkol kullanımını sürdürme.
7. Alkol kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin ya da eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması ya da azaltılması.
8. Yineleyici bir biçimde, tehlikeli olabilecek durumlarda alkol kullanma.
9. Büyük bir olasılıkla alkolün neden olduğu ya da alevlendirdiği, sürekli ya da yineleyici bedensel ya da ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın alkol kullanımı sürdürülür.

10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması

a. Esrikliği ya da istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde alkol kullanma gereksinimi.

b. Aynı ölçüde alkol kullanımının sürdürülmesine karşın belirgin olarak daha az etki sağlanması.

11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması:

a. Alkole özgü yoksunluk sendromu (alkol yoksunluğu için A ve B tanı ölçütlerine başvurun).

b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak ya da kaçınmak için alkol (ya da benzodiazepin gibi yakından ilişkili bir madde) alınır.

Varsa Belirtiniz:

Erken yatışma evresinde: Daha önce alkol kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, alkol kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında, 'Alkol kullanmaya içinin gitmesi ya da alkol kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme'), 12 aydan daha kısa süreli olmak üzere, en az 3 aydır karşılanmamaktadır.

Sürekli yatışma ile giden: Daha önce alkol kullanım bozukluğu için tanı ölçütleri tam karşılandıktan sonra, alkol kullanım bozukluğunun hiçbir tanı ölçütü (A4 tanı ölçütü dışında, 'Alkol kullanmaya içinin gitmesi ya da alkol kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme'), 12 ay ya da daha uzun bir süredir, hiçbir zaman karşılanmamıştır.

Denetimli çevrede: Kişi, alkole ulaşmasının kısıtlandığı bir çevrede ise bu ek belirleyici kullanılır. (81).

2.2.3.6. ICD-10 Sınıflamasına Göre Bağımlılık Sendromu Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden en az üçünün son bir yıl içinde bulunması

- Alkol içmek için güçlü bir istek olması
- Alkol alma davranışını denetlemede güçlük (alınan alkol miktarını ayarlayamama, kullanım süresini ayarlayamama ve başarısızlıkla sonlanan bırakma girişimleri)

- Alkol kullanımı azaltıldığında ya da bırakıldığında tipik yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması
 - Alkol ile gerekli iyilik halini elde etmek için (rahatlık, sarhoşluk, keyif) gittikçe artan miktarlarda alkole gereksinim duyma (tolerans gelişimi)
 - Alkolü elde etmek, kullanmak ve etkilerini gizlemek için harcanan çabanın, diğer ilgi ve uğraşlara yer vermeyecek şekilde giderek artması
 - Aşırı alkol kullanımı nedeniyle ruhsal, sosyal, fiziksel zararlar ortaya çıkmış olmasına rağmen alkol kullanımını sürdürme (82)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif karşılaştırmalı vaka-kontrol klinik çalışması Aralık 2011-Ekim 2013 arasında yapıldı. Olgular iki gruba ayrıldı. Grup 1'e DSM-V'e göre alkol kullanım bozukluğu tanısı alan, Blue Mountains Eye Study(BMES) ve Beaver Dam Eye Study'ye göre ağır alkol içiciliği olan ve psikiyatri departmanından oftalmolojik muayene için danışılan 55 hastanın 55 gözü dahil edildi.

Grup 2'ye yaş, cinsiyet ve sigara içme alışkanlığı açısından eşleştirilmiş oftalmoloji bölümüne rutin göz muayenesi için gelen gönüllü 55 hastanın 55 gözü dahil edildi.

Her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı (Ek1) ve çalışma medikal kalifiye personel tarafından Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yapıldı. Bu çalışma lokal etik komite tarafından onaylandı.

Hastaların değerlendirilmesi ve testleri bir oftalmolog tarafından yapıldı. En iyi düzeltilmiş snellen görme keskinliği, slit lamb ve fundus muayenelerini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Muayene sonucunda sağlıklı olduğu tespit edilen olgular çalışmaya alındı.

Ağır içiciliği Blue Mountains Eye Study (BMES) ve Beaver Dam Eye Study'nin çıkarımları ile uyumlu olarak 4 ya da daha fazla içme olarak tanımladık (83,84). Ek olarak tüketilen alkolün grup 1 hastalarda rakının bir dublesi 20 gr alkol içerdiğinden en az 80 g/gün idi (85). Tüm hastalar erkek bireylerden seçildi. Bunun nedeni bölgemizde alkol kullanım bozukluğu tanılı bireylerin tamamına yakınının erkek bireylerden oluşuyor olmasıydı.

Araştırmaya dahil olma kriterleri

- a) Bir yıldan fazla düzenli veya düzensiz günlük ve/veya haftalık alkol alıyor olmak. Alkol kullanımına son bir haftaya kadar devam ediyor olmak.
- b) Sistemik veya göz ile ilgili herhangi bir hastalığı olmamak.
- c) Göz cerrahisi geçirmemiş olmak.
- d) Son üç ay içinde göze topikal ilaç kullanmamış olmak.
- e) Sistemik ilaç kullanmıyor olmak. Özellikle son üç ay içinde.
- f) Yaşın 20 ile 60 arasında olması.
- g) Kontrol grubundaki hastalar içinde bu (a) şıkı hariç diğer kriterler geçerlidir.

Araştırmadan çıkartılma kriterleri

- a) Araştırmaya dahil olma kriterlerini taşıyor olmak.

3.1. Kullanılan Besiyerleri

3.1.1. Kanlı Agar Besiyeri

Tripticase veya peptone 15gr
Soya enzimatik hidrolizati 5gr
NaCl 5gr
Agar 15gr
Distile su 1000 ml
pH:7.3

Kullanıma hazır toz halindeki besiyeri üretici firma önerileri doğrultusunda tartılarak distile su içine bırakıldı ve daha sonra sıcak suda kaynatılarak eritildi. Otoklavda 121⁰C’de 15 dakika steril hale getirildi ve 50⁰C’ye soğutuldu. Defibrine koyun kanından her 1 litre besiyeri için 70 ml eklendi. Sıvı halde bulunan besiyeri karıştırılarak homojen hale getirildi ve steril petri kaplarına kalınlıkları 4 mm olacak şekilde döküldü.

3.1.2. Çikolatamsı Agar

Proteose peptone 7,5 gr

Polypeptone 7,5 gr

Nişasta (buğday) 1 gr

NaCl 5 gr

K₂HPO₄ 4 gr

KH₂PO₄ 1 gr

Agar 10 gr

Distile su 1000 ml

pH. 7.3

Kullanıma hazır toz halindeki besiyeri üretici firma önerileri doğrultusunda tartılarak distile su içine bırakıldı ve daha sonra sıcak suda kaynatılarak eritildi. Otoklavda 121⁰C’de 15 dakika steril hale getirildi ve70⁰C’ye soğutulup içine 50-100 ml defibrine koyun kanı eklendi.

Karıştırılarak steril petri kaplarına kalınlıkları 4 mm olacak şekilde döküldü.

3.1.3. Crystiensen Üre Agar

Üre baz eriyiği

Peptone 1 gr

KH₂PO₄ 2 gr

NaCl 5 gr

D-Glucose 1 gr

Üre 20 gr

Fenol kırmızısı 12 mg

Saf su 100 ml

pH: 6.8

Agar eriyiği

Agar 15 gr

Distile su 900 ml

Önce üre baz eriyiği hazırlandı. Agar eriyiği sıcak suda kaynatılarak eritildi. Otoklavda 121⁰C'de 15 dakika steril hale getirildi. Besiyeri 50 ⁰C'ye soğutulduktan sonra üzerine üre baz eriyiği ilave edildi. Karıştırılıp steril cam tüplere 4-5 ml hacimde döküldü.

3.1.4. Eosine-Methylene-Blue Agar

Peptone 10,0 g/L
K₂HPO₄ 2,0 g/L
Lactose 5,0 g/L
Sucrose 5,0 g/L
Eosin Y yellowish 0,4 g/L
Methylene Blue 0,07 g/L
Agar agar 13,5 g/L.

Kullanıma hazır toz halindeki besiyeri üretici firma önerileri doğrultusunda tartılarak distile su içine bırakıldı ve daha sonra sıcak suda kaynatılarak eritildi. Otoklavda 121⁰C'de 15 dakika steril hale getirildi ve karıştırılarak steril petri kaplarına kalınlıkları 4 mm olacak şekilde döküldü.

