Bacterial study of some eye drops products and lens sterilizing solutions sold in Syria

Dr. Mouna Merie*
Rana Hseno **

(Received 12 / 7 / 2023. Accepted 2 / 10 / 2023)

□ ABSTRACT □

Recent studies have documented an increase in bacterial contamination associated with the use of contaminated eye drops and lens sterilizing solutions[1]. This study aims to evaluate the presence of bacterial contamination in eye drops and contact lens solutions marketed in Syria. 75 samples were studied, including 55 eye drops displayed for sale in pharmacies in Latakia city and containing different physiologically active substances. Additionally, 20 contact lens solutions displayed for sale in pharmacies and cosmetic outlets were studied for their bacterial quality at opening, and the possibility of contamination during use for 15 and 30 days. The bacterial contamination rates and types were determined using available methods in the microbiology laboratory of Tishreen University Hospital. Sensitivity tests for identified bacteria were also conducted to determine their pathogenicity, risk, and response to antibiotics in case of infections caused by these bacteria in users of these products. The results showed bacterial growth in 2.80% of the total number of samples (2 out of 75) when cultured immediately after opening and incubated under suitable conditions. The percentage of samples contaminated after 15 days of opening was 16.36% of the total number, while the percentage increased to 24% after 30 days of opening, with contact lens solutions accounting for 61.9% of them. The most identified bacteria were E. coli, Enterobacter, hemolytic streptococci, and non-hemolytic streptococci. Most of these bacteria were resistant to a significant percentage of tested broad-spectrum antibiotics.

Key words: Eye drops, bacterial contamination, lens sterilizing solutions.

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Assistant professor, Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia, Syria. mounamorie@hotmail.com
** Master Student, Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia, Syria. hsenorana@gmail.com

دراسة جرثومية لبعض منتجات القطورات العينية ومحاليل تعقيم العدسات المسوقة في سوريا

د. منى مرعي *

رنا حسينو **

(تاريخ الإيداع 12 / 7 / 2023. قبل للنشر في 2 / 10 / 2023)

□ ملخّص □

وثقت الدراسات الأخيرة زيادة في حدوث التلوث الجرثومي المرتبط باستخدام محاليل تعقيم العدسات وقطرات العين الملوثة جرثوميا [1,2,3].

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم وجود التلوث الجرثومي في قطرات العين ومحاليل تعقيم العدسات اللاصقة المسوقة في سوريا.

تم دراسة 75 عينة، تتضمن 55 من قطرات العين المعروضة للبيع في صيدليات مدينة اللاذقية والحاوية على مواد فعالة ذات تأثيرات فيزيولوجية مختلفة؛ كما تم دراسة 20 من محاليل تعقيم العدسات اللاصقة المعروضة للبيع في الصيدليات و منافذ بيع المواد التجميلية من حيث جودتها الجرثومية عند الفتح مباشرة، وإمكانية تلوث هذه المحاليل أثناء الاستخدام لمدة 15 يوما، و 30 يوما على التوالي. تم تحديد نسب التلوث الجرثومي و الأنواع الجرثومية الناتجة بالطرق المتوفرة في مخبر الجراثيم، مستشفى تشرين الجامعي. كما تم إجراء اختبار التحسس للصادات الحيوية للجراثيم المحددة لمعرفة درجة إمراضية هذه الجراثيم وخطورتها و مدى استجابتها للصادات الحيوية في حال تسببت هذه الجراثيم بحدوث إنتانات عند مستخدمي هذه المنتجات.

أظهرت نتائج الزرع الجرثومي نمو الجراثيم في 2.80% من العدد الكلي للعينات(2 من أصل 75) و ذلك عند زرعها بعد الفتح مباشرة و حضنها في الشروط الملائمة.

أما نسبة العينات الملوثة جرثوميا بعد 15 يوما من الفتح فكانت 16.36% من العدد الكلي.

ارتفعت نسبة العينات الملوثة جرثوميا إلى 24% بعد 30 يوما من الفتح وشكلت محاليل تعقيم العدسات نسبة 61.9% منها.

كانت أغلب الجراثيم المحددة الإشريشيا الكولونية E.coli، الإمعائياتEnterobacter ، العقديات الحالة للدم hemolytic streptococci والعقديات غير الحالة للدم Non-hemolytic streptococci.

