

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
FIZIKAS UN MATEMĀTIKAS FAKULTĀTE  
OPTOMETRIJAS UN REDZES ZINĀTNES NODAĻA

**SAUSĀS ACS SINDROMA TERAPIJAS LĪDZEKĻU  
BAKTERIĀLAIS NOVĒRTĒJUMS**

BAKALaura DARBS

Autors: **Jeļena Cēpcova**

Stud. apl. jc06006

Darba vadītāja: Dr.habil.med.prof. Aija Žileviča

**RĪGA 2010**

## Anotācija

Bakalaura darbs uzrakstīts latviešu valodā uz 35 lappusēm. Tas satur 6 tabulas, 8 zīmējumus, 24 atsauces uz literatūras avotiem un 2 pielikumus.

**Mērķis:** novērtēt dažādu firmu mitrinošo acu pilienu bakteriālā piesārņojuma rašanās iespējamību to lietošanas laikā, kā arī veikt attiecīgo preparātu konservējošās aktivitātes pārbaudi.

**Uzdevumi:** Veikt dažādu ražotāju mitrinošo acu pilienu bakteriālā piesārņojuma pārbaudi uzreiz pēc pirmreizējas līdzekļu atvēršanas, kā arī pēc 2, 4 un 6 nedēļu ilgas pilienu lietošanas; salīdzināt rezultātus starp divām vērtējamo pilienu grupām, no kurām vienas grupas pilieni tiek lietoti strikti pēc lietošanas instrukcijas, bet citi – atbilstoši ierastai pilienu lietošanai, ne vienmēr ievērojot noteikto instrukciju; novērtēt mikroorganismu spēju vairoties konservantus saturošajos acs pilienos, ar nolūku inficējot pētāmos terapijas līdzekļus.

**Rezultāti:** 6 nedēļu laikā regulāru pārbažu rezultātā nevienā no 8 pētāmajiem terapijas līdzekļiem netika konstatēts bakteriāls piesārņojums. Pilienu lietošanas instrukcijas neievērošana šķīduma inficēšanos neizsauca. Šķīdumu konservējošās aktivitātes pārbaudē pierādīts, ka gaisa un cilvēka normālajā mikroflorā sastopamais *Staphylococcus aureus* mākslīgo asaru šķīdumā nespēj vairoties un iet bojā, savukārt nosacīti patogēnā mikroorganisma *Enterobacter aerogenes* vairošanās iespējama konservantu POLIQUAD saturošajās mākslīgajās asarās.

**Atslēgas vārdi:** sausā acs, acu pilieni, bakteriālais piesārņojums, konservanti, *Staphylococcus*, *Enterobacter*.

## Abstract

Bachelor`s thesis is written in Latvian on 35 pages. It contains 6 tables, 8 figures, 24 references to literature sources and two appendixes.

**Objective:** To evaluate possibility of bacterial contamination in moisturizing eye drops from different companies in period of their use, as well as to test preservative activity of drops.

**Tasks:** to perform test of bacterial contamination in moisturizing eye drops of various manufacturers immediately after products first time opening, as well as after 2, 4 and 6 weeks of drop use; to compare the results between the two groups of droplets, where drops of the first group are used for strictly following the instructions, but others - the usual drop in consumption, not necessarily following a set of instructions; to assess the ability of microorganisms to reproduce in preservative-containing eye drops by deliberate contamination of solution.

**Results:** during 6 weeks of regular testing in none of eight studied bottles bacterial contamination was found. Drip leaflet failure did not cause contamination of the solution. The results, which were obtained by testing of preservative activity, indicated that *Staphylococcus aureus*, which one is located in the air and the human normal flora, are unable to reproduce in artificial tear solution and die, while the proliferation of conditionally pathogenic microorganism *Enterobacter aerogenes* was observed in artificial tears containing preservative POLIQUAD.

**Key words:** dry eye syndrome, eye drops, bacterial contamination of solution, preservatives, *Staphylococcus*, *Enterobacter*.

## Satura rādītājs

|  |    |
|--|----|
| Ievads.....  | 1  |
| 1. TEORĒTISKĀ DAĻA .....                                       | 3  |
| 1.1. Asaru plēvīte, tās uzbūve un nozīme .....                 | 3  |
| 1.2. Sausās acs sindroms.....                                  | 7  |
| 1.2.1. Vēsture .....   | 7  |
| 1.2.2. Simptomātika .....                                      | 7  |
| 1.2.3. Etiopatoģenēze un klasifikācija.....                    | 9  |
| 1.3. Acu mitrinošie pilieni .....                              | 14 |
| 1.3.1. Mākslīgo asaru veidi .....                              | 14 |
| 1.3.2. Galvenās sastāvā ietilpstošās vielas un to nozīme ..... | 15 |
| 1.3.3. Šķīduma bakteriālais piesārņojums.....                  | 16 |
| 2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA .....                                   | 19 |
| 2.1. Mērķis un uzdevumi .....                                  | 19 |
| 2.2. Metodika .....  | 20 |
| 2.3.1. Pētāmie objekti.....                                    | 20 |
| 2.3.2. Šķīduma bakteriālais piesārņojums.....                  | 20 |
| 2.3.3. Šķīduma konservējošā aktivitāte.....                    | 23 |
| 2.3. Rezultāti un diskusija.....                               | 27 |
| 3. Secinājumi .....  | 32 |
| 4. Pateicības .....  | 33 |
| 5. Izmantotā literatūra.....                                   | 34 |
| 5. Pielikumi.....  | 1  |
| Pielikums Nr.1. ....   | 1  |
| Pielikums Nr.2. ....   | 2  |

## Ievads

Mūsdienās cilvēku redze neapzināti arvien biežāk tiek pakļauta lielai slodzei. Modernās tehnoloģijas, stresa apstākļi, dažādi medikamenti – šie un vēl daudzi citi faktori izraisa sausās acs sindromu. Tā sauktā sausā acs ir pasaulē biežākais redzes diskomforta un apsārtušu, kairinātu acu iemesls, kas tiek diagnosticēts aptuveni ceturtajai daļai visu acu ārstu un optometristu pacientu. Šo cilvēku skaits arvien pieaug, tāpēc aktuāls ir jautājums par sausās acs sindroma ārstēšanu un profilaksi.

Šodien tirgū tiek piedāvāts plašs mākslīgo asaru klāsts. Tās, galvenokārt, sastāv no ūdens un biezināšanas substances – polimēra. Tomēr dažādu ražotāju piedāvātie acu mitrinošie pilieni jeb mākslīgās asaras var atšķirties, piemēram, pēc izmantotajiem konservantiem vai tām vielām, kas šo preparātu sastāvu maksimāli pietuvina dabīgajam asaru sastāvam. Tāpat dažādu firmu piedāvāto mākslīgo asaru grupas atšķiras ar ražotāja noteikto maksimālo izmantošanas termiņu pēc preparāta pirmreizējas atvēršanas. Visbiežāk sastopami acu mitrinošie pilieni ar noteiktu viena mēneša izlietošanas termiņu, tomēr tik īsā laika posmā vidēji tiek izlietota puse no attiecīgā preparāta. Ņemot vērā, ka sausās acs sindroms visbiežāk skar cilvēkus pēc 40 gadu vecuma, var droši apgalvot, ka vismaz puse no pacientiem turpina izmantot tos pašus pilienus arī pēc minētā termiņa beigām, uzskatot neizlietotu pilienu izmešanu par lielu izšķērdību.

Bakalaura darba **mērķis** ir izpētīt dažādu firmu piedāvāto mitrinošo acu pilienu mikrobioloģiskā sastāva iespējamās izmaiņas to lietošanas laikā un pēc ražotāja norādītā izmantošanas termiņa beigām, kā arī veikt attiecīgo preparātu konservējošās aktivitātes novērtējumu.

Visiem acu pilieniem ir noteikta lietošanas instrukcija, kas jāievēro, izvairoties no pilienu un acs inficēšanas. Taču sausās acs radītais diskomforts var rasties, cilvēkam atrodoties jebkurā vietā, dažādos apstākļos. Ne vienmēr ir iespēja ātri nomazgāt rokas, kā arī pati pilināšana ne vienmēr notiek atbilstoši lietošanas instrukcijai. Tāpēc rodas jautājums, vai tas varētu palielināt acs iekaisuma rašanās risku.

Bakalaura darbam ir sekojoši **uzdevumi**:

1. Veikt dažādu ražotāju mitrinošo acu pilienu bakteriālā piesārņojuma pārbaudi uzreiz pēc pirmreizējas līdzekļu atvēršanas, kā arī pēc 2, 4 un 6 nedēļu ilgas pilienu lietošanas.
2. Salīdzināt rezultātus starp divām vērtējamo pilienu grupām, no kurām vienas grupas pilieni tiek lietoti strikti pēc lietošanas instrukcijas, bet citi – atbilstoši ierastai pilienu lietošanai, ne vienmēr ievērojot noteikto instrukciju.

3. Novērtēt mikroorganismu spēju vairoties konservantus saturošajos acu pilienos, ar nolūku inficējot pētāmos terapijas līdzekļus.

4. Pierādīt vai apgāzt tiešu sakarību starp ražotāja noteikto izmantošanas termiņu un acu pienu sastāva bakteriālo piesārņojumu.

# 1. TEORĒTISKĀ DAĻA

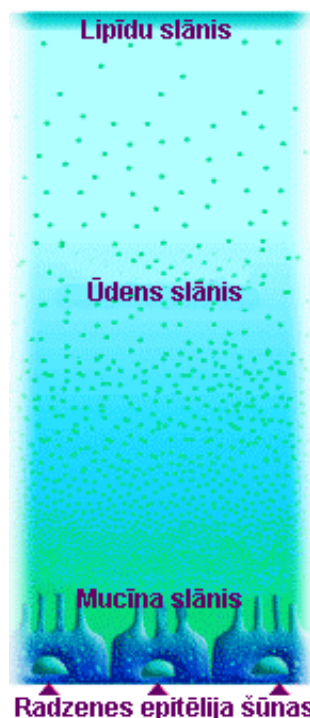
## 1.1. Asaru plēvīte, tās uzbūve un nozīme

Asaru plēvīte ir augsti specializēta un smalki strukturēta mitra kārtiņa, kas nosedz acs ābola un plakstiņu konjunktīvu un radzeni. Asaru plēvīte visbiežāk tiek attiecināta tikai uz radzenes priekšējo virsmu, kur tās stāvokli izvērtēt ir visvieglāk. Tomēr asaru plēvīte ir saskarē ar daudz lielāku acs un tās apkārtējo audu virsmu. Asaru menisks nepārprotami skar arī acs ābola konjunktīvu un apakšējā plaksta maliņu. Tas kalpo kā atgādinājums tam, ka asaru slānis ir nepārtrauktā saskarē ne tikai ar radzeni, bet arī ar pārējo konjunktīvu. Lai nodrošinātu veselu un labi funkcionējošu redzes sistēmu, asaru slānis jāsaglabā kvantitatīvi un kvalitatīvi diezgan šaurās robežās. Asaru plēvītes anomālijas, kuru rezultātā pat šķietami nedaudz mainās tās sastāvs vai daudzums, var ātri radīt dažādus traucējumus plakstos un acs konjunktīvā, kā arī samazināt radzenes caurspīdīgumu. [1]

Var izdalīt četrus galvenos iemeslus, kādēļ ir svarīgs veselīgs un pilnvērtīgs asaru slānis uz acs virsmas. Pirmkārt, asaras aizpilda sīkus radzenes epitēlija virsmas nelīdzenumus, tādā veidā nodrošinot ideālu, gludu un regulāru optisko virsmu. Otrkārt, asaru slānītim ir liela nozīme plakstu un acs ābola konjunktīvas mitrināšanā, kam nepieciešama stingra asaru slāņa „pielipšana” šīm virsmām, tādā veidā ieeļļojot tās. Pateicoties mirkšķināšanas mehānismam asaras nepārtraukti plūst pāri acs priekšējai virsmai, aizskalojot no tās gan atmirušās un nolobījušās šūnas, gan dažādus svešķermeņus un putekļus. Turklāt, pateicoties osmotiskajam gradientam, ūdens spēj plūst starp radzeni un asaru slāni, ko nodrošina osmotiskais spiediens. Kā trešo iemeslu, kādēļ nepieciešama pilnvērtīga un nebojāta asaru kārtiņa uz acs virsmas, jāmin skābekļa apmaiņa starp radzeni un asaru slāni. Tā kā radzene nesatur asinsvadus, asarām ir ļoti liela nozīme tās barošanā. Skābeklis no apkārtējās vides izšķīst asarās un caur tām tiek transportēts uz radzenes epitēliju. Vēl jo vairāk, tāda svarīga barības viela kā glikoze radzenē nonāk arī tieši cauri asaru slānim, kurā, savukārt, izšķīst, nonākot no plaksta konjunktīvas asinsvadiem. Un visbeidzot, asaru plēvīte ir pirmā aizsargbarjera, kas pasargā acs virsmu no iespējamām infekcijām. To nodrošina atsevišķu enzīmu un proteīnu antibakteriālā aktivitāte, no kuriem kā galvenais jāmin lizocīms. [1]

Acs asaru plēvīte tiek aprakstīta kā no trijiem slāņiem sastāvoša struktūra. To veido ārējais – lipīdu slānis, vidējais – ūdeņainais slānis un iekšējais – mucīna slānis. Taču pie asaru plēvīti veidojošajām struktūrām būtu jāpieskaita arī radzenes epitēlija mikrovilli, tādā veidā izdalot vēl vienu, ceturto, asaru plēvīti veidojošo slāni. Radzenes epitēlija mikrovilli

nodrošina asaru plēvītes saistīšanos pie radzenes epitēlija virsmas. [2] 1.1. attēlā apskatāms asaru plēvītes slāņu izvietojums un aptuvenā to biezumu attiecība.