3.1.5. Sabora-Dekstroz Agar

40/L dextrose
10 g/L peptone
20 g/L agar
pH 5.6

Kullanıma hazır toz halindeki besiyeri üretici firma önerileri doğrultusunda tartılarak distile su içine bırakıldı ve daha sonra sıcak suda kaynatılarak eritildi. Otoklavda 121⁰C'de 15 dakika steril hale getirildi ve karıştırılarak steril petri kaplarına kalınlıkları 4 mm olacak şekilde döküldü.

3.2. Gram Boyama Yöntemi

Katı besiyerinde üremiş kolonilerden öze ile alınarak lam üzerinde bir damla serum fizyolojik içerisinde süspansiyon edildi. Hazırlanan preparatlar havada kurumaya bırakıldı ve kuruduktan sonra alevde tespit edildi.

-İlk aşamada lamın her tarafını kaplayacak şekilde Kriystal violet damlatılıp 1 dakika bekletilen preparat daha sonra çeşme suyunda yıkandı.

-İkinci aşamada preparat üzerine lugol damlatılarak yine 1 dakika bekletildi ve yine çeşme suyunda yıkandı.

-Üçüncü aşamada preparat üzerine %96'lık etil alkol damlatılarak 30 saniye bekletilip yıkandı.

-Son aşamada ise preparat üzerine zıt boya olarak sulu fuchsin damlatılıp yine 1 dakika bekletildi ve yıkandı. Preparatlar havada kurutulup immersiyon objektifi ile incelendi.

3.3.Katalaz ve Oksidaz Reaksiyonları

Çikolatamsı agarda üremiş olan kolonilerden öze ile alınıp bir lam üzerine bırakıldı. Üzerine bir iki damla %3'lük H₂O₂ damlatılıp, eküvyon çubukla karıştırıldı. Gaz kabarcıklarının oluşumu katalaz reaksiyonu pozitif olarak değerlendirildi.

Oksidaz deneyi için hazır oksidaz test stripleri (Oxoid, UK) kullanıldı. Test stribi yüzeyine kanlı agarda üremiş olan koloniler temas ettirilip, 5-30 saniye bekledikten sonra mor-siyah renk oluşumu pozitif olarak değerlendirildi.

3.4.Kültür, İzolasyon ve İdentifikasyon

Alt göz kapağı çekilerek steril pamuk uçlu silgiçlerle alt forniks konjonktivasından sürüntü örneği alındı. Örnekler bekletilmeden Amies transport besiyerine daldırılarak mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Hasta ve kontrol grubundan örnek alınması sırasında, sağ ve sol gözün floraları arasında fark bulunmadığı için (86) yalnızca sağ gözden örnek alındı. Topikal anesteziklerin bazı

bakteriler üzerine inhibitör etki yapması nedeniyle örnek alınması sırasında ve öncesinde bu damlalar kullanılmadı (86-88). Laboratuara ulaşan örnekler kanlı agar, çikolatamsı agar, EMB agar ve Sabora-Dekstroz agara (Oxoid/UK) seyreltme usulü ile üç alan ekim yapıldı. İnoküle edilen plaklar 35 °C'de 24-48 saat inkübe edildi. Üreyen kolonilerden katalaz-oksidad tesleri, gram boyama ve koloni morfolojisi durumlarına göre ön tanımlamalar yapıldı. İzolatların kesin identifikasyonları Vitek-II (Bio Mérieux/Fransa) tam otomatize tanımlama kitleri ile yapıldı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS 16.0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile tanımlanırken, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortanca, en küçük ve en büyük değerler kullanılmıştır. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Testlerde anlamlılık düzeyi <0.05 alınmıştır.

4. BULGULAR

Grup 1'in yaş ortalaması $39,73 \pm 11,47$ iken Grup 2'nin yaş ortalaması $37,15 \pm 9,09$ idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,194$) (Tablo 1). Sigara içme durumları dikkate alındığında Grup 1'deki 55 olgudan 53 (%96,4) olgu sigara içerken, Grup 2'deki 55 olgudan 52 (%94,5) olgu sigara içiyordu (Tablo 1). Sigara içme durumu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1,00$). Grup 1'in ortanca (median) sigara içme süresi 20 yıl (0-43 yıl), Grup 2'nin ortanca sigara içme süresi 20 yıl (0-42 yıl) olarak hesaplandı (Tablo 1). İki grup arasında sigara içme süreleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,147$).

Tablo 1: Olguların demografik verileri

	Grup 1 (n = 55)	Grup 2 (n = 55)	P değeri
Yaş ortalaması	$39,73 \pm 11,47$	$37,15 \pm 9,09$	0,194
Yaş aralığı	20 – 59	20 – 58	-
Cinsiyet	55 (%100) erkek	55 (%100) erkek	-
Sigara içme durumu	53/55 (%96,4)	52/55 (%94,5)	1,00
Sigara içme süreleri (ortanca)	20 yıl (0 – 43)	20 yıl (0 – 42)	0,147
Alkol alma süreleri (ortanca)	20 yıl (2 – 45)	0	-

Mikroorganizma üremesi açısından bakıldığında, Grup 1'deki 55 olgunun 47'sinde (%85,5), Grup 2'deki 55 olgunun 35'inde (%63,6) alınan konjonktival sürüntü örneklerinden mikroorganizma üremesi tespit edildi. Mikroorganizma üremesi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,016$).

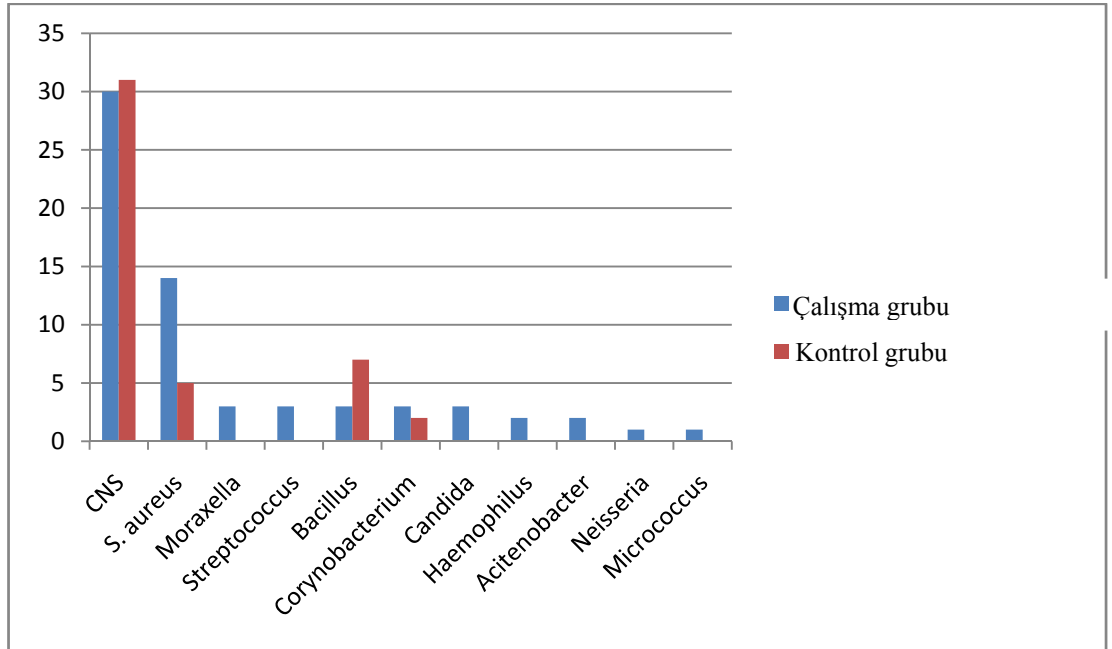
Çalışma ve kontrol grubunun konjonktival florasında üreyen mikroorganizmalar sırasıyla şöyledir: Grup 1 'deki olguların 30'unda (%54,5) *Coagulase Negative Staphylococcus* (CNS), 14'ünde (%25,5) *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), 3'ünde (%5,5) *Moraxella spp.*, 3'ünde (5,5) *Streptococcus spp.*, 3'ünde (%5,5) *Bacillus spp.*, 3'ünde (%5,5) *Corynebacterium spp.*, 3'ünde (%5,5) *Candida spp.*, 2'sinde (%3,6) *Haemophilus spp.*, 2'sinde (%3,6) *Acinetobacter spp.*, 1'inde (%1,8) *Naisseria spp.*, 1'inde (%1,8) *Micrococcus spp.* üremesi saptandı. Grup 2'deki olguların 31'inde (%56,4) *Coagulase Negative Staphylococcus* (CNS), 7'sinde (%12,7) *Bacillus spp.*, 5'inde (%9,1) *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), 2'sinde (%3,6) *Corynebacterium spp.* üremesi saptandı. *Moraxella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Haemophilus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Naisseria spp.*, *Micrococcus spp.* mikroorganizmaları çalışma grubunun konjonktival flora örneklerinde üremesine rağmen kontrol grubunun örneklerinde üremedi.