الجراثيم الناتجة كانت مقاومة على نسبة هامة من الصادات واسعة الطيف المختبرة.

الكلمات المفتاحية: قطورات عينية، التلوث الجرثومي، محاليل تعقيم العدسات اللاصقة.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* أستاذة- قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة – جامعة تشرين – كلية الهندسة الصيدلة- اللاذقية – سورية. mounamorie@hotmail.com

** طالبة ماجستير – قسم الكينياء الحيوية والأحياء الدقيقة – جامعة تشرين – كلية الصبدلة – اللاذقية – سورية.hsenorana@gmail.com

مقدمة

تعد قطرات العين ومحاليل تعقيم العدسات اللاصقة منتجات هامة للعناية بالعين والحفاظ على صحة العدسات اللاصقة. ومع زيادة استخدام العدسات اللاصقة في الآونة الأخيرة، أصبح من الضروري تقييم جودة ونظافة هذه المنتجات.

قطرات العين عبارة عن مستحضرات عقيمة تحتوي على مكونات دوائية فعالة مخصصة للتطبيق على العين. اعتمادًا على الحالة التي يتم علاجها ، قد تحتوي قطرات العين على المضادات الحيوية أو مضادات الفطريات أو مضادات التحسس و المخدرات الموضعية. يتم توفيرها أحيانًا كمستحضرات متعددة الجرعات ومن المتوقع أن تحافظ المواد الفعالة الموجودة فيها على فعاليتها طوال فترة الاستخدام [4]. . تعد العقامة مطلبًا مطلقًا في القطورات العينية و لأن وجود خلية جرثومية واحدة على قيد الحياة يكفي لجعل المنتج غير عقيم[5]، لذا فقد اقتصرت دراستنا على تحري وجود أو عدم وجود تلوث جرثومي في المنتجات المختبرة.

محاليل تعقيم العدسات هي منتجات تستخدم لتنظيف وتعقيم العدسات اللاصقة قبل وبعد استخدامها. تحتوي هذه المحاليل على مواد مطهرة ومضادة للجراثيم والفطريات، كما تساعد في إزالة الرواسب والشوائب عن العدسات وتجعلها جاهزة للاستخدام .

يترتب على تلوث القطورات العينية ومحاليل تعقيم العدسات اللاصقة عواقب محتملة تتراوح من أعراض بسيطة مثل الحكة والاحمرار إلى أعراض أكثر خطورة كالتهابات القرنية والملتحمة [6,7,8,9] .

أهمية البحث وأهدافه

- أكدت الدراسات السابقة وجود تلوث جرثومي بنسب مختلفة في محاليل تعقيم العدسات اللاصقة والقطورات العينية.

- أعلنت إدارة الغذاء والدواء FDA في مطلع عام 2023 تقييد المنتجات المصنعة من قبل شركة هندية منتجة للقطورات العينية ، وحثت الشركة Global Pharma Healthcareعلى سحب قطرات العين (الدموع الصناعية) التي تباع تحت اسم تجاري Ezricare وذلك بسبب انتهاكات متعددة للوائح التصنيع من قبل الشركة، بما في ذلك نقص الاختبارات الجرثومية المناسبة. كان ذلك بعد يوم من إصدار المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها تنبيهًا صحيًا للأطباء في الولايات المتحدة بشأن تفشي غير مسبوق لجراثيم Pseudomonas aeruginosa التي أصابت عددا كبيرا من الأشخاص في اثنتي عشرة ولاية، وأدت إلى وفاة شخص واحد على الأقل و إصابة آخرين بعدوى في أعينهم وفقدان بصرهم [17].

- بموجب القانون الفيدرالي للأغذية والأدوية ومستحضرات التجميل، يجب أن تكون قطرات العين عقيمة تماما حتى تكون آمنة للاستخدام. [18]

. تلك الأحداث و غيرها جعلت من تقييم وجود التلوث الجرثومي في قطرات العين ومحاليل تعقيم العدسات المسوقة في سوريا أمرا ضروريا. و ذلك لأن معظم الأدلة المتاحة حول التلوث الجرثومي في هذه المنتجات تأتي من البلدان الأكثر تقدما ولا يوجد دليل منشور حول ذلك في سوريا .