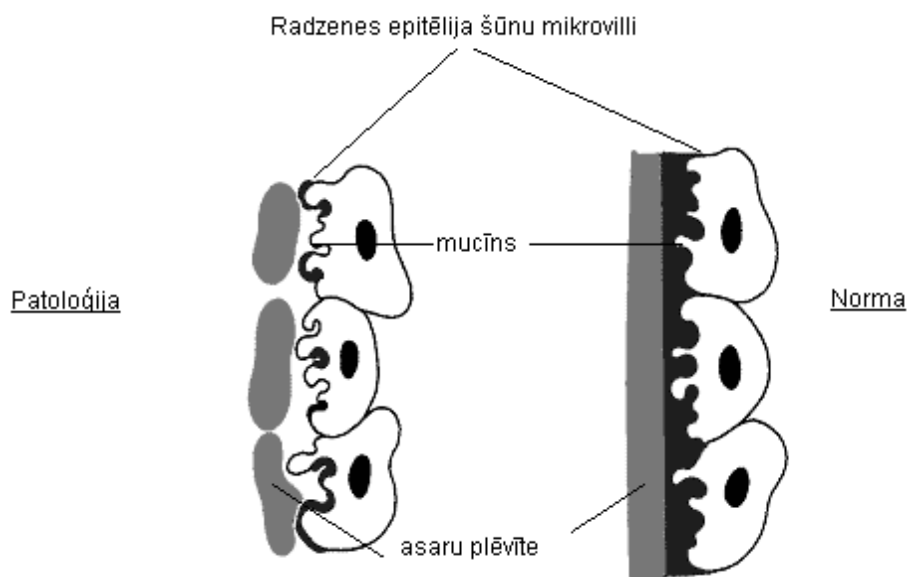


**1.1.att. Asaru plēvītes uzbūve**

Ārējo lipīdu slāni veido polāra fosfolipīdu kārtiņa, kas robežojas ar ūdeņaino slāni, un nepolāra holesterola esterus un triglicerīdus saturoša kārtiņa. Šis lipīdu slānis ir hidrofobs, un ar ūdeņaino asaru plēvītes slāni to sasaista nelieli proteīni, lipokalīni, kuru viena no galvenajām funkcijām ir hidrofobu molekulu saistīšana un transports. Šiem proteīniem ir arī sava nozīme asaru viskozitātes noteikšanā. Lipīdu slānis veidojas, pateicoties Meiboma dziedzeru sekrētām, kas izdalās pārsvarā mirkšķināšanas laikā, aizveroties un atveroties acs plakstiņiem. Tāpēc pie biežas mirkšķināšanas novērojama lipīdu slāņa biezuma palielināšanās, bet pie samazināta mirkšķināšanas biežuma slānis kļūst plānāks. Galvenā lipīdu kārtiņas funkcija ir asaru plēvītes normāla biezuma uzturēšana, novēršot pastiprinātu ūdeņainā slāņa iztvaikošanu no acs virsmas. Nepietiekama biezuma vai nepilnvērtīga lipīdu slāņa gadījumā pastiprināti iztvaiko ūdens un veidojas sausa acs. Tāpat lipīdu slānis arī sekmē asaru plēvītes vienmērīgu izklāšanu pa acs virsmu. [2,3]

Vidējais, ūdeņainais slānis ir arī biežākais asaru plēvītes slānis. 95 % asarās esošā ūdens sekretē galvenais asaru dziedzeris, bet atlikušo daļu – Krauzes un Volfranga dziedzeri. Ūdeņaino slāni veido ūdens, elektrolīti, izšķīdinātais mucīns un proteīnu molekulas. Tāpat tas var saturēt arī vitamīnu A un asaru dziedzerā izdalītos augšanas faktoros, kas pastiprināti izdalās kā atbilde uz ievainojumu vai kairinājumu un sekmē radzenes epitēlija atjaunošanos, glikozi un interleikīna citokīnus, kas uzkrājas miega laikā, kad asaru sekrēcija ir samazināta.

Ūdeņainā slāņa viena no galvenajām funkcijām ir atmosfēras skābekļa piegāde radzenes epitēlijam. Tāpat šis slānis nodrošina antibakteriālo aizsardzību pateicoties tā sastāvā esošiem proteīniem (IgA, lizocīms, laktoferrīns). Ūdeņainais slānis aizskalo gružus un kaitīgos kairinātājus no acs virsmas, kā arī ievainojuma gadījumos ļauj uz radzeni migrēt leukocītiem. Aizpildot un izlīdzinot radzenes priekšējās virsmas sīkas neregularitātes, ūdeņainais slānis nodrošina arī gludu optisko virsmu. [2,3]



**1.2. att. Asaru plēvītes saistīšanās pie radzenes epitēlija**

Mucīns ir glikoproteīns ar lielu molekulmasu. Sekretorais mucīns var tikt iedalīts divos veidos – izšķīdušā un gēla formā. To sekretē konjunktīvā esošās Goblet šūnas, kā arī asaru dziedzeris. Radzenes epitēlija virsējais šūnu sānis un konjunktīva producē transmembrālo mucīnu, kas savukārt veido glikokaliksu. Mucīna slānis nodrošina acs virsmas mitrināšanu un aizsardzību, ļaujot ūdeņainajam asaru slānim piestiprināties pie hidrofobās radzenes virsmas. Tas tiek panākts, mucīnam piestiprinoties pie epitēlija mikrovilniem un daļēji absorbējoties radzenes epitēlija virsējos slāņos, tādā veidā radot hidrofilu virsmu. Mucīna kārtiņa ieeļļo acs virsmu un pasargā to arī no baktēriju piekļūšanas. Bojāts radzenes epitēlijs vai nepilnvērtīgs mucīna slānis samazina asaru plēvītes stabilitāti, tiek traucēta asaru slāņa saistīšanās pie radzenes virsmas. Shematiski tas attēlots 1.2. attēlā. [2,3]

Asaru plēvīte vienmērīgi tiek izklāta pa visu acs priekšējo virsmu pateicoties ar neironu starpniecību kontrolētam mirkšķināšanas mehānismam. Efektīvas asaru slāņa atjaunošanās pamatā ir trīs svarīgi un nepieciešami faktori:

- normāls, netraucēts mirkšķināšanas reflekss,
- saskare starp acs ārējām virsmām un plakstiņiem,

- normāls, nebojāts radzenes epitēlija slānis. [3]

Pēdējo gadu laikā arvien biežāk, runājot par sausās acs cēloņiem un pazīmēm, lielāka uzmanība tiek pievērsta tieši asaru plēvītes nestabilitātei. Nestabila asaru plēvīte rada biežākus sausās acs simptomus, kas parādās daudz ātrāk, nekā pie citām asaru plēvītes nepilnībām. Normālos apstākļos asaru plēvīte turpina nosegt acs priekšējo virsmu arī starp mirkšķināšanas reizēm. Kad mirkšķināšana tiek pārtraukta, asaru plēvītē pēc mirkļa parādīsies sausi punkti un plēvītes pārtraukuma apgabali. Šo laika momentu, kas ilgst no pēdējās mirkšķināšanas reizes un līdz parādās pirmie sausi punkti vai pārtraukumi, definē kā asaru plēvītes sabrukšanas laiku jeb *breakup time* (BUT). Parasti tas tiek noteikts, iekrāsojot asaras ar fluorescīnu un novērojot asaru plēvīti caur kobaltzilu filtru. Normāli asaru plēvītes BUT pārsniedz 10 sekundes. Ilgāks sabrukšanas laiks tiek iegūts, veicot neinvazīvu asaru plēvītes stabilitātes novērtēšanas testu, kura laikā uz acs virsmas tiek projicēts attēls un piefiksēts laiks līdz ar pirmo attēla kropļojumu parādīšanos. [4]

Līdz ar to, lai arī ļoti ilgi tika uzskatīts, ka asaru slāņa nestabilitāte saistīta tikai ar mucīna slāņa nepilnībām un bojātiem radzenes epitēlija mikrovilliem, tagad asaru plēvītes nestabilitāti var attiecināt pie visu sausās acs veidu galvenajām īpašībām. [4]

## 1.2. Sausās acs sindroms

Tā saucamā sausā acs ir acu saslimstība, kas visbiežāk rodas sakarā ar nepietiekamu asaru produkciju vai arī pastiprinātu to iztvaikošanu no acs virsmas, kā rezultātā tiek kairināta un bojāta plakstiņu iekšējā un acs ārējā virsma, tādā veidā radot raksturīgo diskomforta sajūtu. ASV sausās acs sindroma radītais redzes un acu diskomforts ir viena no visbiežākajām sūdzībām, ar ko cilvēks vēršas pie oftalmologa vai optometrista. [4]

### 1.2.1. Vēsture

Vēsturiski termina „*Keratoconjunctivitis sicca*”, kas ir sausās acs zinātniskais nosaukums, ieviešanu piedēvē zviedru oftalmologam Henrikam Sjogrenam (*Henrik Sjögren*), kurš pirmais atklāja triādi, ko vēlāk nosauc par Sjorgena sindromu. To veido *Keratoconjunctivitis sicca*, sausums mutē un sāpes locītavās, un tas skar galvenokārt sievietes. Tikai 1950. gadā *Andrew De Roeth* ievieš terminu „sausā acs”. Daudzus gadus tika uzskatīts, ka sausās acs slimības vienīgā izpausme ir sausuma sajūta, kas rodas, samazinoties asaru plēvītes ūdeņainā slāņa biezumam. Taču 1995. gadā sausā acs tika definēta kā daudzpusīgs medicīnisku un okulāru saslimstību komplekss, kas izpaužas ar samazinātu asaru produkciju un/vai pastiprinātu asaru iztvaikošanu. [5]

2007. gadā DEWS (Dry Eye WorkShop) vēlreiz pārskata sausās acs definīciju un klasifikācijas shēmu. Tiek izveidota jauna klasifikācija, kas balstīta uz slimības etioloģiju, mehānismu un smaguma pakāpi. Tāpat tiek pilnveidots arī sausās acs definējums, saskaņā ar kuru sausā acs ir multifaktoriāla acs virsmas un asaru saslimstība, kas izpaužas ar diskomfortu, redzes traucējumiem un asaru slāņa nestabilitāti ar iespējamiem acs virsmas bojājumiem. Tā parasti kombinējas ar paaugstinātu asaru slāņa osmolaritāti un acs virsmas iekaisumu. [6]

### 1.2.2. Simptomātika

Primārie sausās acs simptomi ir dedzināšana un svešķermeņa sajūta acī. Simptomi parasti saasinās, pastiprināti un ilgi pildot ar redzi saistītus uzdevumus, kā arī dažādu apkārtējās vides faktoru ietekmē, pie kuriem var minēt vēju, karstumu, dūmus, kā arī zemu gaisa mitruma līmeni. Paradoksāli, bet pacienti kā vienu no sūdzībām min arī pastiprinātu asarošanu. Tā novērojama gadījumos, kad acs pastiprināta kairinājuma dēļ sākas reflektoriska asaru sekrēcija un izdalīšanās. [7]

Tāpat pie biežāk sastopamajiem sausās acs simptomiem pieder arī pastiprināts kairinājums, pavedienvēdīgu gļotu izdalīšanās un ar to saistīta pārejoša redzes miglošanās. Retāki, taču arī raksturīgi simptomi ir nieze, gaismas bailes un smagu vai nogurušu plakstiņu sajūta. Pacienti ar sausās acs radītu smagu pavedienvēda keratītu var sūdzēties arī par stiprām sāpēm mirkšķināšanas laikā. Pārsteidzoši, ka cilvēki reti kā sūdzību min tieši acu sausumu, taču daži pacienti var atzīmēt emociju vai kairinājuma izsaukto asaru samazinātu izdalīšanos, nepietiekamību. Visi sausās acs jeb *Keratoconjunctivitis sicca* subjektīvie simptomi mazinās, aizverot plakstiņus. [8]

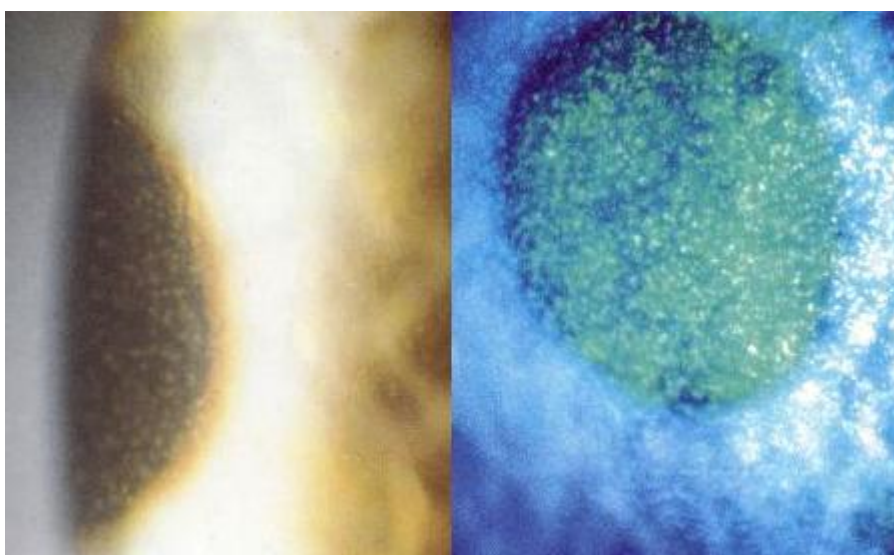
Sausās acs sindromam raksturīgas arī objektīvas pazīmes, ko pacients nemin kā sūdzības, bet kas norāda uz šīs saslimstības iespējamo esamību. Objektīvos simptomus nosaka, biomikroskopiski apskatot pacienta acis. Sausās acs gadījumā var tikt atklāts neregulārs asaru menisks ar nelielu gļotu saturu tajā, radzenes virsmas filamentu un punktveida iekrāsošanās, kas novērojama visbiežāk radzenes apakšējā daļā un uz tās konjunktīvas daļas, ko nosedz plakstiņš. Sausās acs biomikroskopiskā aina pēc iekrāsošanas ar Bengālijas rozā redzama 1.3. attēlā. Dažkārt klīniskā aina atgādina papillāro konjunktivītu. Savā starpā saistītas sausās acs pazīmes ir arī samazināts asaru ezeriņš un saīsināts asaru plēvītes *break-up* jeb sabrukšanas laiks, kas norāda uz asaru slāņa samazinātu stabilitāti. [7,9]