Çalışma grubundaki olgularda *S. aureus* kolonizasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

Her iki grupta konjonktival kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 2 ve Şekil 1' de verilmiştir.

Tablo 2: Çalışma ve kontrol grubunun konjonktival florasında üreyen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Grup 1 (n=55)	Grup 2 (n=55)	p değeri
CNS	30 (%54,5)	31 (%56,4)	0.845
S. aureus	14 (%25,5)	5 (%9,1)	0.044
Moraxella spp.	3 (%5,5)	0	0.243
Streptococcus spp.	3 (%5,5)	0	0.243
Bacillus spp.	3 (%5,5)	7 (%12,7)	0.320
Corynebacterium spp.	3 (%5,5)	2 (%3,6)	1.00
Candida spp.	3 (%5,5)	0	0.243
Haemophilus spp.	2 (%3,6)	0	0.496
Acinetobacter spp.	2 (%3,6)	0	0.495
Naisseria spp.	1 (%1,8)	0	1.00
Micrococcus spp.	1 (%1,8)	0	1.00



Şekil 1: Çalışma ve kontrol grubunun konjonktival florasında üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Grup 1 olgularının alkol içim süreleri dikkate alındığında *S. aureus* kolonizasyonu saptanan 14 olgunun alkol içim süresi ortanca değeri 16,50 yıl (2-32 yıl) olarak hesaplandı. Buna karşın *S. aureus* üremeyen 41 olgunun ortanca değeri 20 yıl (2-45 yıl) olarak hesaplandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.414$) (Tablo 3).

Tablo 3: Grup 1 olgularının *S.aureus* üremesine göre alkol içim süreleri

	S. Aureus üreyen(n=14)	S. Aureus üremeyen(n=41)	p değeri
Alkol içim süreleri (Ortanca)	16,50 (2-32) yıl	20 (2-45) yıl	0.414

Grup 1 olgularının sigara içim süreleri dikkate alındığında *S. aureus* kolonizasyonu saptanan 14 olgunun sigara içim süresi ortanca değeri 16,50 yıl (8-40 yıl) olarak hesaplandı. Buna karşın *S. aureus* üremeyen 41 olgunun ortanca değeri 20 yıl (0-43 yıl) olarak hesaplandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.382$) (Tablo 4).

Tablo 4: Grup 1 olgularının *S.aureus* üremesine göre sigara içim süreleri

	S. Aureus üreyen(n=14)	S. Aureus üremeyen(n=41)	p değeri
Sigara içim süreleri (Ortanca)	16,50 (8-40) yıl	20 (0-43) yıl	0.382

Grup 1 olgularının yaşları dikkate alındığında *S. aureus* kolonizasyonu saptanan 14 olgunun yaşlarının ortanca değeri 35,50 yıl (24-57 yıl) olarak hesaplandı. Buna karşın *S. aureus* üremeyen 41 olgunun yaşlarının ortanca değeri 40 yıl (20-59 yıl) olarak hesaplandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.517$) (Tablo 5).

Tablo 5: Grup 1 olgularının *S.aureus* üremesine göre yaş durumu

	S. Aureus üreyen(n=14)	S. Aureus üremeyen(n=41)	p değeri
Yaş (Ortanca)	35,50 (24-57) yıl	40 (20-59) yıl	0.517

5. TARTIŞMA

Alkol kullanma alışkanlığı insanlık tarihi kadar eskidir. Alkol kullanımının insan sağlığı üzerindeki potansiyel zararlı etkileri iyi bilinmektedir. Alkol ya direkt olarak ya da türevleri aracılığıyla dokular üzerine etki eder. Alkol tüketimi reaktif oksijen çeşitlerinin üretimini artırır ve protein yağ molekülü ve DNA'yı da içeren hücre içi kompleks temel moleküllerin yıkılmasına ya da hasarlanmasına neden olur (89, 90).

Alkol karaciğer, böbrek ve kalp gibi birçok organa etki etmek için çeşitli yollar kullanır (89). Alkol hafif moleküler ağırlıklıdır, suda ve lipide çözünür bu nedenle tüm vücut dokularına kolayca geçer (91).

Alkol tüketimi kanserler (özefageal, karaciğer ve laringeal), hipertansiyon, koroner hastalıklar, karaciğer ve pankreas hastalıkları gibi pek çok sistemik hastalıkla ilişkili bulunmuştur (1). Bazı çalışmalarda, kronik alkoliklerde enfeksiyon sıklığının arttığı da gösterilmiştir (5,6).

Göz hastalıkları ve alkol tüketimi arasındaki ilişki hakkında az sayıda rapor vardır. Alkol tüketiminin yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (ARMD), katarakt, glokom ve diyabetik retinopati üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (1,92). Alkol tüketimi ayrıca santral ve dal retinal ven tıkanıklığı, astroides hyaloides ve presbiyopi gibi başka oftalmik durumlarla ilişkili bulunmuştur (92-94). Yapılan bir çalışmada yaş gruplarına göre arcus senilis gelişimi ile alkolizm arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (95). Son zamanlarda Grutter ve arkadaşları alkolün tetiklediği morfolojik ve biyokimyasal korneal değişimler göstermiştir (96). LALES (The Los

Angeles Latino Eye Study)'e göre son bir yıl içinde günde 5 veya daha fazla standart içicilik, retinal pigment epiteli depigmentasyonu ile ilişkili bulunmuştur (97). Ayrıca Beaver Dam Eye Study ağır alkol kullanım hikayesini artmış kuru göz semptomları ile ilişkili bulunmuştur (4).

2011 yılında Kore'de yapılan bir araştırmada alkol ile kuru göz arasında bağlantı saptanmıştır. Etanol içirilen grup kontrol grubu ile gözyaşı osmolaritesi, serum ve gözyaşında etanol seviyesi, Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, kornea punktate erezyonu ve kornea hassasiyeti açısından değerlendirilmiş ve etanol grubunda gece hem gözyaşında hem de serumda etanol tespit edilmiş, gözyaşı osmolaritesi artmış, gözyaşı kırılma zamanı azalması ile daha fazla fluorescein boyanması saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda etanolün göz kuruluğu yaptığı gösterilmiştir (98).

Cumurcu ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada ağır alkol içicisi 35 erkek hastayı Schirmer testi (Schirmer I), impresyon sitolojisi, ve göz yaşı kırılma zamanı (BUT) bakımından kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırmışlar. Bu çalışmada Schirmer I ve BUT sonuçları ile ağır alkol tüketimi arasında anlamlı ilişki bulunmuş. Ek olarak ağır alkol tüketimi süresi ile Schirmer I testi ve BUT sonuçları arasında anlamlı negatif ilişki gösterilmiştir. Impresyon sitolojisi skorları açısından da gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuş. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma grubunda anormal sitolojide istatistiksel anlamlı artış tespit edilmiş ancak alkol tüketim süresi ve impresyon sitolojisi skorları açısından anlamlı ilişki bulunamamış. Sonuç olarak ağır alkol tüketiminin göz yaşı üretimi ve göz yaşı film stabilitesi azalmasına neden olabileceği ve konjonktival yüzey değişimine yol açabileceği bildirilmiştir (99). Bizim çalışmamızda kronik alkol kullanan kişilerde konjonktival florada *S. aureus* istatistiksel olarak daha yüksek bulundu, ancak diğer mikroorganizmalar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece *S. aureus*'un dahi istatistiksel olarak anlamlı olması, kronik alkol kullananlarda bir konjonktival flora değişimini düşündürülebilir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da bazı mikroorganizmaların çalışma grubunda ürerken kontrol grubunda ürememesi alkolün konjonktival yüzeyde bazı değişikliklere neden olduğunu düşündürmektedir.