طرائق البحث ومواده:

تم في هذا البحث استخدام المواد والأجهزة والأدوات التالية:

1 – المواد المستخدمة: مكونات صبغة غرام، اختبارات بيوكيميائية: اختبار الاوكسيداز، اختبار الكاتالاز، وسط TSA من شركة Condalab ، مرق مغذي من شركة Titan Biotech، وسط blood agar ،وسط EMB و وسط ss agar . أقراص صادات لاجراء اختبار التحسس، ماء مقطر،مطهر للأسطح.

2 – الأدوات المستخدمة: أرلنماير زجاجي، أطباق بتري بلاستيكية عقيمة، ماسحات قطنية عقيمة، عروات زرع جرثومية، صفائح مجهرية زجاجية، سيرنغات.

3 – الأجهزة المستخدمة:ميزان حساس، صاد موصد، حاضنة جرثومية، مجهر ضوئي.

تم جمع 55 قطرة عينية من إنتاج 5 شركات دوائية مختلفة من منافذ الصيدليات الموجودة في سورية، اللاذقية. تمت ملاحظة ملصق كل عبوة عن المادة الحافظة المستخدمة، ورقم الدفعة، وتاريخ التصنيع، وانتهاء الصلاحية.

توزعت كالتالي حسب الزمرة الدوائية:

12 قطرة لعلاج الزرق

12 قطرة مضادة للتحسس

8 قطرة مخدر موضعي

8 قطرة مرطبة للعين

10 قطرة صاد حيوي

5 لتخفيف الاحمرار

كما تم جمع 20 عبوة من محاليل تعقيم العدسات اللاصقة المباعة في الصيدليات ومحلات بيع مواد التجميل من علامتين تجاريتين مختلفتين.

الجدول (1):توزيع عينات الدراسة

نوع القطرة	المادة الفعالة	العدد
لعلاج الزرق	دورزولاميد+تيمولول	6
	دورزولاميد	6
مضادة للتحسس	اولوباتادين	8
	ديكساميتازون	4
مخدرة موضعية	اوكسيبروبروكائين	4
	بينوكسينات	4
مرطبة للعين	هيالورونات الصوديوم	4
	غليسيرين+هيبروميلوز+بولي ايتيلين غليكول	4
صاد حيوي	جنتمايسين	4
	ليفوفلوكساسين	4
	توبرامايسين	2
تخفيف الاحمرار	غليسيرين+هيبروميلوز+بولي ايتيلين غليكول+تيتراهيدروزولون	5

الزرع الجرثومي للعينات:

تم زرع العينات على ثلاث دفعات؛ بعد الفتح مباشرة، وبعد 15 يوم ، وبعد 30 يوما من الفتح.

تمت الزراعة بالصب على وسط (Trypticasein Soy Agar) TSA الصلب، وحقن قسم من العينة ضمن الوسط السائل (Nutrient Broth) بالتوازي مع الوسط الصلب

دراسة وجود نمو جرثومي:

a. فحص وجود عكر في الأنابيب ووجود مستعمرات على الوسط الصلب

b. تلوين الجراثيم النامية بصبغة غرام لتحديد الجراثيم الإيجابية والسلبية الغرام

c. إجراء الاختبارات البيوكيميائية التشخيصية

d. إجراء اختبار التحسس للصادات للجراثيم المحددة

النتائج والمناقشة

نتائج الزرع الجرثومي:

- بعد إجراء الزرع الجرثومي للعينات البالغ عددها 75 عينة بعد الفتح مباشرة وحضنها بالشروط الملائمة ، لم يلاحظ أي نمو جرثومي في القطرات العينية ، بينما لوحظ تشكل عكر في أنبوبين من أصل 20 زرعت فيها عينات محاليل تعقيم العدسات من النوعين A وB(10%) واقتصر النمو على عينات النوع A. بلغت النسبة المئوية للعينات الملوثة جرثوميا 2.80% .