**1.3. att. Radzenes un konjunktīvas epitēlija krāsošanās ar Bengālijas rozā pacientam ar sausās acs sindromu**

### 1.2.3. Etiopatogēnēze un klasifikācija

Runājot par vides ietekmi un lomu sausās acs patoģenēzē, jāuzsver vairāki iespējamie sausās acs sindroma rašanās riska faktori. Tos var iedalīt atsevišķās grupās, pieņemot, ka šajā gadījumā ar vidi vispārīgi saprot ārējos faktoros. Tā viena riska faktoru daļa saistās ar pašu indivīdu fizioloģiskām atšķirībām un īpatnībām, bet ota – ar ārējo vidi un apstākļiem, kādos tie uzturas. Pie fizioloģijas īpatnībām kā galveno jāmin mirkšķināšanas biežumu. Cilvēki, kuriem tas dabiski vienmēr ir bijis salīdzinoši zems, tiek mazāk pakļauti sausās acs rašanās riskam, nekā tie, kuru mirkšķināšanas biežums samazinājies fizioloģisku vai citu pārmaiņu rezultātā. Jo retāk tiek atjaunota asaru plēvīte ar mirkšķināšanas palīdzību, jo vairāk asaru iztvaiko, radot acs diskomfortu. Tāpat svarīgs ir arī acs spraugas platums, no kā ir tieši atkarīgs asaru kārtiņas iztvaikošanas ātrums. Spraugas platums variē kā starp atsevišķiem indivīdiem, tā arī starp dažādām etniskām grupām, kā arī tas palielinās pie skata augšup un samazinās, skatoties lejup. [6]



**1.4. att. Virspusējā punktveida keratopātija pacientam ar sausās acs sindromu. Attēlā pa labi – fluorescīna aina**

Plaši pētījumi parādīja lielu dzimumhormonu lomu sausās acs etioloģijā. Tā zems androgēna un augsts estrogēna līmenis tiek uzskatīts par sausās acs nozīmīgu riska faktoru, jo bioloģiski aktīvs androgēns veicina asaru dziedzera un Meiboma dziedzeru darbību. Tātad, bez ārējo faktoru ietekmes un patoloģisku procesu klātbūtnes bieži vien sausās acs sindromu izraisa krasas hormonālās pārmaiņas, piemēram, grūtniecības laikā, kas rada būtiskas izmaiņas asaru plēvītes uzbūvē. Īpaši tas izpaužas kontaktlēcu nēsātājiem. Asaru plēvītes nestabilitāte var radīt radzenes epitēlija punktveida bojājumus vai pat virspusējo punktveida keratopātiju (skat. 1.4.att.) Acu stāvoklis parasti uzlabojas pēc dzemdībām, taču *keratitis sicca*

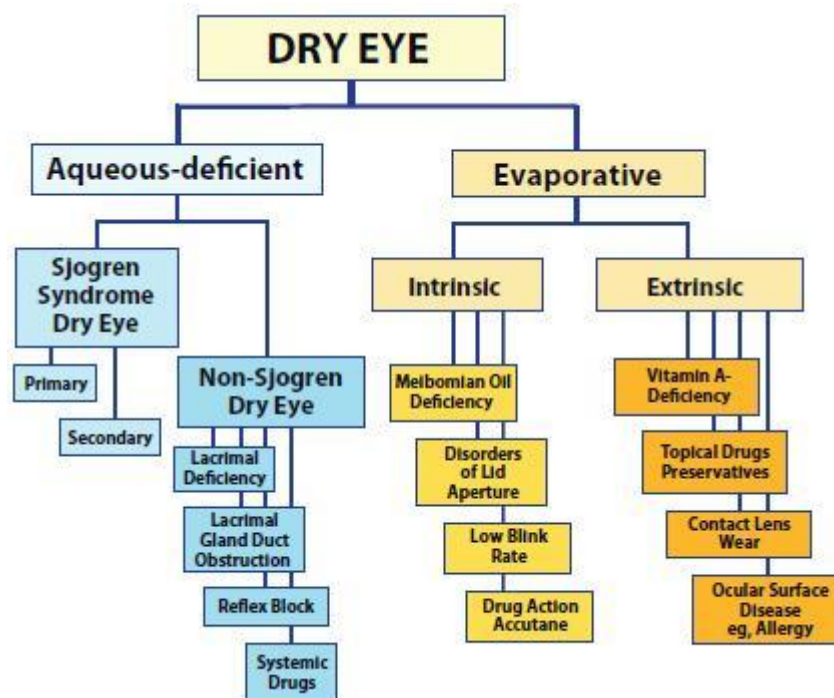
simptomi var saasināties turpmākās atlabšanas laikā. Grūtniecības laikā var pastiprināties arī mucīna izdalīšanās, kas rada raksturīgu pārejošu redzes miglošanos. [6,10]

Asaru sekrēciju ievērojami var samazināt atsevišķu medikamentu un zāļu līdzekļu lietošana. Tāpat pie fizioloģiskajām īpatnībām jāmin katra indivīda vecums, ar ko notiek dažādas izmaiņas cilvēka fizioloģijā, arī asaru sastāvā, samazinās asaru plēvītes stabilitāte, pieaug osmolaritāte, notiek izmaiņas arī lipīdu slāņa sastāvā. [6]

Pie ārējiem vides faktoriem jāmin katra cilvēka darba vide, kā arī vide, kurā indivīds mēdz uzturēties. Tā asaru slānī ūdens daudzums samazinās, pastiprināti iztvaikojot, ko veicina relatīvi zems mitruma līmenis apkārtējā vidē. Tas var pazemināties dabiskos apstākļos karstuma ietekmē, taču sausu gaisu sev apkārt mēs mākslīgi radam arī paši, izmantojot gaisa kondicionierus vai arī citos veidos izmainot vidi, kurā atrodamies. Līdzīgi pastiprināta asaru iztvaikošana var rasties pie stiprākas gaisa plūsmas, vēja ietekmē. Strādājot pie dažādiem displejiem un monitoriem, kas arī kļūst par neatņemamu cilvēka darba vidi, tiek neapzināti samazināts mirkšķināšanas biežums. Tas, kā arī citu, ar retāku mirkšķināšanu vai skatu augšup saistītu darbu izpilde, palielina sausās acs sindroma rašanās risku. [6]

Sausās acs sindroms var tikt iedalīts hroniskā un akūtā jeb epizodiskā. Epizodiska sausā acs parādās, veicot dažādus redzes vai citus uzdevumus, kuru laikā būtiski samazinās mirkšķināšanas biežums. Tādā veidā, vai arī dažādu vides apstākļu ietekmē, tiek grauta asaru slānīša stabilitāte uz acs virsmas, radot raksturīgos sausās acs simptomus, kas izzūd, tiklīdz uz acs virsmas tiek atkal atjaunota un stabilizēta asaru kārtiņa. Savukārt hronisks sausās acs sindroms pastāv ilgstoši, ar pastāvīgiem simptomiem un iespējamiem acs virsmas bojājumiem. Tāpat kā epizodiskas, tā arī hroniskas sausās acs gadījumā simptomu izpausmi var pastiprināt dažādi nelabvēlīgie vides apstākļi. [5]

Kā jau minēts iepriekš, 2007. gadā tiek pilnveidota sausās acs klasifikācija. Iedalījums tiek veidots, balstoties kā uz slimības cēloņiem, tā arī uz tās izpausmi un simptomiem. Sausā acs tiek iedalīta divās lielās grupās, no kurām viena ir asaru nepietiekamības radīta sausā acs, bet otra – sekundārā sausā acs, ko izsauc pastiprināta asaru iztvaikošana. Otrā grupa sīkāk tiek iedalīta atkarībā no iztvaikošanu pastiprinošā faktora būtiskuma un tiešas vai netiešas saistības ar acs virsmas un plakstu stāvokli, savukārt asaru nepietiekamības izsauktās sausās acs grupa tālāk tiek iedalīta atkarībā no tā, vai tā pieder Sjorgena sindromam, vai ne. [10] Sausās acs klasifikācija, kas izveidota 2007. gadā, redzama 1.5. attēlā.



1.5. att. Sausās acs klasifikācija [6, p.76]

Sausās acs sindromu var izsaukt jebkurš no 1.5. attēlā minētajiem iemesliem, taču tie nav arī savstarpēji izslēdzoši. Viena faktora izraisītā sausā acs var kombinēties ar citas iedalījuma grupas izraisītājiem un simptomiem, kas dažkārt var arī dominēt. Tas ir sava veida mijiedarbības apburtais loks, kura rezultātā var pastiprināties sausās acs radītie simptomi un pasliktināties acs vispārīgais stāvoklis. Kā piemēru var minēt faktu, ka jebkuras izcelsmes sausās acs gadījumā tiek bojātas un zaudētas mucīnu sekretējošās konjunktīvas kausveidīgās jeb Goblet šūnas, kā rezultātā samazinās asaru plēvītes stabilitāte, pakļaujot acs virsmu bojājumu riskam un pastiprinātai udeņainā slāņa iztvaikošanai no asaru slāņa, bet tas attiecīgi palielina acs virsmas iekaisuma rašanās iespējamību. [6]

Pirmajā sausās acs iedalījuma grupā, kas attēlota 1.5. attēlā, tiek iekļauti gadījumi, kad sausā acs rodas nepietiekamas asaru sekrēcijas rezultātā. Samazināta asaru sekrēcija un udeņainā slāņa sarukšana var rasties asaru dziedera disfunkcijas vai, piemēram, daļējas destrukcijas rezultātā. Neskatoties arī uz mērenu asaru iztvaikošanu, samazināta udeņainā slāņa dēļ parādās asaru, līdz ar to arī acs virsmas epitēlija hiperosmolaritāte. Tas aizsāk dažādu iekaisuma procesu kaskādi ar tumora nekrozes faktora, enzīmu, iekaisuma citokīnu un citu vielu izdalīšanos. Gadījumos, kad asaru sekrēcija samazinās asaru dziedera iekaisuma un infiltrāta rezultātā, dziedērī rodas iekaisuma mediatori, kas, iekļūstot asarās, nonāk arī līdz acs priekšējai virsmai. Taču, atklājot asarās iekaisuma mediatorus, nevar precīzi noteikt, vai tie nākuši no asaru dziedera vai arī no acs konjunktīvas vai radzenes. Nav stingri noteikts,

vai pie asaru deficīta izraisītās sausās acs būtiski samazinās vai palielinās arī asaru iztvaikošanas intensitāte. Tas vairāk atkarīgs no slimības konkrētas attīstības stadijas. [6]

Kā jau iepriekš tika minēts, atsevišķi tiek izdalīta sausā acs, kas rodas Sjorgena sindroma gadījumā. Sjorgena sindroms ir eksokrinopātija, pie kuras organismā notiekošie autoimūnie procesi bojā asaru un siekalu dziedzerus. Tāpat var tikt ietekmēti arī citi orgāni. Dziedzeri pildās ar baltiem asinsķermenīšiem, aktīviem T limfocītiem, kas izraisa atsevišķu dziedzera šūnu bojāeju. Tādā veidā samazinās attiecīgi asaru vai siekalu sekrēcija. [6] Izšķir divu veidu Sjorgena sindromu – primāro un sekundāro. Primārais Sjorgena sindroms izraisa pārsvarā tikai acs un mutes sausumu, bet sekundārā sindroma gadījumā tiek skartas gļotādas visā organismā, piemēram, barības vadā. Pievienojoties citām autoimūnām slimībām, piemēram, reimatoīdais artrīts vai sistēmiskā skleroze, tiek bojāti arī citi orgāni. [11]

Ar Sjorgena sindromu nesaistīta sausā acs var veidoties pie nepietiekamas asaru produkcijas, pie bojātiem asaru dziedzera audiem, kā arī asaru dziedzera kanāliņa aizsprostošanās gadījumā, ko var izsaukt konjunktīvas rētošanās, piemēram, pēc ķīmiskiem apdegumiem, pēc trahomām. Asaru dziedzera audi var tikt bojāti kā dziedzera audzēju, tā arī dažādu slimību radītu iekaisumu rezultātā. Tie var arī tikt zaudēti dažādu ķirurģisku operāciju ceļā, kā rezultātā var būt asaru kanāliņa vai arī visa asaru dziedzera ekstirpācija, taču tas ne vienmēr izsauc sausu aci, iespējams tāpēc, ka atsevišķos gadījumos asaru sekrēciju kompensē papildus dziedzeri un konjunktīva [6]. Nav izslēgti arī iedzimti asaru dziedzera defekti, kas tāpat var samazināt asaru produkciju un traucēt to izdalīšanos. Kā redzams 1.5. attēlā, sausās acs sindroms var rasties arī pie neiroloģiskiem bojājumiem ar sensoro un motoro refleksu zudumu, kā tas notiek, piemēram, Parkinsona slimības gadījumā. Taču arī pēc acs ķirurģiskām operācijām vai kontaktlēcu nēsātājiem samazināta radzenes jutība rada palielinātu sausās acs rašanās risku. [3] DEWS 2007. gada ziņojumā kā biežākais ar asaru dziedzera traucējumiem saistītās sausās acs iemesls tiek minēts cilvēka vecums. Vecākiem cilvēkiem daudz biežāk rodas dažādas asaru dziedzera patoloģijas, kas izraisa sausu aci. [6]

Kā jau iepriekš tika minēts, sausa acs, kas rodas pastiprinātas asaru iztvaikošanas dēļ, sīkāk iedalās atkarībā no tā, vai cēlonis meklējams acs vai plakstu saslimšanā, kas tieši saistīta ar asaru plēvītes kvalitāti, vai arī vispārīgā organisma stāvoklī. Tā pie acs un plakstu saslimšanām kā pirmais un biežākais sausās acs cēlonis tiek minēta meiboma dziedzeru disfunkcija, īpaši mugurējais blefarīts. Iekaisuma rezultātā netiek nodrošināta pilnvērtīga lipīdu slāņa veidošanās, kas izraisa pastiprinātu asaru iztvaikošanu. Meiboma dziedzeru darbības traucējumi vai pat to trūkums var būt arī iedzimts. Tāpat asaru iztvaikošana var pastiprināties, palielinoties acs spraugai. Tas var notikt, piemēram, eksoftalma gadījumā, ko var radīt kā proptoze, tā arī kraniostenoze un citas saslimšanas, kas izmaina acs ābola

novietojumu orbītā. Palielinātu acs spraugu var novērot arī pie augstas miopijas pakāpes vai pēc plakstu ķirurģiskajām operācijām. Pastiprināta asaru slāņa iztvaikošana notiek arī pie skata augšup, tādā veidā palielinoties laukumam, no kura iztvaiko asaras. Tāpat jau iepriekš tika minēts, ka asaru iztvaikošanas intensitāti ietekmē arī mirkšķināšanas biežums. [6]