Alkol kullanımı hümmoral ve hüccresel immünite ile ilgili lenfositler kuffer hüccreleri ve makrofajların yanı sıra kan ve lenfatik damar endotellerini de kapsayan bir çok hüccrede yapısal ve fonksiyonel anomalilere yol açar (100)

Kronik etalol alımının farelerdeki etkilerine yönelik yapılan bir hayvan çalışmasında, diürinal varyasyonun bozulmasına rağmen kortikosteron düzeylerinde net bir yükselme tespit edilmemiştir. İmmün hüccrelerden kortikosteroid duyarlılığı bilinen CD4+ CD8+ ve pre-B hüccrelerinde kayıp olmadığı ve timusun da normal histolojik görünümde olduğu gözlenmiş olup bununla beraber kalp ağırlığında azalma, hafif karaciğer yağlanması ve bağırsak florasında değişiklik gibi diğer dokuları etkileyen kronik etanol alımına bağlı değişiklikler tespit edilmiştir (101).

Perney ve ark.'ları 2003 yılında 18 kronik alkolik ve 18 sağlıklı bireyi karşılaştırdıkları çalışmalarında iki grubun ortalama beyaz küre ve lenfosit hücre sayılarında bir değişiklik olmadığını, ancak çalışma grubunda ortalama Naturel Killer (NK) hücre sayısında anlamlı bir düşüş olduğunu ve perforin ekspresyonunda da anlamlı bir düşüş olduğunu tespit etmişler (102).

Tarasona ve ark.'ları 2001 yılında 17'si kronik pyelonefritli olmak üzere 37 kronik alkolizm tanılı erkeği, 18 kronik pyelonefritli non-alkolik hasta ile karşılaştırdıkları çalışmada kronik pyelonefritli alkoliklerin nötrofil oksidaz sistemlerinin daha düşük potansiyele sahip olduğu tespit etmişler (103).

Fernandez ve ark.'ları 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada yüksek miktarda alkol alımını toplum kökenli pnömoni gelişimi için başlıca risk faktörü olarak rapor etmişlerdir (104). Cuny ve arkadaşları da 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada, yoğun bakım ünitesindeki toplum kökenli pnömoni tanılı hastalardan kronik alkolizm tanılı olanların mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (105).

Marques ve ark.'larının 2001-2003 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada alkolik hastalarda Strongyloides Stercoralis sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiş (106). Benzer şekilde Oliveira ve ark.'ları da 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada alkolik hastalarda Strongyloides Stercoralis sıklığını anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar (6).

Kronik alkoliklerde birçok sistemik enfeksiyon hastalığının arttığı ve hastalığın süresi, ciddiyeti ve mortalitesinin de daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5).

Ormerod ve ark.'larının 1972-1983 yılları arasında mikrobiyal keratit tanısı almış 227 hasta üzerine yaptıkları çalışmada hastane kayıtlarından bu hastaların yaklaşık üçte birinin (72 hasta) kronik alkolik olduğunu tespit etmişler. 72 alkolik hastanın 59'u kültür pozitifmiş ve mikrobiyal spektrumlarına bakıldığında *CNS*, *Alpha-* ve *Beta-Streptokoklar*, *Moraxella*, enterik gram-negatif basiller, ve polimikrobiyal enfeksiyonlar dikkat çekici şekilde normal prevelanslarının üzerinde pozitif tespit edilmişler. Keratitlerden sıklıkla sorumlu olan mikroorganizmaları (*S. Aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*) ise sadece totalin %30'unda tespit etmişler. Ancak bizim çalışmamız keratitleri içermemekle birlikte konjonktival florada *S. aureus* yüksek oranda saptanmıştır. Travma, exposure keratopati, büllöz keratopati, diğer eksternal oküler hastalıklar ve özbakım düşüklüğü (kendini ihmal) tespit edilen ana predispozan faktörler olmakla birlikte keratit gelişiminde alkolizmin yol açtığı nutrisyonel, toksik ve immünolojik sekellerinde katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır (5).

Konjonktivanın normal mikrobiyolojik florası doğumdan itibaren oluşur ve yaşam boyu devam eder. Konjonktiva bazı bireylerde steril kalabilir ancak doğumdan itibaren çevreye, yaşa, mevsime, vücut direncine ve genel hijyenik koşullara bağlı olarak değişiklik gösteren bir flora oluşur ve yaşlı popülasyonda steril kültür sayısı azalır. (7). Konjonktiva sürüntülerinin steril kaldığı, floradan yoksun bazı konjonktiva numuneleri bildirilmişse de bu sterilliğin dönemsel olduğu kanaati yaygındır (8). Normal konjonktival floranın iyi bilinmesi, belirli etkiler altında bu florada meydana gelebilecek değişimlerin izlenebilmesi ve gelişebilecek patolojik durumların aydınlatılması bakımından büyük önem taşımaktadır (9). Oküler yüzeyin mikrobiyal florası primer olarak stafilokok ve difteroidlerden oluşan gram-pozitif mikroorganizmalardır (7,8,9,37). Konjonktival yüzeylerden *Streptococcus pneumoniae*, *Hemofilus* türleri, *Moraksella*, *Neisseria*, *Basillus* türleri ve *Staphylococcus aureus* izole edilmekle birlikte genellikle bunlar geçici kolonizasyondur (7,8,38). Normal konjonktival florada %3-15 arasında izole edilen *Staphylococcus aureus*, göz enfeksiyonlarında en sık izole edilen bakterilerdendir. (38). Konjonktival florada bulunan bakteriler deri ve burun florası ile benzerlik gösterirler. Gram-negatif koliform bakteriler çok nadiren kapak veya konjonktivadan izole edilebilir. Ciddi patojen bakteri türlerinin florada geçici olarak bulunup,

kolonizasyon yapmadıkları ancak ciddi enfeksiyon kaynağı olabilecekleri bildirilmiştir (7,8,38,39). Konjonktival florada bulunan mikroorganizmaların göze yapılan cerrahi girişimler, vücut direncinin kırılması, kötü beslenme ve kontakt lens kullanımı gibi durumlarda patojen hale geçerek, enfeksiyon kaynağı olabilecekleri bildirilmiştir (8,37,40,41).

Sağlıklı bireylerin konjonktival florası ile ilgili yapılmış bir çok çalışma mevcuttur. Capriotti ve ark.'ları 2008 yılında ABD'de 276 hastanın konjonktiva florasında yaptıkları çalışmada aerop Gram pozitif bakterilerin %62 oranında üreyerek en sık üretilen bakteriler olduğunu tespit etmişlerdir. %28,6 oranında üreyen CNS'lerin ise yine konjonktival florada en çok üreyen bakteri olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar *S.aureus*'un %19,9 oranında sağlıklı gözün konjonktivasında bulunabileceğini belirtmişlerdir (107). ABD'de Singer ve ark.'ları tarafından yapılan benzer bir çalışmada konjonktival florada *S.epidermidis*'in %40 üreme ile en sık üreyen bakteri olduğu, *S.aureus*'un ise %3 oranında bir üreme gösterebildiği belirtilmiştir. Aynı araştırmacılar difteroid çomakların konjonktiva florasında *S.epidermidis*'ten sonra %25'lik üreme ile ikinci sıklıkla yer alan bakteri olduğunu belirtmişlerdir (108). Ülkemizde sağlıklı konjonktivalarda yapılan çalışmalarda florada en sık *S. epidermidis* izole edilmiştir (7,38,109). Manav ve ark.'ları (38), 12-76 yaş arası normal popülasyonda %53 *S. epidermidis*, %31 *S.epidermidis*+*Corynebacterium spp.*, %3 *S. aureus*, %2 *Acinetobacter spp.* izole etmişlerdir. Çoşkun ve ark.'ları 2007 yılında normal konjonktival florada %65,6 oranla en sık görülen bakterinin *S.epidermidis* olduğunu, İskeleli ve ark.'ları ise 2005 yılında yaptıkları araştırmalarda yine CNS'ler ve difteroid çomakların konjonktivada en sık üretilen bakteriler olduklarını göstermişlerdir (41,110). 2008 yılında Güllülü ve ark.'ları ülkemizdeki normal konjonktiva florası üzerine yaptıkları çalışmada, florada bulunabilen *S. aureus* oranını %4,1 olarak göstermişlerdir (111). Bizim çalışmamızda çalışma grubundaki olguların 30'unda (%54,5) CNS, 14'ünde (%25,5) *S. aureus*, 3'ünde (%5,5) *Moraxella spp.*, 3'ünde (5,5) *Streptococcus spp.*, 3'ünde (%5,5) *Bacillus spp.*, 3'ünde (%5,5) *Corynebacterium spp.*, 3'ünde (%5,5) *Candida spp.*, 2'sinde (%3,6) *Haemophilus spp.*, 2'sinde (%3,6) *Acinetobacter spp.*, 1'inde (%1,8) *Naisseria spp.*, 1'inde (%1,8) *Micrococcus spp.* üremesi saptandı. Kontrol grubundaki olguların 31'inde (%56,4) CNS, 7'sinde (%12,7) *Bacillus spp.*, 5'inde