- وعند زراعة العينات بعد 15 يوم من الفتح كانت النتائج كالتالي:
  - ثلاث قطرات عينية من أصل 55 تم اختبارها كانت ملوثة جرثوميا
  - 6 محاليل لتعقيم العدسات من أصل 20 تم اختبارها كانت ملوثة جرثوميا
  - كانت نسبة العينات الملوثة 16.36%
- عند فحص العينات بعد 30 يوم من الفتح بالزرع على الوسطين الصلب والسائل المذكورين وحضنها لمدة 24 ساعة وكانت النتائج كالتالي:
  - 7 من أصل 55 قطرة عينية كانت ملوثة جرثوميا كلها من زمرة مضادات التحسس و القطرات المرطبة للعين.
  - 11 من أصل 20 محلول لتعقيم العدسات كانت ملوثة
  - كانت نسبة العينات الملوثة 24%
- تم تمييز كل عينة برقم، وتدوين أرقام الدفعات وتواريخ انتهاء الصلاحية والمادة الحافظة في حال ذكرها بشكل صحيح.
- تم تسجيل أعلى نسبة تلوث في اليوم الثلاثين . مما يشير إلى ارتباط طول مدة الاستخدام بارتفاع معدلات التلوث.
- كانت العينات الملوثة كلها من زمرة مضادات التحسس و القطرات المرطبة للعين و القطرات المخدرة الموضعية والنسبة الأكبر كانت من محاليل تعقيم العدسات
- تم العثور على جراثيم إيجابية الغرام في 13 من أصل 18 عينة ملوثة جرثوميا
- و تم العثور على جراثيم سلبية الغرام في 5 عينات و ذلك بعد إجراء الاختبارات اللونية والشكلية والكيميائية الحيوية المذكورة
- تم تحديد الإيشيريشيا الكولونية E.coli في عينتين من العينات الملوثة جرثوميا ، الإمعائيات Enterobacter في ثلاث عينات ،العقديات الحالة للدم hemolytic streptococci في عينة واحدة، و غير الحالة للدم non–hemolytic streptococci في عينتين و كانت النسبة الأكبر من الجراثيم المحددة هي العنقوديات staphylococcus في 9 من أصل 18 عينة ملوثة.
- تلوثت قطرة مرطبة للعين من أصل 8قطرات مرطبة، و 3 من أصل 12 قطرة مضادة للتحسس، و3 من أصل 8 مخدرة موضعي

عند إجراء اختبار التحسس للصادات الحيوية للجراثيم المحددة كانت النتائج كما هي موضحة في الجدول أدناه:

حيث تم اختبار 6 صادات حيوية واسعة الطيف على سبع أنواع جرثومية تحسست جميعها على التوبرامايسين ، وقاوم معظمها الأمبيسيللين. تم إجراء هذا الاختبار لتحديد المضادات الحيوية التي ستكون أكثر فعالية في علاج العدوى الجرثومية في حال تسببت هذه المنتجات الملوثة جرثوميا بحدوث إنتانات عند مستخدميها.

الجدول (2) نتائج اختبار التحسس للصادات الحيوية

الصاد الحيوي / النماذج المختبرة	CN	TOB	CFM	IMP	F	AMC
N1	S	S	S	R	R	S
N2	S	S	R	S	S	S

N3	R	S	R	S	S	R
N4	R	S	S	R	R	S
N5	S	S	R	S	S	S
N6	S	S	S	R	R	S
N7	S	S	S	S	S	S

– توافقت نتائج دراستنا مع دراسة أجرت في أميركا من قبل الباحث بول دونزيس وزملاؤه عام 1987. حيث تم فحص القطورات العينية ومحاليل تعقيم العدسات خلال فترة صلاحيتها. (13%) من محاليل تعقيم العدسات كانت ملوثة جرثوميا، أما القطورات العينية فقد كانت خالية جميعها من التلوث الجرثومي . عزت الدراسة ذلك لربما وجود تركيز أعلى من المواد الحافظة في القطورات العينية. بينما عزت تلوث محاليل تعقيم العدسات للعامل البشري. لكن لم تتمكن الدراسة السابقة من تقييم التلوث الجرثومي لأنظمة العناية أثناء التصنيع والتخزين. [10]

– كما توافقت مع دراسة بريطانية أجراها الباحثون Geyer و زملاؤه عام 1995.حيث لوحظ ازدياد وتيرة التلوث للقطورات العينية مع ازدياد مدة الاستخدام. حدث التلوث الجرثومي في 9% من القطرات التي عمرها أقل من 8أسابيع و 40% من القطرات المستخدمة لأكثر من8 أسابيع. [11]