Runājot par vispārīgā organisma stāvokļa ietekmi uz acs virsmu un lomu sausās acs izveidē, vispirms jāmin vitamīna A trūkums. Šī vitamīna deficīta izraisīto sauso aci sauc arī par kseroftalmiju, un tai var būt divi atšķirīgi veidošanās mehānismi. Pirmkārt, vitamīnam A ir liela nozīme kausveidīgo šūnu atjaunošanās procesā, līdz ar to tas netieši atbild arī par mucīna sekrēciju. Kā apskatīts iepriekš, samazināts mucīna daudzums rada nestabilu asaru plēvīti un saīsinātu BUT laiku, kas izraisa sausās acs sindromu. A vitamīna trūkums organismā tāpat var radīt arī asaru dziedzera audu bojājumu, tāpēc otro ar A vitamīna trūkumu saistīto sausās acs attīstības mehānismu attiecina pie nepietiekamas asaru produkcijas radītās sausās acs grupas. [6]

Kas attiecas uz lokālas izmantošanas medikamentiem, svarīgi atzīmēt, ka atsevišķas to sastāvā ietilpstošās vielas, piemēram, konservanti, var izsaukt acs virsmas toksiskas reakcijas. Tā benzalkonija hlorīds izraisa radzenes epitēlija šūnu bojājumu un punktveida keratītu, kas traucē acs virsmas mitrināšanos. Par sausās acs sindromu bieži sūdzas glaukomas slimnieki, kas ilgstoši izmanto konservantus saturošus pretglaukomas medikamentus. Tāpat sauso aci var radīt lokālas anestēzijas pielietošana, kas kavē asaru dziedzera inervāciju un samazina mirkšķināšanas biežumu. [6]

Kā redzams 1.5. attēlā, pie otrās sausās acs grupas, kas saistīta ar pastiprinātu asaru iztvaikošanu, tiek pieskaitīta arī kontaktlēcu nēsāšanas izraisītā sausā acs. ASV 2000. gadā veiktajā pētījumā no visiem aptaujātajiem kontaktlēcu nēsātājiem 50% sūdzējās par sausās acs radīto diskomfortu. Tika atklāts, ka šiem cilvēkiem kontaktlēcu lietošanas dēļ kļūst plānāks asaru plēvītes ārējais lipīdu slānis un samazinās asaru slāņa stabilitāte. Tas, kombinējoties ar kontaktlēcas zemo mitrināšanos, izsauc asaru pastiprinātu iztvaikošanu lēcu nēsāšanas laikā, kā arī rada izmaiņas lipīdu slāņa uzbūvē. Tiek atzīmēts, ka sausās acs simptomi kontaktlēcu nēsātājiem izpaužas 12 reizes biežāk nekā emetropiem cilvēkiem un 5 reizes biežāk nekā briļļu lietotājiem. [6]

Ir pierādīts, ka vairāku hronisku acu slimību gadījumā notiek asaru plēvītes destabilizācija, tādā veidā pamatslimībai pievienojot arī sausās acs komponenti. Tā notiek, piemēram, alergiskas acs gadījumā. Taču tāpat arī zināms, ka jebkura veida sausās acs gadījumā, neatkarīgi no tās pamatcēloņa un smaguma pakāpes, tiek bojātas vismaz konjunktīvas kausveidīgās šūnas vai pat citi acs audi, tādā veidā iesaistot arī acs virsmas bojājuma elementu. [6]

### 1.3. Acu mitrinošie pilieni

Lai arī sausā acs var veidoties dažādu iemeslu dēļ un attīstīties pēc dažādiem mehānismiem, joprojām visbiežāk izmantotais terapijas veids ir tā saukto mākslīgo asaru jeb acu mitrinošo pilienu un lubrikantu pielietošana.

#### 1.3.1. Mākslīgo asaru veidi

Dažādu acs virsmas slimību gadījumos, piemēram, pie radzenes nobrāzumiem, *herpes simplex* un citiem keratītiem, izmanto acs lubrikantus, savukārt sausās acs ārstēšanai un simptomu mazināšanai tiek izmantotas uz ūdens un polimēru bāzes veidotas mākslīgās asaras. Ideālā gadījumā šiem acu mitrinošajiem pilieniem būtu jāatdarina visas asarām piemītošās metaboliskās, optiskās un fizikālās īpašības. Papildus tām būtu raksturīgs ilgs okulārās rezidences laiks un sastāvā ietilpstošās terapeitiskās vielas, kas novērstu acs virsmas primāros un sekundāros bojājumus. Izmantojot papildus dabiskajām asarām līdzekli, kas paldzina asaru uzturēšanās laiku acī, tiek uzlabota asaru plēvītes stabilitāte un paldzina TBUT laiks. Šāda acs mitrināšanas metode ir pārāka par asaru aizvietošanu ar šķīdumiem, kuru uzturēšanās laiks acī ir īss. [2]

Tātad, kā ķīmiski savienojumi, mūsdienās mākslīgo asaru preparāti, mitrinošie pilieni ir bioloģiski inertu polimēru ūdens šķīdumi. Ir pieejami mākslīgo asaru preparāti kā uz ūdens, tā arī uz gēla bāzes. Atšķirībā no gēla, uz ūdens bāzes veidotiem pilieniem ne vienmēr piemīt pietiekoša viskozitāte kvalitatīvas asaru plēvītes formēšanai, tāpēc tos nākas lietot samērā bieži. Parasti mitrinošos pilienus iesaka lietot līdz 5 reizēm dienā. Tas gan neattiecas uz ilgstošākas darbības preparātiem, kas satur nātrija hialuronātu (pilina 1-3 reizes dienā), vielu, pateicoties kurai toksiskus konservantus nesaturošiem pilieniem piemīt radzenes audu reģenerācijas spējas. Savukārt atsevišķu līdzekļu sastāvā ietilpstošais dekspantenols sekmē radzenes epitelizāciju. Tāpat visi zemas viskozitātes mākslīgo asaru preparāti pēc sava sastāva iedalās arī sīkāk – konservantus saturošos un bezkonservantu mitrinošajos acu pilienos. [12] Bez konservantiem pārsvarā tiek ražoti vienreizējas lietošanas jeb unidozu medikamenti [6].

Uz gēla pamata veidotiem mitrinošiem pilieniem piemīt prolongēta darbība, līdz ar to tiek nodrošināta stabilāka asaru plēvīte. Šādu līdzekļu sastāvā ietilpst karbomērs jeb poliakrilskābe, kurai ir liela nozīme acs mitrināšanas un asaru plēvītes atjaunošanās procesos. [12]

Gadījumos, kad sausās acs sindroms skar kontaktlēcu nēsātāju, rekomendē izmantot tādus mitrinošos pilienus, kurus var pilināt tieši uz kontaktlēcas. Vairāk ieteicami līdzekļi, kas veidoti uz ūdens bāzes, tā kā gēlu formas uz kontaktlēcas virsmas veido plēvīti, kas negatīvi

ietekmē kā skaidru redzi, tā arī pašas kontaktlēcas mitrināšanos. Tāpat vairāk piemēroti ir terapijas līdzekļi, kas nesatur konservantus, jo tie var uzkrāties lēcas materiālā un turpmākajā tās valkāšanas laikā toksiski iedarboties uz radzenes audiem. Acu mitrinošie pilieni, kas paredzēti kontaktlēcu lietotājiem, iedalās vairākās grupās:

- preparāti, kas satur konservantus un ir veidoti uz celulozes pamata,
- preparāti, kas nesatur konservantus un ir veidoti uz hialuronskābes pamata,
- kombinētie preparāti. [12]

### **1.3.2. Galvenās sastāvā ietilpstošās vielas un to nozīme**

Lielākā daļa mākslīgo asaru tiek veidotas uz ūdens bāzes ar pievienotiem polimēriem, kas nodrošina viskozitāti, uzlabo mitrināšanu un uzturēšanās laiku acī, paaugstinot asaru slāņa stabilitāti. No visbiežāk izmantojamiem polimēriem jāmin metilceluloze (MC) un tās atvasinājumi, polivinilspirts (PVA), polivinilpirrolidons jeb povidons (PVP), propilēnglikols un dekstrāns. [2] Pie celulozes atvasinājumiem, kas tiek izmantoti mākslīgo asaru ražošanā, pieder hipromeloze, kas šo terapijas līdzekļu sastāvā sastopama visbiežāk. Tas ir viskoelastīgs polisaharīds, kas nodrošina zīmīgu asaru viskozitātes palielināšanos pie mērena līdzekļa daudzuma pielietošanas. Celulozes preparāti var tikt lietoti arī vienlaicīgi ar citiem acs medikamentiem. Pie celulozes trūkumiem jāmin tās tendence izsaukt krevelīšu veidošanos uz plakstiņiem, tādā veidā imitējot blefarītu, kā arī fakts, ka šādi līdzekļi ir efektīvi tikai asaru produkcijas izsauktas sausās acs sindroma ārstēšanai. Ja sausā acs radusies ne tikai ūdeņainā, bet arī lipīdu vai mucīna deficīta rezultātā, vairāk efektīvi ir medikamenti, kuru sastāvā ietilpst polivinilspirts. Taču šādi līdzekļi ir ar zemāku viskozitāti un arī nav savienojami ar citiem acs medikamentiem. [12] Pie pārējiem viskozitāti palielinošiem līdzekļiem pieder glicerīns, želatīns, polietilēna glikols, poloksamērs 407 un polisorbāts 80. Savukārt nātrija hlorīds, kālija hlorīds, vairāki citi joni, kā arī borskābe mitrinošo pilienu sastāvā nodrošina dabīgajām asarām līdzīgu pH vērtību un sāļu sastāvu. [2]

Kā iepriekš minēts, mitrinošo līdzekļu gēlu formas satur karbomēru. Šī viela, pateicoties elektrostatiskajiem spēkiem, saista ūdens molekulas, palielina terapijas līdzekļa viskozitāti un sekmē asaru plēvītes ūdeņainā un mucīna slāņu biezumu palielināšanos. Poliakrilskābe nodrošina koloīdās sistēmas viskozitāti, un tai raksturīga spēja izmainīties ārējo mehānisko spēku iedarbības rezultātā, kas konkrētajā gadījumā tiek panākts, pateicoties dabiskajiem mirkšķināšanas mehānismiem. Tā mirkšķināšanas rezultātā gēls, kas veidots uz poliakrilskābes pamata, pāriet šķidrā fāzē, kuras specifiskās īpašības atbilst dabīgo asaru šķidruma fizioloģiskiem parametriem. Šis process ir atgriezenisks – ja acs plakstiņi netiek

aizvērti, šķidrums pakāpeniski strukturējas un atkal pārveidojas gēla formā. Šāds mehānisms nodrošina ilglaicīgu stabilas asaru plēvītes formēšanos un acs pastāvīgu mitrināšanu. Savukārt šo sintētisko polimēru saturošo preparātu trūkums ir diskomforta sajūtas un neskaidras redzes radīšana. [12]

Līdzekļi, kas pildīti vairākkārtējas lietošanas pudelītēs, tā saucamās multidozas, satur arī konservantus, kuru uzdevums ir kavēt mikroorganismu augšanu un vairošanos konkrētajā līdzeklī. Tāpat var būt iekļauti arī citi papildus komponenti. [2] Visbiežāk pielietotais konservants mākslīgo asaru preparātos ir benzalkonija hlorīds, lai gan ir labi izpētīta un pierādīta tā toksiskā iedarbība uz epitēliju. Šī konservanta toksicitāte ir tieši saistīta ar tā koncentrāciju, terapijas līdzekļa pilināšanas biežumu, sekretēto asaru daudzumu un slimības izraisīto acs virsmas bojājumu smaguma pakāpi. Pacienti ar mērenu sauso aci vērojama laba benzalkonija hlorīdu saturošu medikamentu panesamība, ja līdzeklis tiek lietots 4-6 reize dienā vai retāk. Pie smagākiem sausās acs sindroma gadījumiem konservanta toksicitātes iespējamību palielina samazināta asaru sekrēcija un plūsma. Benzalkonija hlorīds var negatīvi ietekmēt kā konjunktīvas, tā arī radzenes epitēliju, bojāt starpšūnu saites, mikrobārktiņas, kā arī izmainīt šūnu formu, rezultātā izraisot šūnu nekrozi ar 1-2 epitēlija slāņu zaudēšanu. Pacienti ar smagas pakāpes sauso aci, acs virsmas bojājumiem un asaru dziedzera funkciju traucējumiem absolūti nepieciešami terapijas līdzekļi bez konservantiem. [6]

Neskatoties uz to, ka sausās acs terapijas līdzekļus sauc par mākslīgajām asarām, to sastāvs maz atbilst dabīgajam cilvēka asaru sastāvam. Mākslīgās asaras satur daudz elektrolītu (Na, K, Cl, Ca), taču tā ir arī vienīgā sastāvdaļa, kas kopīga ar dabīgām asarām. Mitrinošie pilieni, atšķirībā no asarām, nesatur neizolētas proteīnus, neizolētu mucīnu, neizolēti citus svarīgus komponentus, bez kuriem šie līdzekļi spēj tikai īslaicīgi atvieglot simptomus, nevis novērst slimības attīstību. [13]