(%9,1) *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), 2'sinde (%3,6) *Corynebacterium spp.* üremesi saptandı. Çalışma grubundaki olgularda *S. aureus* kolonizasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Çalışma grubunda *S. aureus* üremesi olan ve olmayan hastalar yaşlarına, sigara içme durumlarına ve sigara içme sürelerine göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). *Moraxella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Haemophilus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Naisseria spp.*, *Micrococcus spp.* mikroorganizmaları çalışma grubunun konjonktival flora örneklerinde üremesine rağmen kontrol grubunun örneklerinde üremedi.

Karimsab ve ark.'larının 2013 yılında yayınlanan, Diabetes Mellitus (DM) tanılı hastaların aerobik bakteriyel konjonktival floralarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı çalışmada, DM hastalarında pozitif konjonktival kültür oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş ve diyabetik retinopatinin şiddeti ile kültür pozitifliği arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiş. DM hastalarında CNS kolonizasyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş (112).

Balbaba ve ark.'larının 2013 yılında yayınlanan ve diyaliz hastalarının konjonktival florasının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı çalışmada kültür pozitiflik oranları çalışma ve kontrol grubunda benzer olmakla birlikte kültür pozitifliği ile diyaliz süresi arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiş. Çalışma grubunda *S. aureus* kolonizasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş (113).

Gunduz ve ark.'ları Behçet hastalarının konjonktival florasını sağlıklı bireylerle karşılaştırdıkları bir çalışmada Behçet hastalarının konjonktival florasında *S. aureus*, *Moraxella spp* ve *Streptococcus spp* kolonizasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (114).

Çalışmamızda da çalışma ve kontrol grubunda CNS'nin yüksek oranda ürediği saptandı. Bu durum literatürdeki DM, Behçet ve hemodializ hastaları gibi sistemik hastalığı olan olguların konjonktival floralarıyla paralellik göstermektedir. Çalışma grubundaki olgularda *S. aureus* kolonizasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışma grubunun konjonktival florasında *S. aureus*, kolonizasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışma grubunda *S. aureus* üremesi olan ve olmayan hastalar yaşlarına, sigara içme sürelerine ve alkol kullanma sürelerine göre karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca *Moraxella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Haemophilus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Naisseria spp.*, *Micrococcus spp.* mikroorganizmaları çalışma grubunun konjonktival flora örneklerinde üremesine rağmen kontrol grubunun örneklerinde üremedi. İstatistiksel olarak her ne kadar çalışma grubuyla farklı olmasa da, kontrol grubunda üremeyip çalışma grubunda üremiş olması nedeniyle göz içi cerrahi uygulanacak alkol kullanım bozukluğu tanılı hastaları, ameliyat sonrası endoftalmilerden korumak için profilaktik tedavilerinin yapılmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

7. ÖZET

KRONİK ALKOLİZMİN KONJONKTİVAL FLORA ÜZERİNE ETKİSİ

AMAÇ: Çalışmamızda alkol kullanım bozukluğunun konjonktival flora üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Alkol kullanım bozukluğu tanılı ağır içici 55 erkek ve kontrol grubu olarak yaş ve sigara içimi açısından eşleştirilmiş 55 alkol kullanım öyküsü olmayan erkek olmak üzere toplam 110 kişi bu çalışmaya dahil edildi. Ağır içici erkek olgular grup 1, kontrol grubu da grup 2 olarak tanımlandı. Kültür için steril pamuk uçlu silgiçlerle (Amies transport medium) alt forniks konjonktivasından sürüntü örnekleri alındı. Örneklerin kanlı agar, çikolatamsı agar, EMB (Eosine Methylene Blue) agar ve Sabora-Dekstroza (Oxoid/UK) seyreltme usulü ile üç alan ekimleri yapıldı.

BULGULAR: Grup 1'in yaş ortalaması $39,73 \pm 11,47$ iken Grup 2'nin yaş ortalaması $37,15 \pm 9,09$ idi. Grup 1'deki 55 olgudan 53 (%96,4) olgu sigara içerken, Grup 2'deki 55 olgudan 52 (%94,5) olgu sigara içiyordu. Grup 1'in ortanca (median) sigara içme süresi 20 yıl (0-43 yıl), Grup 2'nin ortanca sigara içme süresi 20 yıl (0-42 yıl) idi. İki grup arasında yaş ortalaması, sigara içme durumu ve sigara içme süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Mikroorganizma üremesi açısından bakıldığında, Grup 1'deki 55 olgunun 47'sinde (%85,5), Grup 2'deki 55 olgunun 35'inde (%63,6), alınan konjonktival

sürüntü örneklerinden, mikroorganizma üremesi tespit edildi. Mikroorganizma üremesi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,016$).

Çalışma ve kontrol grubunun konjonktival florasında üreyen mikroorganizmalar sırasıyla şöyledir: Grup 1 'deki olguların 30'unda (%54,5) *Coagulase Negative Staphylococcus* , 14'ünde (%25,5) *Staphylococcus aureus*, 3'ünde (%5,5) *Moraxella spp.*, 3'ünde (5,5) *Streptococcus spp.*, 3'ünde (%5,5) *Bacillus spp.*, 3'ünde (%5,5) *Corynebacterium spp.*, 3'ünde (%5,5) *Candida spp.*, 2'sinde (%3,6) *Haemophilus spp.*, 2'sinde (%3,6) *Acinetobacter spp.*, 1'inde (%1,8) *Naisseria spp.*, 1'inde (%1,8) *Micrococcus spp.* üremesi saptandı. Grup 2'deki olguların 31'inde (%56,4) *Coagulase Negative Staphylococcus*, 7'sinde (%12,7) *Bacillus spp.*, 5'inde (%9,1) *Staphylococcus aureus*, 2'sinde (%3,6) *Corynebacterium spp.* üremesi saptandı. *Moraxella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Haemophilus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Naisseria spp.*, *Micrococcus spp.* mikroorganizmaları çalışma grubunun konjonktival flora örneklerinde üremesine rağmen kontrol grubunun örneklerinde üremedi. Çalışma grubundaki olgularda *S. aureus* kolonizasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

SONUÇ: Çalışma grubundaki alkolik hastalarda *S. aureus* kolonizasyonu istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ayrıca bazı mikroorganizmaların çalışma grubunda üremesine rağmen kontrol grubunda üremediği tespit edildi. Bu sebeple bu olgulara yapılacak göz içi cerrahilerinde özellikle endoftalmilerden korunmak için profilaktik tedavilerin uygulanmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Alkol Kullanım Bozukluğu, Konjonktival Flora, Oküler Enfeksiyonlar

8. SUMMARY

THE EFFECTS OF CHRONIC ALCOHOLISM ON CONJUNCTIVAL FLORA

PURPOSE: In this study we aimed to investigate the effect of alcohol use on the conjunctival flora.