– ومع دراسة أجريت في أوروبا عام 2001 بعنوان "التلوث الجرثومي لقطرات العين" ، حيث كان معدل التلوث في الزجاجات المفتوحة والمستخدمة لمدة أسبوعين34.8%. الجراثيم التي تم العثور عليها هي المكورات العنقودية الحالة للدم والعقديات.[12]

– وفي دراسة أجريت عام2007 بعنوان " التلوث الجرثومي لمحاليل العيون متعددة الاستخدامات في كينيا" . حيث تم زراعة 101 من القطورات العينية بعد متوسط استخدام حوالي أسبوعين وعد المستعمرات وتحديد الكائنات الحية وإجراء اختبار الحساسية لعوامل مختارة من مضادات الجراثيم. 6% من العينات كانت ملوثة بالمكورات الدقيقة والعنقودية البشروية والعصيات سلبية الغرام. معدل التلوث هذا كان في النطاق الأدنى من البيانات المنشورة عن تلوث القطرات العينية في مكان آخر. [13]

– و توافقت مع دراسة أجريت عام 2009 من قبل كيم ام اس و آخرين . تم فحص 242 قطرة عين و مراقبتها لمدة أسبوع. 2% من العينات كانت ملوثة جرثوميا بعد الفتح مباشرة ، و ارتفعت نسبة التلوث بعد الاستخدام اليومي. عزت الدراسة ذلك إلى التقدم بالسن واللمس بأطراف الأصابع واعتبرت ذلك من عوامل الخطر المهمة احصائيا للتلوث الجرثومي. [14]

– و مع دراسة أجريت في قسم العينية في أثيوبيا عام 2017 حيث تم دراسة 100 قطرة عين قيد الاستخدام بعد أسبوع واحد و بعد أسبوعين من الاستخدام. تلوث 11 قطرة بأنواع جرثومية مختلفة. لم يلاحظ تلوث جرثومي في الصادات الحيوية بينما كانت نسبة التلوث للقطرات المخدرة الموضعية 20%. عزى الباحثون ذلك للاستخدام المتعدد، والمدة الأطول لاستخدام الأدوية والتي زادت معدل التلوث. أشار الباحثون إلى المادة الحافظة في القطرات التي حصل فيها التلوث وكانت كلور البنزالكونيوم. [15]

– أيضا في دراسة أجريت عام 2019 من قبل الباحثين Lemlem و آخرين في جنوب غرب أثيوبيا. حيث تلوثت 51 قطرة من أصل 70 قطرة عين بأنواع جرثومية مختلفة. ارتبط تواتر التلوث وفقا للباحثين بمدة استخدام القطرات.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

- التلوث الجرثومي للقطرات العينية ومحاليل تعقيم العدسات وفقا لدراستنا تأثر بعدة عوامل:

- نوع القطرة هل هي صاد حيوي أم مخدر موضعي ام موسع للحدقة ...الخ.
- مدة الاستخدام حيث كلما طالت مدة الاستخدام ازداد التلوث الجرثومي، و كان ذلك العامل هو الأكثر أهمية.
- لم يلاحظ نمو جرثومي في القطرات وحيدة الجرعة غير الحاوية على مواد حافظة، وبالتالي لم يرتبط النمو الجرثومي في دراستنا بوجود أو عدم وجود مواد حافظة.

- تم اعتبار تلوث القطورات العينية المرطبة للعين، والمضادة للتحسس، والمخدرة الموضعية تلوثا هاما إحصائيا، حيث تلوثت بنسبة 12.5% ، و 25%، و37.5% على التوالي. وذلك مقارنة بالدراسات المرجعية السابقة التي تراوحت نسب التلوث فيها بين 6% و 40% في قطرات العين متعددة الجرعات، حيث سجل أعلى معدل تلوث في اليوم الرابع عشر. [16] أما وكالة الأدوية الأوروبية EMA و منظمة الغذاء والدواء FDA فقد اعتبرت أي تلوث جرثومي يمكن أن يضر المرضى أو يؤثر على أداء المنتج على أنه تلوثا هاما.