### **1.3.3. Šķiduma bakteriālais piesārņojums**

Izmantojot dažādu acs slimību terapijā ar baktērijām inficētus medikamentus, pacients tiek pakļauts lielam acs iekaisuma rašanās riskam. Visiem acu pilieniem ir noteikts konkrēts izmantošanas termiņš pēc pirmreizējas pudelītes atvēršanas, pēc kura, izvairoties no medikamenta inficēšanās, ieteicams konkrēto pudelīti nomainīt pret jaunu. Ir veikti daudzi pētījumi par medikamentu iespējamo bakteriālo piesārņojumu. Tā 2002. gadā Teherānā, Irānā, tika izpētīti 200 acs pilienų paraugi, kas tika savākti no Farabi Acs slimnīcas ambulancēm. Ar Lielbritānijas Farmācijas Kodeksu tiek noteikts, ka ambulancēs izmantojamo medikamentu lietošanas termiņš pēc pirmreizējas atvēršanas ir tikai viena diena. Eksperimentā tika veikti paraugu pētījumi pēc 2, 4 un 7 dienu ilgas lietošanas ambulancēs, un rezultāti tika salīdzināti

ar paraugiem, kurus izmantoja tikai 1 dienu. Pētījuma mērķis bija pārbaudīt, vai ir iespējams pagarināt konservantus saturošo medikamentu ambulatorās izmantošanas laiku. Rezultātā tika atklāts, ka jau pirmajā lietošanas dienā 44% no visiem paraugiem tika inficēti, bet pēc 2 un 4 dienu lietošanas inficēšanas pakāpe nebija nozīmīgi pieaugusi. Savukārt pēc 7 dienām ņemtus paraugos atklāta augstas pakāpes šķīduma inficēšanās (70%). Tas lika secināt, ka ambulances apstākļos medikaments nedrīkst tikt lietots ilgāk par divām dienām, taču, lai nepakļautu pacientus infekciju riskam, līdzekļus vēlams nomainīt katras dienas beigās. [14]

Līdzīgs pētījums tika publicēts 2001. gadā, kad tika pētītas 92 acu pilienu pudelītes, 43 no kurām tika atvērtas un lietotas divas nedēļas, bet 49 tika glabātas neatvērtas. Rezultātā mikroorganismu klātbūtne šķīdumā tika atklāta 15 atvērtajās (34,8%) un 5 neatvērtajās (10,2%) pudelītēs. Medikamentos, kas saturēja benzalkonija hlorīdu kā konservantu, inficēšanās tika konstatēta 34,4% gadījumu. Pārsvārā inficētajos preparātos tika atklāts koagulāzes negatīvais stafilokoks. [15]

Savukārt pretējs pētījums veikts, apzināti inficējot mākslīgo asaru šķīdumus ar noteiktiem mikroorganismiem. Tā kā mūsdienās mitrinošie pilieni ir cilvēkiem brīvi pieejami bez ārsta receptes, nejauši inficētu pilienu lietošana var izraisīt bakteriālo konjunktivītu vai pasliktināt jau iekaisušas acs stāvokli. Pētījuma mērķis bija noskaidrot pilienus spēju neitralizēt tajos nokļuvušos mikroorganismus. Četri dažādi preparāti tika inficēti ar *Staphylococcus aureus* un *Pseudomonas aeruginosa*, kuru izturību pret konservantiem pētīja dažādos laika posmos no inficēšanas brīža. Eksperimenta gaitā tika pierādīts, ka konservantus saturošos pilienos pēc daudz īsāka laika posma netika konstatēta šķīduma inficēšanās, taču bezkonservantu medikamentos mikroorganismi tika konstatēti arī pēc 9 stundām. Taču nav zinātniski pierādīts, ka šķīduma ātrāku atinficēšanos sekmē tieši sastāvā ietilpstošie konservanti. [16]

Plaši pētīts tiek arī konservantus nesaturošo pilienus bakteriālais piesārņojums. Tā 2005. gadā veikts pētījums, kura laikā no 95 pētāmajiem preparātiem (10 dažādu veidu medikamenti) vērā ņemams bakteriāls piesārņojums atklāts 8 pudelītēs. Jāatzīmē, ka tika pētīti vairākkārtējās lietošanas pudelītēs pildītie bezkonservantu pilieni un paraugi tika ņemti trešajā un septītajā lietošanas dienā. Visu eksperimenta gaitā izdalīto mikroorganismu uzskaitījums redzams 1.1. tabulā. [17]

## Inficētajos preparātos (n=8) identificētie mikroorganismi

| Contaminating micro-organism isolated | Number of containers contaminated | Occurrence (% of total) |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <i>Staph aureus</i>                   | 4                                 | 4.5                     |
| Coagulase negative staphylococcus     | 1                                 | 1.1                     |
| <i>Bacillus</i> spp                   | 1                                 | 1.1                     |
| <i>Serratia</i> spp                   | 1                                 | 1.1                     |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>             | 1                                 | 1.1                     |
| <i>Enterobacter cloacae</i>           | 1                                 | 1.1                     |
| Alpha streptococcus                   | 1                                 | 1.1                     |

Kas attiecas uz visbiežāk identificēto mikroorganismu *Staphylococcus aureus*, jāatzīmē, ka tā ir nekustīga, sfēriska Gram pozitīva mikroskopiska baktērija 0,5 līdz 1.0 μm diametrā. Mikroskopiski tā redzama pāros, īsās koku ķēdēs vai vīnogu ķekariem līdzīgās kopās. Neskatoties uz šī patogēnā mikroorganisma spēju izstrādāt vairāk nekā 25 toksiskas vielas, tas bieži tiek saistīts ar paša cilvēka ķermeni. *Staphylococcus aureus* nereti tiek konstatēts kā veselu cilvēku, piemēram, deguna, rīkles vai ādas normālas mikrofloras daļa. Tas var atrasties daudzviet mūsu dabiskajā vidē, ieskaitot ūdeni, putekļus, gaisu, apģērbu vai sadzīves piederumus. [18]

## **2. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA**

### **2.1. Mērķis un uzdevumi**

Bakalaura darba mērķis: izpētīt dažādu firmu piedāvāto mitrinošo acu pilienu mikrobioloģiskā sastāva iespējamās izmaiņas to lietošanas laikā un pēc ražotāja norādītā izmantošanas termiņa beigām, kā arī veikt attiecīgo preparātu konservējošās aktivitātes novērtējumu.

Darba uzdevumi:

1. Veikt dažādu ražotāju mitrinošo acu pilienu bakteriālā piesārņojuma pārbaudi uzreiz pēc pirmreizējas līdzekļu atvēršanas, kā arī pēc 2, 4 un 6 nedēļu ilgas pilienu lietošanas.
2. Salīdzināt rezultātus starp divām vērtējamo pilienu grupām, no kurām vienas grupas pilieni tiek lietoti strikti pēc lietošanas instrukcijas, bet citi – atbilstoši ierastai pilienu lietošanai, ne vienmēr ievērojot noteikto instrukciju.
3. Novērtēt mikroorganismu spēju vairoties konservantus saturošajos acs pilienos, ar nolūku inficējot pētāmos terapijas līdzekļus.
4. Pierādīt vai apgāzt tiešu sakarību starp ražotāja noteikto izmantošanas termiņu un acu pilienu sastāva bakteriālo piesārņojumu.

## 2.2. Metodika

### 2.3.1. Pētāmie objekti

Lai novērtētu sausās acs sindroma terapijas līdzekļu iespējamo bakteriālo piesārņojumu to lietošanas laikā un konservējošo aktivitāti pēc līdzekļa inficēšanās, eksperimentam tika izvēlēti 4 dažādu veidu piedāvātie mākslīgo asaru preparāti. Mikrobioloģiskajam novērtējumam tika izmantots pa 2 pudelītēm no katra veida. Tātad kopā pirmajā eksperimenta daļā tika izmantotas 8 mākslīgo asaru pudelītes. Visi preparāti tika izvēlēti atbilstoši ražotāja noteiktajam izlietošanas termiņam pēc līdzekļa pirmreizējas atvēršanas, kas konkrētajā gadījumā bija 4 nedēļas. Trīs no četriem izvēlētajiem terapijas līdzekļu veidiem bija uz ūdens pamata veidoti acu pilieni, bet atlikušais viens – gēla formas acu mitrinošs līdzeklis. Eksperimentam tika izvēlēti tikai konservantus saturošie mākslīgo asaru pilieni plastmasas pudelītēs ar pilinātāju. Kopumā tika pētīti šādi sausās acs terapijas līdzekļi:

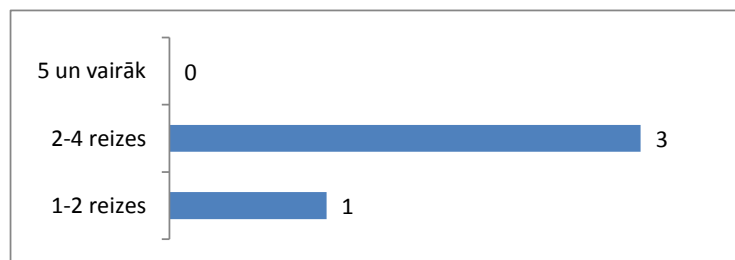
1. **Hypromeloza-P**, Unimed Pharma, (10 ml). Aktīvā viela: *hypromellose* (0,5%). Konservants: benzalkonija hlorīds.
2. **Oftagel**, Santen, (10 ml). Aktīvā viela: *Carbomerum 974P* (0,25%). Konservants: benzalkonija hlorīds.
3. **Artelac**, Santen, (10 ml). Aktīvā viela: *hypromellose* (0,32%). Konservants: cetrimīds.
4. **Tears Naturale**, Alcon, (15 ml). Aktīvās vielas: *dextranum 70* (0,1%) un *hypromellose* (0,3%). Konservants: 0,001% POLYQUAD (polikvaternijs-1) šķīdums.

Turpmākajā eksperimenta un rezultātu aprakstā terapijas līdzekļi var tikt apzīmēti atbilstoši iepriekš minētā saraksta numerācijai.

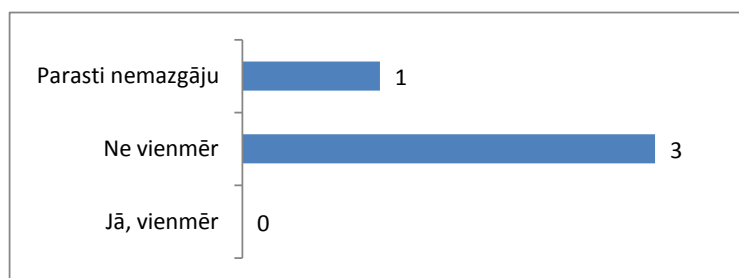
### 2.3.2. Šķīduma bakteriālais piesārņojums

Pirmās eksperimenta daļas gaitā bija jānoskaidro, vai mākslīgo asaru lietošanas laikā izmainās to mikrobioloģiskais sastāvs un, attiecīgi, secināt, vai šķīduma inficēšanās dēļ terapijas līdzekļa izmantošana pēc ražotāja noteiktā termiņa beigām rada paaugstinātu acu infekcijas rašanās risku. Eksperimenta veikšanai tika atlasīti četri subjekti ar mēreni izteiktu sausās acs sindromu, kas arī ikdienā līdz šim simptomu mazināšanai lietojuši mākslīgo asaru preparātus. Visiem četriem subjektiem pirms eksperimenta uzsākšanas tika lūgts atbildēt uz 4 jautājumiem, kas cieši saistīti ar mākslīgo asaru lietošanu. Tika iegūti attiecīgie rezultāti:

1. Cik reizes dienā vidēji lietojat mākslīgās asaras?



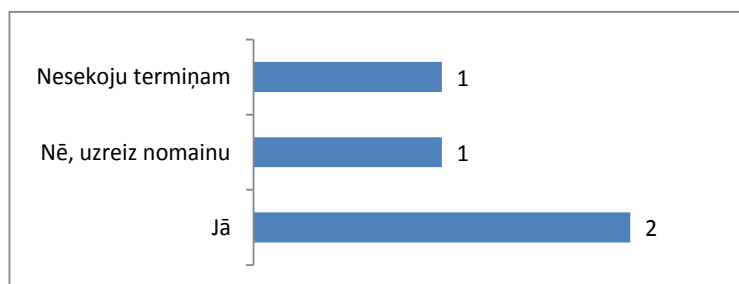
2. Vai pirms pilināšanas vienmēr tiek nomazgātas rokas?



3. Vai gadās ar pudelītes pilinātāju pieskarties kādām virsmām, piemēram, acīm, ādai, aiztikt pilinātāja galu ar rokām?



4. Vai turpināt lietot līdzekli arī pēc noteiktā termiņa beigām, ja tas vēl nav izlietots?



Balstoties uz iegūtajiem aptaujas rezultātiem, tika pieņemts lēmums visus pētāmos terapijas līdzekļus iedalīt divās grupās un pārbaudīt, cik būtiski šķidrums bakteriālo piesārņojuma risku palielina pilienu lietošanas instrukcijas neievērošana. Attiecīgi tika izveidotas divas pētāmo preparātu grupas:

1.grupa – līdzekļi tika piešķirti lietošanai cilvēkiem ar mēreni izteiktu sausās acs sindromu, lietošana notika atbilstoši katra cilvēka ieradumiem, kas, spriežot no aptaujas datiem, ne vienmēr atbilst medikamenta lietošanas instrukcijai.

2.grupa – lai nodrošinātu pilnīgu kontroli, līdzekļu pilināšana tiek simulēta (netiek pilināts acīs), ievērojot visus ar medikamentu lietošanu saistītos instrukcijas punktus. Acu pilienu Tears Naturale lietošanas instrukcijas fragments kā piemērs apskatāms pielikumā Nr.1.

Visi mākslīgo asaru preparāti tika pilināti vidēji 2-4 reizes dienā 6 nedēļu garumā. Visu izmantoto terapijas līdzekļu mikrobioloģiskā pārbaude tika veikta uzreiz pēc pirmreizējas pudelīšu atvēršanas un ik pēc divām lietošanas nedēļām, attiecīgi 2., 4. un 6. nedēļas beigās. Tādā veidā tika novērtēts terapijas līdzekļu iespējamais bakteriālais piesārņojums arī pēc lietošanas termiņa beigām, kas, kā minēts iepriekš, visiem pētāmajiem līdzekļiem noteikts 4 nedēļas ilgš. Jāatzīmē, ka visi eksperimentā iesaistītie cilvēki pirms tā uzsākšanas tika informēti par nepieciešamību terapijas līdzekļus izmantot arī pēc to izlietošanas termiņa beigām. Pilieni, kas tika lietoti atbilstoši instrukcijai, netika pilināti acī, taču tie tika atvērti un šķīdums tika pilināts no pudelītes vidēji tik pat bieži, cik otrās grupas līdzekļi, ko lietoja eksperimentā iesaistītie cilvēki. Līdz ar to visas pētāmo līdzekļu pudelītes bija atvērtas aptuveni vienādu laika posmu. Tas ir svarīgi, jo daudzi mikroorganismi šķīdumā var nonākt tieši no gaisa mikrofloras.