MATERIALS AND METHODS: 55 heavy drinker men with a diagnosis of alcohol use disorder, and 55 men as a control group matched for age and smoking status, without a history of alcohol use; total 110 men were included in this study. Heavy drinker male patients was defined as group 1, control group was defined group 2.

For culture; samples were taken with sterile cotton-tipped swabs (Amies transport medium) from the lower conjunctival fornix. Three field cultivation was performed to the blood agar, chocolate agar, EMB agar and Sabore-dextrose agar (Oxoid / UK) with dilution method.

RESULTS: The average age of group 1 was 39.73 ± 11.47 , group 2 was 37.15 ± 9.09 . Fiftythree of 55 patients in group 1 (96.4%) were smokers, 52 of 55 (94.5%) patients were smokers in group 2. The median (median) duration of smoking was found to be 20 years (0-43 years) in group 1, the median duration of smoking was found to be 20 years in group 2 (0-42 years). There were no statistically significant differences between two groups in terms of average age, smoking status and duration of smoking.

47 of the 55 patients in group 1 (85.5%) and 35 of 55 patients in Group 2 (63.6%) microorganism growth was detected. There were statistically significant differences were detected between two groups ($p = 0.016$).

Conjunctival microorganism of the study and control groups, respectively, are as follows: In Group 1; in 30 patients (54.5%) *Coagulase Negative Staphylococcus*, in 14 patients (25.5%) *Staphylococcus aureus*, in 3 patients (5.5%) *Moraxella spp.*, in 3 patients (5.5%) *Streptococcus spp.*, in 3 patients (5.5%) *Bacillus spp.*, in 3 patients (5.5%) *Corynebacterium spp.*, in 3 patients (5.5%) *Candida spp.*, in 2 patients (3.6%) *Haemophilus spp.*, in 2 patients (3.6%), *Acinetobacter spp.*, in 1 patient (1.8%) *Naisseri spp.*, in 1 patient (1.8%) *Micrococcus spp.* growth was detected. In Group 2 in 31 patients (56.4%) *Coagulase Negative Staphylococcus*, in 7 patients (12.7%) *Bacillus spp.*, in 5 patients (9.1%), *Staphylococcus aureus*, in 2 patients (3.6%) *Corynebacterium spp.* growth was detected. In the conjunctival flora samples of the study group there were no *Moraxella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Haemophilus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Naisseri spp.*, *Micrococcus spp.* growth, although growth was positive in the control group sample. *S. aureus* colonization in the study group was significantly higher than the control group ($p < 0.05$).

CONCLUSION: In the study group *S. aureus* colonization was detected statistically significant than the control group. We also detected that some microorganisms found only in the control group but no reproduction of this organisms detected in study group. We think that it would be appropriate to start prophylactic treatment to the patient who have intraocular surgery diagnosed with alcohol use disorders to protect them from postoperative endophthalmitis.

Keywords: Alcohol Use Disorders, conjunctival flora, Ocular Infections

9. KAYNAKLAR

- 1- Wang S, Wang JJ, Wong TY. Alcohol and Eye Diseases. *Survey of ophthalmology* 2008; 53(5):512-25.
- 2- Emre S, Yilmaz Z, Oztürk F, Emre MH. Propolis prevent the effects of chronic alcohol intake on ocular tissues. *Ophthalmic Res* 2009;42(3):147-51.
- 3- Sancho-Tello M, Muriach M, Barcia J, Bosch-Morell F, Genovés JM, Johnsen-Soriano S, Romero B, Almansa I, Díaz-Llopis M, García-Delpech S, Romá J, Romero FJ. Chronic alcohol feeding induces biochemical, histological, and functional alterations in rat retina. *Alcohol Alcohol* 2008 May-Jun;43(3):254-60.
- 4- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(9): 1264-8.
- 5- Ormerod LD, Gomez DS, Schanzlin DJ, Smith RE. Chronic alcoholism and microbial keratitis. *Br J Ophthalmol*. 1988 February; 72(2): 155–159.
- 6- de Oliveira LC, Ribeiro CT, Mendes Dde M, Oliveira TC, Costa-Cruz JM. Frequency of *Strongyloides stercoralis* infection in alcoholics. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002 Jan;97(1):119-21.
- 7- Birinci H, Birinci A, Şahin M, ve ark.: Konjonktival floranın insülin kullanan diabetik hastalar ile kontrollerde karşılaştırılması. *T Oft Gaz*. 1998;28:144-146.
- 8- Birinci H, Birinci A, Acar O, Öge İ, Günaydın M. Hemodiyaliz hastalarında konjonktival flora. *T Klin Oftalmol*. 1998; 7: 262-265.
- 9- Jensen OL, Gluud BS. Bacterial growth in the conjunctival sac and the local defence of the outer eye. *Acta Ophthalmol*. 1985; 63: 80-82.
- 10- Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA, Gass JD. *Atlas of clinical ophthalmol*. 2 nd ed. Wolfe, London: 1994; 3.2-3.3.
- 11- Kanski JJ. Disorders of the conjunctiva, applied anatomy. *Clinical Ophthalmol*. 2 nd ed. Butterworth, London: 1989; 72.
- 12- Tripathi RC, Chalam KV, Cibis GW, Kardon RH, Tripathi B J, Van Kuijk FJGM, Weleber RG, Wand M. Orbit and ocular adnexia, Chapter 1, Anatomy, Part 1, Fundamentals and Principles of Ophthalmology, Section 2, Basic and Clinical Science 136 Course, Denny M, Taylor F, eds, San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 1999-2000, 9-45.

- 13- Bengisu Ü. Konjonktiva, Bölüm 4, Göz Hastalıkları, 4. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 1998, 51-67.
- 14- Kanski JJ. Disorders of the conjunctiva, Chapter 3, Clinical Ophthalmology, 4th Edition, London, Butterworth-Heinemann, 1999, 55- 93.
- 15- Bielory E. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106(5): 805-16.
- 16- McClellan KA. Mucosal defense of the outer eye. *Surv Ophthalmol.* 1997; 42(3): 233-46.
- 17- Meek B, Speijer D. The ocular humoral immune response in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22(3): 391-415.
- 18- Nassif KF. Ocular surface defense mechanisms. Tabbara KF, Hyndiuk RA (Eds.): *Infections of the Eye.* Boston, Little, Brown and Company 1986;37-44.
- 19- Akpek EK, Gottsch JD. Immune defense of the ocular surface. *Eye* 2003;17(8):949-956.
- 20- Lemp MA, Blackman HJ. Ocular surface defence mechanisms. *Ann Ophthalmol* 1981;13:61. (B/4)
- 21- Selinger DS, Selinger RC, Reed WP. Resistance to infection of the external eye: the role of tears. *Surv Ophthalmol* 1979;124:33.
- 22- Mondino BJ. Inflammatory disease of the peripheral cornea. *Ophthalmology* 1988;95:463.
- 23- Allansmith MR. How the cornea defends itself. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978; 98:361.
- 24- Chandler JW, Gillette TE. Immunologic defense mechanisms of the ocular surface. *Ophthalmology* 1983;90:585.
- 25- Thoft RA. Conjunctival surgery for corneal disease. Smolin G, Thoft RA (Eds.): *The Cornea.* Boston Little and Brown, 1983; Chap 16.
- 26- Dawson CR. How does the external eye resist infection? *Invest Ophthalmol* 1976;15:971.
- 27- McClellan BH, Whitney CR, Newman LP, Allansmith MR. Immunoglobulins in tears. *Am J Ophthalmol* 1973;76:89.
- 28- Bron AJ, Mengher LS, Davey CC. The normal conjunctiva and its responses to inflammation. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104:424.