التوصيات

- يجب تصنيع كل منتج من منتجات طب العيون في ظل ظروف صحيحة لجعله عقيما في عبوته النهائية طوال مدة صلاحية المنتج
- يجب أيضًا إضافة مواد حافظة مناسبة لضمان بقاء المنتج عقيما خلال فترة الاستخدام.
- توفير معلومات أخرى مثل تواريخ التصنيع ونوع المادة الحافظة وانتهاء الصلاحية بعد الفتح التي تضمن للمستهلك سلامة المنتج.
- إدراج محاليل تعقيم العدسات في قائمة الأصناف الخاضعة لرقابة وزارة الصحة لضمان ظروف تصنيع وتعقيم جيدة

References

1) Alfonso E, Mandelbaum S, Fox MJ, Forster RK. Ulcerative keratitis associated with contact lens wear. American journal of ophthalmology. 1986 Apr 1;101(4):429-33.
2) Mayo MS, Schlitzer RL, Ward MA, Wilson LA, Ahearn DG. Association of Pseudomonas and Serratia corneal ulcers with use of contaminated solutions. Journal of clinical microbiology. 1987 Aug;25(8):1398-400.
3) Labbé A, Pauly A, Liang H, Brignole-Baudouin F, Martin C, Warnet JM, Baudouin C. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics. 2006 Aug 1;22(4):267-78.
4) Schein OD, Hibberd PL, Starck T, Baker AS, Kenyon KR. Microbial contamination of in-use ocular medications. Archives of ophthalmology. 1992 Jan 1;110(1):82-5.
5) Lamikanra A, Sofekun MO. Ability of bacteria isolated from the hospital environment to proliferate in infusion fluids. Microbios. 1988 Jan 1;55(223):115-25.
6) Rahman MQ, Tejwani D, Wilson JA, Butcher I, Ramaesh K. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. British journal of ophthalmology. 2006 Feb 1;90(2):139-41.

7) Samadi N, Tarighi P, Fazeli MR, Mehrgan H. Evaluation of antimicrobial effectiveness of ophthalmic drops according to the pharmacopeial tests criteria. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015 Dec 13;17(1):13-8.
8) Nentwich MM, Kollmann KH, Meshack J, Ilako DR, Schaller UC. Microbial contamination of multi-use ophthalmic solutions in Kenya. British journal of ophthalmology. 2007 Oct 1;91(10):1265-8.
9) Donzis PB, Mondino BJ, Weissman BA, Bruckner DA. Microbial contamination of contact lens care systems. American journal of ophthalmology. 1987 Oct 1;104(4):325-3.
10) Geyer O, Bottone EJ, Podos SM, Schumer RA, Asbell PA. Microbial contamination of medications used to treat glaucoma. British journal of ophthalmology. 1995 Apr 1;79(4):376-9.
11) Taşli H, Coşar G. Microbial contamination of eye drops. Cent Eur Journal of Public Health. 2001 Aug;9(3):162-4.
12) Nentwich MM, Kollmann KH, Meshack J, Ilako DR, Schaller UC. Microbial contamination of multi-use ophthalmic solutions in Kenya. British journal of ophthalmology. 2007 Oct 1;91(10):1265-8.
13) Kim MS, Choi CY, Kim JM, Chung HR, Woo HY. Microbial contamination of multiply used preservative-free artificial tears packed in reclosable containers. British journal of ophthalmology. 2008 Nov 1;92(11):1518-21.
14) Tsegaw A, Tsegaw A, Abula T, Assefa Y. Bacterial contamination of multi-dose eye drops at ophthalmology department, University of Gondar, Northwest Ethiopia. Middle East African journal of ophthalmology. 2017 Apr;24(2):81.
15) Tamrat L, Gelaw Y, Beyene G, Gize A. Microbial contamination and antimicrobial resistance in use of ophthalmic solutions at the Department of Ophthalmology, Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2019 Apr 15;2019.
16) ISKANDAR, Katia, et al. Highlighting the microbial contamination of the dropper tip and cap of in-use eye drops, the associated contributory factors, and the risk of infection: a past-30-years literature review. Pharmaceutics, 2022 Oct 14: 2176.
17) VELCANI, Frida, et al. Association of Artificial Tears with Ocular and Systemic Infection: Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa (VIM-GES-CRPA) Outbreak. Ophthalmology, 2023.
18) "FDA warns consumers not to purchase or use certain methylsulfonylmethane (MSM) eye drops due to contamination". FDA.gov.24 Aug. 2023.