Lai veiktu preparātu mikrobioloģisko novērtējumu un pārbaudītu mākslīgo asaru šķīdumus uz mikroorganismu klātbūtni tajos, tika izmantots triptikāzes sojas buljons – universālā šķidrā barotne plaša spektra dažādu taksonomisku grupu mikroorganismu kultivēšanai. Pirms paraugu noņemšanas barojošais buljons tika papildīts sterilās mēģenēs, katrā mēģenē pa 5 ml buljona, pēc kā visas mēģenes tika noslēgtas ar sterilu vates-marles korķi. Šādā veidā iepriekš sagatavotās barotnēs tika iepilināti pa 3 pilieni pētāmā līdzekļa no katras mākslīgo asaru pudelītes, attiecīgi katru līdzekli citā mēģenē. Pirms un pēc līdzekļa iepilināšanas mēģenes malas, nodrošinot sterilitāti, tika apdedzinātas liesmā. Pēc tam statīvs ar 8 mēģenēm tika ievietots termostatā, tādā veidā nodrošinot optimālus apstākļus mikroorganismu augšanai. Tur mēģenes tika turētas 24 stundas, pēc kā sekoja rezultātu nolasišana. Termostats tika uzstādīts uz 37°C.

Barojošajā buljonā savairojoties mikroorganismiem, tas zaudē savu dzidrumu un kļūst duļķains. Tādā gadījumā tiek veikts uzsējums uz barojošā agāra tīrkultūras iegūšanai un attiecīgo mikroorganismu identificēšanai.

### 2.3.3. Šķīduma konservējošā aktivitāte

Lai noteiktu terapijas līdzekļu konservējošo aktivitāti, ko nodrošina sastāvā ietilpstošie konservanti, visi pētāmie līdzekļi tika ar nolūku inficēti. Balstoties uz iepriekš veikto un publicēto pētījumu rezultātiem (skat. 1.3.3. nodaļu „Šķīduma bakteriālais piesārņojums”), preparātu inficēšanai tika izvēlēta *Staphylococcus aureus* jeb zeltainā stafilokoka tīrkultūra.



2.1. att. McFarlanda standarts (N0.5, N1.0, N2.0, N3.0)

Vispirms tika izmantoti tie paši terapijas līdzekļi, kas eksperimenta pirmajā daļā, tātad jau ar pārsniegtu lietošanas termiņu (6 nedēļas kopš pirmreizējās atvēršanas). Inficēšanai tika izmantota *Staphylococcus aureus* suspensija, kuras koncentrācija tika veidota atbilstoši McFarlanda standartam N0,5. Šāda duļķojuma standarts nozīmē, ka 1 ml šķīduma satur  $1,5 \cdot 10^8$  mikroorganismu ķermeņus.



2.2.att. Latvijā ražots spektrometrs šķīdumu duļķojuma pakāpes noteikšanai

Agrāk, lai izveidot noteiktas koncentrācijas mikroorganisma suspensiju, duļķojuma pakāpi pielīdzināja attiecīgā standarta šķīdumiem speciālos slēgtos stobriņos, apskatot tos uz

speciāla fona (2.1. attēls). Taču tagad laboratorijās tiek izmantots speciāls spektrometrs, kas, ievietojot mēģeni tam paredzētā atverē, uzrāda šķīduma duļķojuma pakāpi McFarlanda vienībās. Latvijā ražots spektrometrs, kas tika izmantots šī eksperimenta gaitā, redzams 2.2. attēlā.

Pētāmie terapijas līdzekļi tika iepildīti sterilās mēģenēs pa 5 ml katrā, pēc kā sekoja šo preparātu inficēšana, pievienojot tiem sagatavoto zeltainā stafilokoka šķīdumu.

Visas 8 pētāmo līdzekļu pudelītes tika iedalītas vairākās grupās, kuras savā starpā atšķīrās gan ar pievienotā inficējošā šķīduma daudzumu, gan ar mēģeņu uzglabāšanas temperatūru. Tā benzalkonija hlorīdu saturošus pilienus turēja termostatā, bet līdzekļi ar mazāk toksiskiem konservantiem tika uzglabāti istabas temperatūrā. Attiecīgais preparātu iedalījums redzams 2.1. tabulā.

2.1.tabula

**Eksperimenta shēma Nr.1**

| Pievienotās suspensijas daudzums | Termostats |    | Istabas temperatūra |    |
|----------------------------------|------------|----|---------------------|----|
|                                  | 1.         | 2. | 3.                  | 4. |
| <b>0,1 ml</b>                    | 1.         | 2. | 3.                  | 4. |
| <b>0,2 ml</b>                    | 1.         | 2. | 3.                  | 4. |

Benzalkonija hlorīdu saturošie pilieni (1.,2.) pēc inficēšanas tika uzglabāti termostatā, bet līdzekļi ar mazāk toksiskiem konservantiem (3.,4.) – istabas temperatūrā.

Zinot mikroorganismu koncentrāciju izmantojamajā suspensijā, tika atrasts baktēriju saturs un koncentrācija katrā preparātā uzreiz pēc inficēšanas:

- 1) pievienojot pie 5 ml mākslīgo asaru šķīduma 0,1 ml zeltainā stafilokoka suspensijas, kuras koncentrācija atbilda 0,5 McFarland standartam, t.i.,  $1,5 \cdot 10^8$  m.o./ml, tika iegūts 5,1 ml inficēta preparāta, kas satur  $1,5 \cdot 10^7$  mikroorganismu ķermeņus jeb attiecīgi  $2,9 \cdot 10^6$  m.o./ml.
- 2) pievienojot pie 5 ml mākslīgo asaru šķīduma 0,2 ml tādas pašas koncentrācijas zeltainā stafilokoka suspensijas, tika iegūti 5,2 ml inficēta preparāta, kas satur  $3 \cdot 10^7$  mikroorganismu ķermeņus jeb attiecīgi  $5,8 \cdot 10^6$  m.o./ml.

Tāpat kā pirmajā eksperimenta daļā, rezultāti tika nolasīti ik pēc 24 stundu inkubācijas, uzsējumus veicot divas reizes. Šķīdums no mēģenēm ar bakterioloģiskās cilpas (10  $\mu$ l) palīdzību tika uzsēts uz barojošā triptikāzes sojas agāra pēc sektoru metodes, kas ļauj izdalīt atsevišķas mikroorganismu kolonijas – no vienas baktēriju šūnas savairojušos mikroorganismus. Uzsējumi tika veikti trīs sektoros. No iegūto koloniju skaita attiecīgajos

sektoros, zinot bakterioloģiskās cilpas tilpumu, tika novērtēta mikroorganismu koncentrācija pētāmajos šķīdumos.

Tālākajā eksperimenta gaitā tika pētīta konservējošā aktivitāte mākslīgo asaru šķīdumā tikko pēc līdzekļu atvēršanas, palielinot mikroorganismu koncentrāciju inficēšanai izmantojamajā suspensijā. Kopumā tika izmantotas astoņas dažādu veidu sausās acs terapijas līdzekļu pudelītes, kuru saturs tika sadalīts 24 mēģenēs, attiecīgi katru pudelīti sadalot 3 daļās pa 3 ml katrā mēģenē. Šajā eksperimenta daļā pētāmo līdzekļu mikrobioloģiskajam piesārņojumam tika izmantotas kā *Staphylococcus aureus*, tā arī nosacīti patogēnās Gram negatīvās nūjiņas *Enterobacter aerogenes* dažādu koncentrāciju suspensijas. Mikroorganismu suspensijas tika veidotas attiecīgi McFarlanda N1, N2 un N3 standartiem. Līdzekļi Nr.1 (Hypromelozā-P) un Nr.3 (Artelac) tika inficēti ar zeltaino stafilokoku, bet līdzekļi Nr.2 (Oftagel) un Nr.4 (Tears Naturele) – ar enterobaktēriju. Eksperiments tika veikts pēc iepriekš aprakstītās metodes, pievienojot pētāmajam līdzeklim pa 0,2 ml attiecīgās suspensijas un veicot uzsējumus pēc 24 stundām. Balstoties uz iegūtajiem rezultātiem, tika pieņemts lēmums katram paraugam pievienot vēl pa 0,2 ml attiecīgās mikroorganisma suspensijas un pēc 24 stundām atkārtoti veikt uzsējumus uz barojošā agāra.

Attiecīgā terapijas līdzekļu paraugu sadale un pievienotā inficējošā šķīduma koncentrācija attēlota 2.2. tabulā.

2.2. tabula

**Eksperimenta shēma Nr2.**

| Suspensijai izmantojamais mikroorganisms | Suspensijas koncentrācija, m.o./ml | Termostats |    | Istabas temperatūra |    |
|--|------------------------------------|------------|----|---------------------|----|
| <i>Staphylococcus aureus</i>             | $3.0 \cdot 10^8$                   | 1.         | 3. | 1.                  | 3. |
|  | $6.0 \cdot 10^8$                   | 1.         | 3. | 1.                  | 3. |
|  | $9.0 \cdot 10^8$                   | 1.         | 3. | 1.                  | 3. |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>            | $3.0 \cdot 10^8$                   | 2.         | 4. | 2.                  | 4. |
|  | $6.0 \cdot 10^8$                   | 2.         | 4. | 2.                  | 4. |
|  | $9.0 \cdot 10^8$                   | 2.         | 4. | 2.                  | 4. |

Mikroorganismu suspensijas tika veidotas attiecīgi McFarlanda N1, N2 un N3 standartiem. Līdzekļi Nr.1 un Nr.3 tika inficēti ar zeltaino stafilokoku (pa 0.2 ml suspensijas), bet līdzekļi Nr.2 un Nr.4 – ar enterobaktēriju (pa 0,2 ml suspensijas).

Lai pārlicinātos par izvēlētās metodes atbilstību konkrētajam uzdevumam un iegūto rezultātu ticamību, tika veikta pozitīvā kontrole, pievienojot 0,2 ml dažādu koncentrāciju mikroorganismu suspensijas fizioloģiskajā šķīdumā un veicot uzsējumus uzreiz un pēc 24

stundu inkubācijas termostatā. Pozitīvās kontroles rezultāti parādīja, ka 24 stundu laikā baktēriju saturs fizioloģiskajā šķīdumā ir ievērojami palielinājies, tātad mikroorganismi ir netraucēti vairojušies. Attiecīgie uzsējumu attēli apskatāmi pielikumā Nr.2.

Ekspimenta gaitā tika iegūti mākslīgo asaru preparāti ar sekojošu mikroorganismu saturu tajos:

- 1) pievienojot pie 3 ml mākslīgo asaru šķīduma 0,2 ml attiecīgā mikroorganisma suspensijas, kuras koncentrācija atbilda N1 McFarlanda standartam, t.i.,  $3.0 \cdot 10^8$  m.o./ml, tika iegūts 3,2 ml inficēta preparāta, kas satur  $6,0 \cdot 10^7$  mikroorganismu ķermeņus jeb attiecīgi  $1,9 \cdot 10^7$  m.o./ml,
- 2) pievienojot pie 3 ml mākslīgo asaru šķīduma 0,2 ml attiecīgā mikroorganisma suspensijas ar koncentrāciju atbilstoši N2 McFarlanda standartam, t.i.,  $6.0 \cdot 10^8$  m.o./ml, tika iegūts 3,2 ml inficēta preparāta, kas satur  $1,2 \cdot 10^8$  mikroorganismu ķermeņus jeb attiecīgi  $3,8 \cdot 10^7$  m.o./ml,
- 3) pievienojot pie 3 ml mākslīgo asaru šķīduma 0,2 ml attiecīgā mikroorganisma suspensijas ar koncentrāciju atbilstoši N3 McFarlanda standartam, t.i.,  $9.0 \cdot 10^8$  m.o./ml, tika iegūts 3,2 ml inficēta preparāta, kas satur  $1,8 \cdot 10^8$  mikroorganismu ķermeņus jeb attiecīgi  $5,6 \cdot 10^7$  m.o./ml.

Baktēriju koncentrāciju pētāmajos preparātos pēc 24 stundu ilgas inkubācijas iespējams aptuveni noteikt pēc koloniju skaita, kas redzamas uz agāra plates.

### 2.3. Rezultāti un diskusija

Veicot mākslīgo asaru pilienu mikrobioloģisko novērtējumu, tika iegūti rezultāti, kas apskatāmi 2.3. tabulā.

2.3. tabula

**Mākslīgo asaru bakteriālā piesārņojuma novērtējums, veicot izmantojamo pilienu uzsējumus uzreiz pēc to atvēršanas un tālākajā laika gaitā ik pēc divām lietošanas nedēļām**

| Lietošanas veids                 | Lietošanas ilgums | Uzreiz pēc atvēršanas | 2 nedēļas | 4 nedēļas | 6 nedēļas |
|----------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
|                                  | Līdzeklis         |                       |           |           |           |
| Pēc lietošanas instrukcijas      | 1.                | Sterils               | Sterils   | Sterils   | Sterils   |
|                                  | 2.                | Sterils               | Sterils   | Sterils   | Sterils   |
|                                  | 3.                | Sterils               | Sterils   | Sterils   | Sterils   |
|                                  | 4.                | Sterils               | Sterils   | Sterils   | Sterils   |
| Pārkāpjot lietošanas instrukciju | 1.                | Sterils               | Sterils   | Sterils   | Sterils   |
|                                  | 2.                | Sterils               | Sterils   | Sterils   | Sterils   |
|                                  | 3.                | Sterils               | Sterils   | Sterils   | Sterils   |
|                                  | 4.                | Sterils               | Sterils   | Sterils   | Sterils   |

No pirmajā eksperimentā iegūtajiem rezultātiem redzams, ka nevienā no pētāmajiem sausās acs terapijas līdzekļiem visā to lietošanas laikā netika atklāts bakteriālais piesārņojums. No uzsējumiem, kas tika veikti no barojošā buljona uz cietā agāra, nevienā no gadījumiem netika iegūtas mikroorganismu kolonijas. Rezultātu tabulā attiecīgi pēc katras rezultātu nolasīšanas reizes tika veikts ieraksts „Sterils”. Taču jāatzīmē, ka baktēriju koloniju augšanu var nenovērot arī pie ļoti zemas mikroorganismu koncentrācijas pētāmajā šķīdumā, kas tika novērots arī turpmākajos eksperimenta posmos. Tāpēc konkrētajā gadījumā par sterilu tika nosaukts tāds līdzeklis, kura uzsējumos netika novērota baktēriju koloniju veidošanās, lai arī nevar noteikti apgalvot, ka dotais preparāts nesatur mikroorganismus vispār.