- 29- Smolin G. The Defence mechanism of the outer eye. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104:363.
- 30- Allansmith MR, McClelland B. Immunoglobulins in the human cornea. *Am J Ophthalmol* 1975;80:123.
- 31- Klockars MI, Roberts P. Stimulation of phagocytosis by human lysozyme. *Acta Haematol* 1976; 55:289.
- 32- Franklin RM, Kenyon KR, Thomas TB. Immunohistologic studies of human lacrimal gland: localization of immunoglobulins, secretory component and lactoferrin. *J Immunol* 1973;110:984.
- 33- Pleyer U, Baatz H. Antibacterial protection of ocular surface. *Ophthalmologica* 1997;211:2-8.
- 34- Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol* 1981;26:84.
- 35- Gillette TE, Chandler JW, Greiner JV. Langerhans cells of the ocular surface. *Ophthalmology* 1982;89:700.
- 36- Lowder CY, Lowder JN. Ocular opportunistic infection. Tabbara KF, Hyndiuk RA (Eds.): *Infections of the Eye*. Boston Little Brown and Company 1986;26.
- 37- Yıldırım N, Akgün Y, Topbaş S, Başmak H. Çeşitli göz infeksiyonlarında konjunktival kültürlerin değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bült.* 1990; 24: 71-78.
- 38- Manav G, Bilgin L, Gezer A, ve ark.: Normal populasyonda konjunktival flora. *T Oft Gaz.* 1992;12:121-124.
- 39- Mannis, MJ.: Bacterial Conjunctivitis In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Revised Ed. 1997;4:1-7.
- 40- Osato MS. Normal ocular flora. In: Peposa JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular infection and immunity*. St.Louis: Mosby; 1996. pp. 191-199
- 41- İskeleli G, Bahar H, Eroğlu E. Microbial changes in conjunctival flora with 30-day continuous-wear silicone hydrogel contact lenses. *Eye Contact Lens*. 2005; 31(3): 124-126.
- 42- McNatt J, Allen SD, Wilson LA, Dowell VR Jr. Anaerobic flora of the normal human conjunctival sac. *Arch Ophthalmol*. 1978; 96: 1448-50.
- 43- Adenis JP, Saint-Blancat P, Denis F, Mounier M. Infections oculaires anaerobies. *J Fr Ophthalmol*. 1991; 14(5): 333-343.

- 44- Nasreen AS and Robert A, Hyindiuk RA. Infectuous conjunctivitis, ocular infections, *Inf. Disease clinics of nort America*.4,1992;4:789-805.
- 45- Kılıç AO, Durupınar B. Kontakt lens kullananlarda göz mikrop florasının değişiminin araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 1989;19:177-184.
- 46- Locather-Khroza D, Seegal BC. *Microbiology of the eye*. St. Louis: Mosby, 1972:13.
- 47- James BK, Kenneth DT. Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery. *Am J of Oph* 1991;112:278-282.
- 48- Hara T, Hoshi N. Changes in bacrerial strains before and after cataract surgery. *Ophthalmology* 1996;1876-1879.
- 48- Bonfioli AA, Orefice F. Behçet's disease. *Semin Ophthalmol* 2005;20(3):199-206.
- 50- Sobacı G, Bilge AH, Yıldırım E, İlker SS, Erdemoğlu A. Göziçi Ameliyatlarında Konjunktiva Sterilizasyonunun Önemi. *T Oft Gaz* 1990;20:337-41.
- 51- Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*.3. Baskı, İzmir: Barış yayınları, 2002;
- 52- Levinson W, Jawetz E. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*. Özgünen T. 1.Baskı, Ankara: Güneş kitabevi, 2001:98-118.
- 53- Nakata K, Inoue Y, Harada J, Maeda N, Watanabe H, Tano Y, Shimomura Y et al. A high incidence of staphylococcus aureus colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 2167-71.
- 54- Cvenkel B, Globocnik M. Conjunctival scrapings and impression cytology in chronic conjunctivitis. Correlation with microbiology. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7: 19-23.
- 55- Weiss A, Brinser JH, Nazar-Stewart V. Acute conjunctivitis in childhood. *J Pediatr* 1993; 122: 10-4.
- 56- Au YK, Jensen HG, Rowsey J, Reynolds M. Coagulase –negative staphylococci in conjunctivitis and blepharitis. *Yan Ke Xue Bao* 1993; 9: 129-35.
- 57- Seal D, Ficker L, Ramakrishnan M, Wright P. Role of staphylococcal toxin production in blepharitis. *Ophthalmology* 1990; 97: 1684-8.
- 58- Tetz MR, Klein U, Volcker HE. Staphylococcus- associated blepharokeratoconjunctivitis. Clinical findings, pathogenesis and therapy. *Ophthalmologie* 1997; 94: 186-90.

- 59- Bowman RW, McCulley JP. Ocular bacteriology. In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1994: 816-834.
- 60- Packer AJ, Koontz FP. Ocular staphylococcal infections. Am J Ophthalmol. 1984;97:645.
- 61- Barker JH, Musher DM, Silberman R, Phan HM, Watson DA. Genetic relatedness among nontypeable pneumococci implicated in sporadic cases of conjunctivitis. J Clin Microbiol. 1999; 37: 4039-41.
- 62- Mikucka A, Janicka G, Krawiecka D, Kochanowska J. Antibiotic-sensitivity of *Moraxella catarrhalis* isolated from clinical materials in 1997-1998. Med Sci Monit. 2000; 6: 300-4.
- 63- Pomeranz HD, Storch GA, Lueder GT. Pediatric meningococcal conjunctivitis. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1999; 36: 161-3
- 64- Pinna A, Sechi LA, Zanetti S, Usai D, Delogu G, Cappuccinelli P, Carta F. *Bacillus cereus* keratitis associated with contact lens wear. Ophthalmology. 2001; 108(10): 1830-4.
- 65- Alrawi AM, Chern KC, Cevallos V, Lietman T, Whitcher JP, Margolis TP, Cunningham ET. Biotypes and serotypes of *Haemophilus influenzae* ocular isolates. Br J Ophthalmol. 2002; 86: 276-7.
- 66- Brown AE. Other corynebacteria and rhodococcus. In: Mandell GL, Dolin R, Douglas RG, et al, editor. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone. 1995. pp. 1872-1880.
- 67- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schereckenberger BC, Winn WC. Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology. 6th ed. JH. Philadelphia: Lippincott; 2006.
- 68- DW Stroman, JG Bartell, BA Schlech. Evidence for *Propionibacterium acnes* as a Conjunctival Pathogen. 2007 MIG, Abstract 8. [http://eyemicrobiology.upmc.com/2007 Abstracts/Abstract%208.html](http://eyemicrobiology.upmc.com/2007%20Abstracts/Abstract%208.html).
- 69- Gilligan PH. *Pseudomonas* and *Burkholderia*. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. American Society for Microbiology, Washington, DC; 1995. pp. 509-519.

- 70- Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe Pseudomonas infections. J Antimicrob Chemother. 2002; 49: 229-333.
- 71- Cengiz AT. Bakteriyoloji. Tümbay E. Mikoloji. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.1. Baskı, Ankara: Güneş kitabevi, 1999:339- 1166.
- 72- Işık U. Alkol Bağımlılarında Temps-A Ölçeği İle Belirlenen Affektif Mizaç Özelliklerinin Demografik Veriler ve Kişilik Özellikleri İle Olan İlişkisi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri, Ankara 2007. Uzmanlık Tezi.
- 73- Coşkunol H, Çelikkol A. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları Kitap 1 Alkol Kullanım Bozuklukları ve Tedavisi. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova İzmir 1996, 141-155.
- 74- Ceylan ME, Türkcan A. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 2. CİLT, 1. Kitap Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları Genişletilmiş 2. Baskı, İstanbul 2003.
- 75- Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı, Hekimler Yayın Birliği, 1. baskı;1998
- 76- Yapıcı A. Alkol Bağımlılığında Depresyon ve Anksiyetenin Yetiyitimi ve Yaşam Kalitesine Etkisi, Uzmanlık Tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 11. Psikiyatri Birimi. İstanbul.2006
- 77- Miller NS, Comprehensive Handbook of Drug and Alcohol Addiction. 3. Baskı, Mercel Dekker Inc, New York, NY,1991
- 78- Kaplan HI, Sadock BJ, Substance Related Disorders, Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook Psychiatry, Cancro R, 1997,7 th Edition, vol.2 pp, 1724-1725
- 79- Laso FJ, Lapenta P, Madruga J, San-Miguel JF. Alternations in TNF α , IFN γ and IL-6 production by natural cell enriched peripheral blood mononuclear cells in chronic alcoholism; relationship with liver disease and ethanol intake. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21: 1226-1231.
- 80- Lam MK, Homewood J, Taylor AJ, Mazurski EJ. Second generation effect of maternal alcohol consumption during pregnancy in rat. Neuropsychopharmacol Bio Psychiatry. 2000; 24: 619-31.