Rezultātu atšķirība nepastāv arī starp divām visu pētīto līdzekļu iedalījuma grupām, kas tika veidotas ar mērķi pārbaudīt, vai pilienu lietošanas instrukcijas neievērošana palielina šķīduma inficēšanās risku. Iegūtie rezultāti parāda, ka arī pieskaršanās ar pilinātāju pie acs vai ādas, kā arī paša pilinātāja aizskaršana ar rokām neizraisīja pilienu bakteriālu piesārņojumu. Zīmīgs mikroorganismu daudzums, kura gadījumā uzsējumos rastos baktēriju kolonijas, netika konstatēts arī divas nedēļas pēc visu terapijas līdzekļu noteiktā izmantošanas termiņa beigām.

Ar nolūku inficējot pētāmos preparātus un pētot mitrinošo pilienu konservējošo aktivitāti, tika iegūti 2.4. tabulā attēlotie rezultāti.

2.4.tabula

Sausās acs terapijas līdzekļu (n=8) konservējošās aktivitātes novērtējums, inficējot preparātus ar atbilstoši McFarlanda N0,5 standartam veidotu *Staphylococcus aureus* suspensiju

| Pievienotās suspensijas daudzums un iegūtā koncentrācija | Mikroorganismu koncentrācija pēc inkubācijas termostatā | Mikroorganismu koncentrācija pēc inkubācijas istabas temperatūrā |
|--|---|--|
| <b>0,1 ml</b><br>( $2,9 \cdot 10^6$ m.o./ml)             | < $1 \cdot 10^2$ m.o./ml                                | < $1 \cdot 10^2$ m.o./ml   |
| <b>0,2 ml</b><br>( $5,8 \cdot 10^6$ m.o./ml)             | < $1 \cdot 10^2$ m.o./ml                                | < $1 \cdot 10^2$ m.o./ml   |

Uzsējumi veikti divas reizes ar inkubācijas laiku attiecīgi 24 un 48 stundas.

Kā redzams, arī šajā eksperimenta daļā, veicot iepriekš inficētu un 24 stundas inkubētu šķīdumu bakteriālos uzsējumus, uz agāra platēm netika novērotas *Staphylococcus aureus* kolonijas. Tā kā šajā eksperimentā tika pētīta konservantu darbība un, attiecīgi, to radītās mikroorganismu koncentrācijas izmaiņas šķīdumos, arī tabulā bija jāuzrāda rezultējošās koncentrācijas. Tāpēc šoreiz nebija pieļaujams nosaukt paraugus par nosacīti steriliem, kā tas tika darīts iepriekš aprakstītajā eksperimenta daļā. Ņemot vērā pētāmo preparātu tilpumu (5,1ml un 5,2 ml) un uzsējumiem izmantojamās bakterioloģiskās cilpas tilpumu (0,01 ml), tika aprēķināts aptuvenais maksimālais mikroorganismu skaits un koncentrācija, pie kuras veiktajos uzsējumos joprojām var neveidoties baktēriju kolonijas. Iegūtie rezultāti parādīja, ka katrs no pētāmajiem šķīdumiem varēja saturēt līdz  $5,1 \cdot 10^2$  baktēriju ķermeņus. Aprēķini tika veikti, pieņemot, ka vismaz vienas kolonijas izveidošanai bakterioloģiskās cilpas tilpumā jāiekļūst vismaz vienam baktērijas ķermenim, un tas attiecīgi ir 100 mikroorganismi uz 1 ml. Rezultāti parāda, ka mikroorganismu daudzums mākslīgo asaru šķīdumā 24 stundu laikā ir ievērojami samazinājies. Tā kā nebija iespējams noteikt precīzu mikroorganismu daudzumu katrā preparātā, nevar arī droši apgalvot, ka pastāvēja konservējošās aktivitātes atšķirības starp termostatā un istabas temperatūrā uzglabātajiem šķīdumiem. Taču rezultāti nepārprotami norāda uz to, ka, neskatoties uz pilienu izmantošanas termiņa beigām un neatkarīgi no to uzglabāšanas apstākļiem un pievienotās suspensijas daudzuma, nevienā no preparātiem netika konstatēts nozīmīgs bakteriālais piesārņojums. Tas, savukārt, norāda uz terapijas līdzekļiem pievienoto konservantu darbību arī 2 nedēļas pēc izmantošanas termiņa beigām. Jāatzīmē, ka veiktajā eksperimentā un visos tā rezultātu aprakstos par nozīmīgu tiek uzskatīts tāds mikroorganismu daudzums pētāmajā šķīdumā, kas uzsējumos uz barojošā agāra izsauc mikroorganismu koloniju veidošanos.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī trešajā eksperimenta posmā, kad ar divu dažādu mikroorganismu augstākas koncentrācijas suspensijām tika inficēti sausās acs terapijas līdzekļi uzreiz pēc to pirmreizējas atvēršanas. Rezultātā nevienā ar *Staphylococcus aureus* inficētajā līdzeklī pēc 24 stundu inkubācijas netika konstatēts nozīmīgs mikroorganismu saturs – nevienā no 12 veiktajiem uzsējumiem neveidojās baktēriju kolonijas. Attiecīgi, katrā no pētāmajiem līdzekļiem mikroorganismu skaits nepārsniedza 320 baktērijas 3,2 ml jeb to koncentrācija bija mazāka par  $1 \cdot 10^2$  m.o./ml. Mikroorganismu koloniju veidošanās netika novērota arī vienā no diviem līdzekļiem, kuriem tika pievienota *Enterobacter aerogenes* suspensija. Savukārt līdzekļa Nr.4. uzsējumos visu trīs koncentrāciju gadījumos tika novērota koloniju augšana. Tās veidojās gan istabas temperatūrā, gan termostatā uzglabāto līdzekļu uzsējumos, un koloniju skaits starp šiem uzsējumiem nozīmīgi neatšķīrās. Tāpēc par svarīgākiem datiem tika pieņemti istabas temperatūrā, respektīvi, dabiskos pilienu glabāšanas apstākļos iegūtie rezultāti. Istabas temperatūrā uzglabāto Tears Naturale preparātu uzsējumu rezultāti attēloti 2.5.tabulā.

2.5.tabula

**Tears Naturale uzsējumu rezultāti**

| Suspensijas konc.,<br><i>m.o./ml</i> | 1. sektors        | 2. sektors | 3.sektors |
|--------------------------------------|-------------------|------------|-----------|
| $3.0 \cdot 10^8$                     | 2                 | -          | -         |
| $6.0 \cdot 10^8$                     | ap 50             | 4          | -         |
| $9.0 \cdot 10^8$                     | vienlaidu augšana | 38         | 9         |

Tabulā attēlots koloniju skaits katrā agāra plates sektorā pēc 0,2 ml mikroorganismu suspensijas pievienošanas un 24h ilgas inkubācijas istabas temperatūrā. Suspensijas koncentrācija – atbilstoši McFarlanda N1 ( $3.0 \cdot 10^8$  m.o./ml), N2 ( $6.0 \cdot 10^8$  m.o./ml) un N3 ( $9.0 \cdot 10^8$  m.o./ml) standartiem.

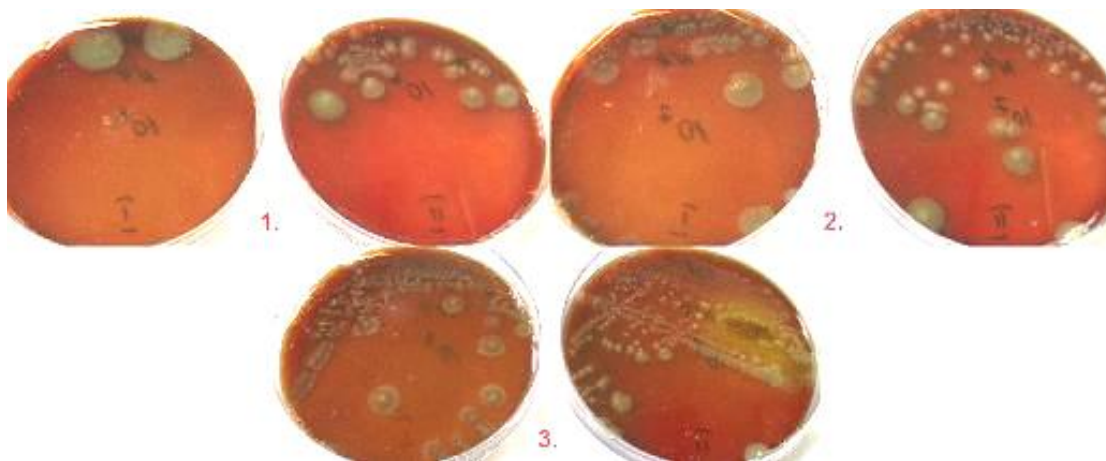
Koloniju augšana uz agāra norāda uz to, ka pētāmajā šķīdumā uzsējumu veikšanas brīdī mikroorganismu koncentrācija bija augstāka nekā iepriekš veiktajos eksperimenta posmos. No koloniju skaita attiecīgajos sektoros tika iegūta aptuvenā mikroorganismu koncentrācija uzsējumos izmantojamajos terapijas līdzekļos. Konkrētajā gadījumā koncentrācijas izmaiņu aptuvenai noteikšanai tika izmantota literatūrā atrodamā tabula mikrobu šūnu skaita aprēķināšanai 1 ml šķīda materiāla pēc Golda metodes [19]. Tā kā veiktajā eksperimentā dažas nianse bija atšķirīgas no Golda metodes, aptuvenais baktēriju daudzums tika atrasts ar mērķi novērtēt koncentrācijas izmaiņas, nevis noteikt tās precīzo skaitlisko vērtību. Tā, balstoties uz pieminēto tabulu, tika noteiktas attiecīgo koncentrāciju izmaiņas:

$$1) N1 - 1,9 \cdot 10^7 \text{ m.o./ml} \rightarrow 1,0 \cdot 10^2 \text{ m.o./ml,}$$

$$2) N2 - 3,8 \cdot 10^7 \text{ m.o./ml} \rightarrow 1,0 \cdot 10^4 \text{ m.o./ml},$$

$$3) N3 - 5,6 \cdot 10^7 \text{ m.o./ml} \rightarrow 1,0 \cdot 10^6 \text{ m.o./ml}.$$

Pēc iegūtajiem rezultātiem ir redzams, ka, palielinoties šķīdumā ievadīto mikroorganismu skaitam, ievērojami samazinājās terapijas līdzekļu konservējošā aktivitāte. Ja pie salīdzinoši nelielas izmantojamās suspensijas koncentrācijas terapijas līdzeklis 24 stundu laikā praktiski tika atinificēts, tad pie lielākas koncentrācijas mikroorganismu skaits samazinājās tikai aptuveni 10 reizes. Šādu rezultātu ticamai skaidrošanai būtu nepieciešams izpētīt konservantu darbības pamatprincipus, kā arī veikt mākslīgo asaru ķīmiskā sastāva izmaiņu (piemēram, pH izmaiņas) pārbaudi, taču konkrētā eksperimenta uzdevums bija novērtēt šķīdumu iespējamās mikrobioloģiskā sastāva izmaiņas un bakteriālo piesārņojumu.



**2.3.att. Uzsējumi, kas veikti uzreiz pēc atkārtotas terapijas līdzekļu inficēšanas un pēc 24 h inkubācijas. Suspensijas koncentrācijas -  $3.0 \cdot 10^8$  m.o./ml (1.),  $6.0 \cdot 10^8$  m.o./ml (2.) un  $9.0 \cdot 10^8$  m.o./ml (3.)**

Atkārtoti inficējot terapijas līdzekļus ar 0,2 ml attiecīgā mikroorganisma suspensijas, kolonijas joprojām tika konstatētas tikai līdzekļa Nr.4 uzsējumos. Taču atšķirībā no iepriekš iegūtajiem rezultātiem tika konstatēts, ka mikroorganismi pētāmajā terapijas līdzeklī netika nomākti, vēl jo vairāk, tie spēja vairoties. Mikroorganismu koncentrācija mākslīgo asaru šķīdumā pēc 24 stundu inkubācijas bija palielinājusies. Jāatzīmē, ka šajā eksperimenta daļā tika pieņemts lēmums preparātus inkubēt dabiskos pilienu uzglabāšanas apstākļos, t.i., istabas temperatūrā. Attiecīgi termostatā, optimālos mikroorganismu vairošanās apstākļos, koncentrācijas palielināšanās būtu vēl izteiktāka. Daži uzsējumi, kas veikti uzreiz pēc atkārtotas suspensijas pievienošanas šķīdumiem, kā arī pēc 24 stundām, redzami 2.3. attēlā.

Kā parāda iegūtie rezultāti, pastāv kāda mikroorganismu koncentrācijas robeža, kuru pārsniedzot, baktērijas var netraucēti vairoties. Tāpat arī konservantu efektivitāte atkarīga no

inficēšanās pakāpes. Taču eksperimenta gaitā tika izmantotas mikroorganismu suspensijas, kuru koncentrācija ievērojami pārsniedz to mikroorganismu daudzumu, kas pilienu lietošanas rezultātā varētu iekļūt mākslīgo asaru pudelītē. Līdz ar to tika pārbaudīta un pierādīta teorētiska, nevis praktiska mākslīgo asaru bakteriālā piesārņojuma iespējamība.

Visos eksperimentos iegūtie rezultāti tika salīdzināti ar pozitīvo kontroli. Tas nozīmē, ka ar attiecīgo mikroorganismu suspensiju atbilstošos daudzumos tika inficēts sterils fizioloģiskais šķīdums. Abu baktēriju kultūru gadījumos tika novērota mikroorganismu augšana jau pie viszemākās koncentrācijas.

### 3. Secinājumi

1. Bakteriālais piesārņojums pētāmajos mākslīgo asaru preparātos netika konstatēts 6 nedēļu ilgas lietošanas laikā. Rezultāti parāda, ka, lietojot mākslīgās asaras mēreni izteiktas sausās acs gadījumos, iespējama arī derīguma termiņa pārsniegšana, tātad ilgāka vienas pudelītes izmantošana.

2. Salīdzinot bakteriālo piesārņojumu preparātos, kuri tika un netika lietoti pēc instrukcijas, rezultātu atšķirības starp abām pētāmo preparātu grupām netika konstatētas. Pilienu lietošanas instrukcijas neievērošana eksperimenta gaitā neizsauca preparātu inficēšanos ar mikroorganismiem. Tas parāda, ka bakteriālā piesārņojuma risks būtiski nepalielinās arī gadījumos, kad pudelītes pilinātājs saskaras ar ādas vai acs virsmām.

3. Sausās acs terapijas līdzekļu sastāvā ietilpstošo konservantu darbība turpinās arī pēc pilienu lietošanas termiņa beigām, līdz ar to šķīdumā iekļuvušie mikroorganismi tiek nomākti un šķīdums neinficējas. Tikai nosacīti patogēnā baktēriju suga *Enterobacter aerogenes* augstu koncentrāciju gadījumā vairojās terapijas līdzeklī, kura sastāvā ietilpst konservants POLYQUAD. Gaisa un cilvēka normālajā mikroflorā sastopamā *Staphylococcus aureus* vairošanās netika novērota nevienā no pētāmajiem līdzekļiem nevienā koncentrācijā.

4. Ražotāja noteikto acs pilienu izlietošanas termiņu (4 nedēļas) nav iespējams pamatot ar bakteriologisko izmeklējumu rezultātiem. Sakarība starp preparāta lietošanas termiņu un bakteriālo piesārņojumu mūsu eksperimentos nav pierādīta.

#### **4. Pateicības**

Izsaku lielu pateicību darba vadītājam Aijai Žilevičai par sniegto atbalstu, palīdzību un iespēju izstrādāt bakalaura darbā aprakstītos eksperimentus un pētījumus Traumatoloģijas un Ortopēdijas slimnīcas Mikrobioloģijas laboratorijā. Atsevišķi pateicos arī laboratorijas personālam, īpaši dabaszinātņu laborantei Ludmilai Bogdžai, par izrādīto pacietību un sniegto palīdzību eksperimentu izstrādē, un tiem cilvēkiem, kas brīvprātīgi piedalījās manis veiktajā eksperimentā.

## 5. Izmantotā literatūra.

1. **Donald R. Korb**, The tear film: structure, function and clinical examination, Italy, Butterworth-Heinemann, 2002, p.18
2. **Jimmy D. Bartlett, Siret D. Jaanus**, Clinical ocular pharmacology, Fifth Edition, Elsevier Health Sciences, 2008, pp.263-264, 266, 270,
3. **Jack J. Kanski**, Clinical Ophthalmology: a systematic approach, Sixth edition, Oxford, Butterworth-Heinemann, 2007, pp.205-213
4. **Penny A. Asbell, Michael A. Lemp**, Dry eye disease: the clinician's guide to diagnosis and treatment, New York, Thieme Medical Publishers, 2006, p.1
5. **Johnny L. Gayton**, Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease, Clinical Ophthalmology, Vol. 3, 2009, pp.405-406
6. **Michael A. Lemp, Gary N. Foulks**, The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop, The Ocular Surface, Vol. 5, Nr.2, 2007, pp.75-86, 165-167
7. **William Tasman, Edward A. Jaeger**, The Wills Eye Hospital Atlas of clinical ophthalmology, Second edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp.29-30
8. **Jack J. Kanski**, Clinical Ophthalmology: a systematic approach, Fourth edition, Oxford, Butterworth-Heinemann, 1999, pp.78-82
9. **Alfred A. Rosenbloom, Meredith W. Morgan**, Vision and Aging, Second edition, USA, Butterworth-Heinemann, 1993, p.130
10. **B. Muchnick**, Clinical Medicine in Optometric Practice, Second edition, Pennsylvania, Elsevier, 2008, pp.346, 352
11. **Rula A. Hajj-Ali**, Sjögren's Syndrome, 2008, pieejams <http://www.merck.com/mmhe/sec05/ch068/ch068d.html> [07.04.2010.]
12. **И.А. Лещенко**, Проблемы сухости глаз при ношении контактных линз и их решение, Современная оптометрия, N°1(31), 2010, стр.19-20
13. **S. Bonini**, Role of Artificial Tears in Dry Eye Therapy, Irvine, Allergan Inc., 2009
14. **M. R. Fazeli, H. B. Nejad et al**, Microbial contamination of preserved ophthalmic drops in outpatient departments: possibility of an extended period of use, DARU, Vol.12, Nr.4, 2004, pp.151-152

15. **H. Tasli, G. Cosar**, Microbial contamination of eye drops, Central European journal of public health, Vol.9 (3), 2001, p.162
16. **M. G. Harris, A. Gee, R. Kusumoto, H. Lee**, Survival of contaminating bacteria in over-the-counter artificial tears, Journal of the American Optometric Association, Vol.67 (11), 1996, p.676
17. **M. Q. Rahman et al**, Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers, The British Journal of Ophthalmology, Vol.90 (2), 2006, p.139
18. **P. J. Bremer, G. C. Fletcher & C. Osborne**, Staphylococcus aureus, New Zealand Institute for Crop & Food Research, 2004, p.1
19. **A. Žileviča**, Metodiskie materiāli vispārīgajā mikrobioloģijā, Rīga, LU Medicīnas Pēcdiploma Izglītības institūts, 2000, 29.lpp

Attēli:

- 1.1. [http://www.acis.lv/Systane\\_web/images/tear\\_film\\_consumer.gif](http://www.acis.lv/Systane_web/images/tear_film_consumer.gif)  
[atsauce 26.03.2010]
- 1.2. <http://www.eyenews.ru/anatomy19-6.gif> [atsauce 26.03.2010]
- 1.3. **Крачмер**, Роговица: атлас, 2007, стр.33
- 1.4. **Крачмер**, Роговица: атлас, 2007, стр.33
- 2.1. [http://www.microbelibrary.org/asmonly/details\\_print.asp?id=3023&lang](http://www.microbelibrary.org/asmonly/details_print.asp?id=3023&lang)  
[atsauce 10.05.2010]

Tabula:

- 1.1. tabula <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1860184/table/tbl2/>  
[atsauce 04.05.2010]

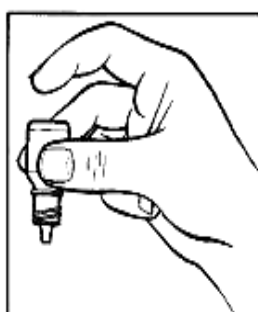
## 5. Pielikumi

### Pielikums Nr.1.

#### 3. KĀ LIETOT TEARS NATURALE

Parastā deva ir pa vienam vai diviem pilieniem vienā vai abās acīs, cik bieži nepieciešams, lai novērstu „sausās acs” simptomus vai acu kairinājumu, vai saskaņā ar ārsta norādījumiem.

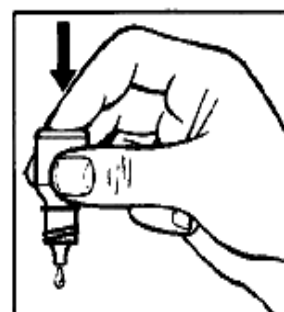
Lietojiet TEARS NATURALE tikai acīs.



1



2



3

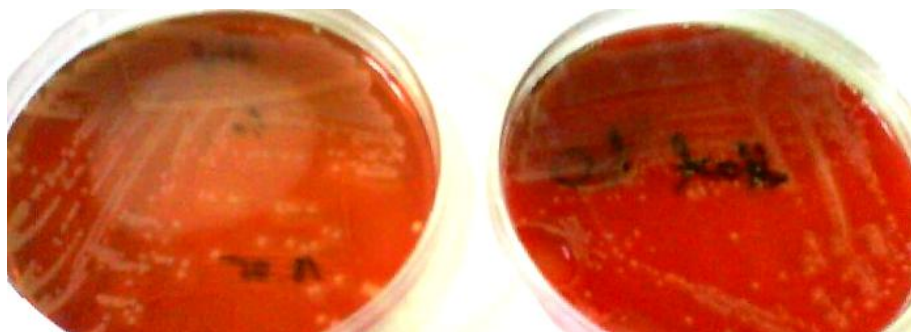
1. Paņemiet TEARS NATURALE pudelīti un spoguļi.
2. Nomazgājiet rokas.
3. Noskrūvējiet vāciņu.
4. Atlieciet galvu atpakaļ. Pavelciet apakšējo plakstiņu uz leju tā, lai starp aci un plakstiņu izveidotos „kabatīņa”. Tur jāiepilina zāles (sk. 2. zīmējumu).
5. Pietuviniet pudelītes galu acij. Ja nepieciešams, izmantojiet spoguļi.
6. Neaizskariet ar pilinātāju aci vai plakstiņu, ādu ap acīm vai citas virsmas. Tādējādi var inficēt pilienus.
7. Viegli uzspiežot ar rādītājpirkstu uz apgrieztās pudelītes dibena, izpilēs viens TEARS NATURALE pilienus (sk. 3. zīmējumu).
8. Pēc TEARS NATURALE iepilināšanas atļaidiet apakšējo plakstiņu un pāris reižu samirkšķiniet acis, lai šķidrums pārklātu pilnīgi visu acs virsmu.
9. Ja jūs lietojat zāles abās acīs, atkārtojiet visas darbības ar otru aci.
10. Tūlīt pēc lietošanas cieši aizskrūvējiet pudelīti.

**Ja pilienis neiekļūst acī, mēģiniet vēlreiz.**

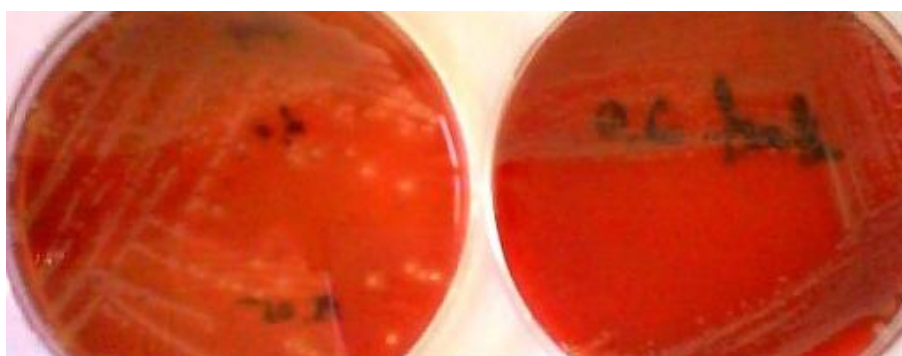
**Ja jūs iepilināt pārāk daudz TEARS NATURALE, neuztraucieties, jo tas neradīs jums nekādas problēmas. Ja nepieciešams, TEARS NATURALE var izskalot no acīm ar remdenu ūdeni.**

## Pielikums Nr.2.

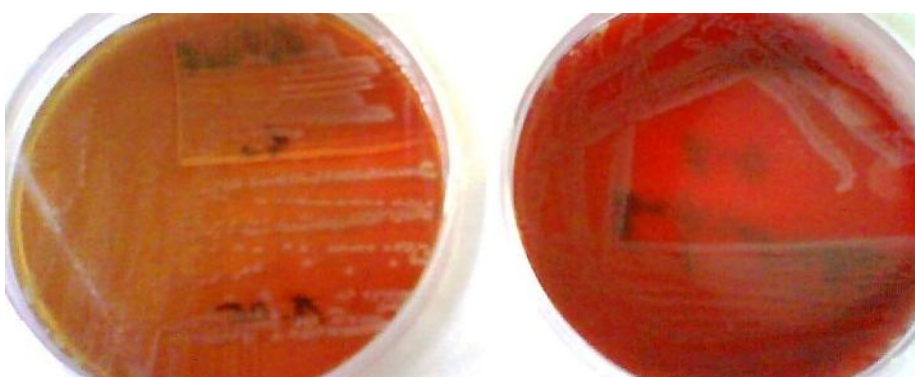
### Pozitīvā kontrole



1. Zeltainā stafilokoka suspensijas (atbilstoši McFarlanda N1 standartam, 0,9 % fizioloģiskajā šķīdumā) uzsējums uzreiz pēc izveides un pēc 24 h inkubācijas



2. Zeltainā stafilokoka suspensijas (atbilstoši MacFarlanda N2 standartam, 0,9 % fizioloģiskajā šķīdumā) uzsējums uzreiz pēc izveides un pēc 24 h inkubācijas



3. Enterobaktērijas suspensijas (atbilstoši MacFarlanda N2 standartam, 0,9 % fizioloģiskajā šķīdumā) uzsējums uzreiz pēc izveides un pēc 24 h inkubācijas

Bakalaura darbs "Sausās acs sindroma terapijas līdzekļu bakteriālais novērtējums"  
izstrādāts LU Fizikas un Matemātikas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie  
informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Jeļena Cēpcova

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: profesore Dr.habil.med. Aija Žilēvica

Recenzents: docente Dr.med. Skaidrīte Purviņa

Darbs iesniegts Optometrijas un redzes zinātnes nodaļā 2010.gada .....

Metodiķe: Dzintra Holsta

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē

2010.gada ..... prot. Nr. \_\_\_, vērtējums \_\_\_\_\_

Komisijas sekretārs: docents Dr.fiz. Pēteris Cikmačs