- 81- Amerikan Psikiyatri Birliği (2013) DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. (Çev. Ed.: E.Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara
- 82- World Health Organization, 10th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-10). Geneva 1992
- 83- Cumming RG, Mitchell P: Alcohol, smoking, and cataracts: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1296-303.
- 84- Knudtson MD, Klein R, Klein BE: Alcohol consumption and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:1026-9.
- 85- Oncu F, Ogel K, Cakmak D. Alcohol and Culture: 2. Culture of Drink and Drink in The Literature. *Bagimlilik Dergisi* 2002; 3:31-36.
- 86- Gür D, Yuluğ N. Göz infeksiyonlarında bakteriyel etkenler. *Mikrobiol Bült* 1986; 20:145-159.
- 87- Fahmy JA, Moller S, Bentzon MW. Bacterial flora of the normal conjunctiva. II methods of obtaining cultures. *Acta ophthalmol* 1975;53:237-53.
- 88- Oğuz H, Oğuz E, Sobaci G, Aslan G. The antibacterial effect of topical anesthetic proparacaine on conjunctival flora. *International Ophthalmology* 1999;23:117-120.
- 89- Pushpakiran G, Mahalakshmi K, Anuradha V. Taurine restores ethanol-induced depletion of antioxidants and attenuates oxidative stress in rat tissue. *Amino Acids* 2004; 27: 91-96.
- 90- Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 277-83.
- 91- Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1049-1051.
- 92- Klein BE, Klein R. Lifestyle Exposures and Eye Disease in Adults. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(6): 961–969.
- 93- Sperduto RD, Hiller R, Chew E, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion: comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion: the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998;105:765-71.

- 94- Nirmalan PK, Krishnaiah S, Shamanna BR, et al. A population-based assessment of presbyopia in the state of Andhra Pradesh, south India: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:2324-8.
- 95- Ewing JA, Rouse BA. Corneal arcus as a sign of possible alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 1980 Jan;4(1):104-6.
- 96- Grütters G, Ritz-Timme S, Reichelt JA, Nölle B. Alcohol-induced morphologic and biochemical corneal changes. *Ophthalmologie* 2002; 99: 266-69.
- 97- Fraser-Bell S, Wu J, Klein R, et al. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 79-87.
- 98- Joo Hyun Kim, Jung Ha Kim, Woo Ho Nam, Kayoung Yi, Dong Gyu Choi, Joon Young Hyon, Won Ryang Wee, Young Joo Shin, Oral Alcohol Administration Disturbs Tear Film and Ocular Surface, *Ophthalmology* Volume 119, Issue 5 , Pages 965-971, May 2012
- 99- Cumurcu T, Gunduz A, Cumurcu BE, Gül IG, Akpolat N, Karlidag R. The changes in tear film parameters and impression cytology in heavily drinking men. *Cornea.* 2013 Mar;32(3):237-41. doi: 10.1097/ICO.0b013e31825239d1
- 100- Watson RR, Borgs P, Witte M, McCuskey RS, Lantz C, Johnson MI, Mufti SI, Earnest DL. Alcohol, immunomodulation, and disease. *Alcohol Alcohol.* 1994 Mar;29(2):131-9.
- 101- Cook RT, Schlueter AJ, Coleman RA, Tygrett L, Ballas ZK, Jerrells TR, Nashelsky MB, Ray NB, Haugen TH, Waldschmidt TJ. Thymocytes, pre-B cells, and organ changes in a mouse model of chronic ethanol ingestion--absence of subset-specific glucocorticoid-induced immune cell loss. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Oct;31(10):1746-58. Epub 2007 Aug 6.
- 102- Perney P, Portalès P, Corbeau P, Roques V, Blanc F, Clot J. Specific alteration of peripheral cytotoxic cell perforin expression in alcoholic patients: a possible role in alcohol-related diseases. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003 Nov;27(11):1825-30.
- 103- Tarasova NS, Beloborodova EI. Mechanisms of biocidal action of neutrophils in patients with alcoholism and kidney damage of the chronic pyelonephritis type. *Ter Arkh.* 2001;73(6):48-51.

- 104- Fernández-Solá J, Junqué A, Estruch R, Monforte R, Torres A, Urbano-Márquez A. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1995 Aug 7-21;155(15):1649-54.
- 105- Cuny J, Chagnon JL, Lambiotte F. Prognosis of severe community-acquired pneumonia in alcoholic patients hospitalized in intensive care. *Presse Med.* 2003 Jul 26;32(25):1162-4.
- 106- Marques CC, da Penha Zago-Gomes M, Gonçalves CS, Pereira FE. Alcoholism and *Strongyloides stercoralis*: daily ethanol ingestion has a positive correlation with the frequency of *Strongyloides* larvae in the stools. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010 Jun 22;4(6):e717. doi: 10.1371/journal.pntd.0000717.
- 107- Capriotti JA, Pelletier JS, Shah M, Caivano DM, Ritterband DC. Normal ocular flora in healthy eyes from a rural population in Sierra Leone. *Int Ophthalmol.* 2009; 29(2): 81-4.
- 108- Singer TR, Isenberg SJ, Apt L. Conjunctival anaerobic and aerobic bacterial flora in paediatric versus adult subjects. *Br J Ophthalmol.* 1988; 72(6): 448-51.
- 109- Tekeli O, Tekeli A, Hoşal B, Özenci H, Gürsel E. Diabetes Mellituslu hastalarda konjonktival flora. *MN Oftalmoloji* 1997;4:246-248.
- 110- Çoşkun M, Koçak Altıntaş AG, Simavlı H, Anayol MA, Toklu Y, Çelikkilek N, et al. Normal Konjonktival Floranın Analizi ve Florokinolonlar ile Penisilin Türevlerine Karşı Antibiyogram Duyarlılığının İncelenmesi. *Glo-Kat.* 2007; 2: 167-170.
- 111- Güllülü G, Ateş O, Çelebi S, Beyhun E, İmamoğlu İ, Çetinkaya K, et al. Normal Conjunctival Flora And Seasonal Changes: A Multicentric Study. *T Klin Oftalmol.* 2008; 1(3): 18-22.
- 112-Karimsab D, Razak SK. Study of aerobic bacterial conjunctival flora in patients with diabetes mellitus. *Nepal J Ophthalmol.* 2013 Jan;5(9):28-32. doi: <http://dx.doi.org/10.3126/nepjoph.v5i1.7818>.
- 113- Balbaba M, Ulaş F, Toplu SA. Effect of hemodialysis duration on conjunctival bacterial flora and susceptibility of conjunctival bacterial isolates to fluoroquinolones. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013 Jun;21(3):197-200. doi: 10.3109/09273948.2012.758747. Epub 2013 Mar 20.

114- Gündüz A, Gündüz A, Cumurcu T, Seyrek A. Conjunctival flora in Behçet patients. *Can J Ophthalmol.* 2008 Aug;43(4):476-9. doi: 10.3129/i08-089.

10. EKLER

EK 1. HASTA (Veli/vasi) RIZA FORMU

Aşağıda imzası bulunan ben, “**Kronik Alkolizmin Konjonktival Flora Üzerine Etkisi**” adlı tıbbi uygulamayla yapılması planlanan klinik çalışma hakkında, Dr Göksel Gündüz’den tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim.

Bu tıbbi uygulamanın etik açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nün kurallarına uygun olarak incelendiğini ve insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı.

Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi. Bunun açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıklarımı ve şu anda uygulanan tedaviyi bildiğimi teyit ederim. Son dört haftadır herhangi bir çalışmada yer almadım.

Kadınlar için: Yukarıda belirtilen doktor, tıbbi olarak geçerli bir doğum kontrol yöntemiyle korunmam gerektiğini ve hamile kalmam halinde çalışmayı bırakmak zorunda olduğumu açıkladı.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını (muhtemelen geçici yan etkiler de dahil) anlıyorum.

Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiç bir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyit ediyorum.

Hasta No:

Hastanın Adı, Soyadı / İmzası:

Hastanın Doğum tarihi:

(Gerekli veya zorunlu durumlarda) Hastanın veli/vasisinin Adı, Soyadı / İmzası:

Doktorun İmzası:

Tanığın Adı, Soyadı / İmzası:

Tarih: