

# Siprofloksasinin Oral Kullanımdan Sonra Vitreusa ve Retina Altı Sıvısına Penetrasyonu

Seyhan TOPBAŞ\*, Gülsema FERAH", Hikmet BAŞMAK\*\*\*, Demet KAYA\*\*\*\* Sumru YURDAKUL\*

## ÖZET

Oral siprofloksasinin travma sonrası ve cerrahi sonrası endoftalmi tedavisi ve profilaksisinde kullanılabilirliğinde değerlendirilmek amacıyla vitreusa ve retina altı sıvısına (RAS) geçişi araştırılmıştır. Bu amaçla vitrektomi planlanan 10 olguya ve klasik retina dekolmanı ameliyatı planlanan 15 olguya ameliyat öncesi 12 saat ara ile iki kez 750 mg siprofloksasin oral olarak verilmiştir. Ameliyat sırasında alınan serum, vitreus ve retina altı sıvısı örneklerinde siprofloksasin düzeyleri mikrodilüsyon yöntemi ile ölçülmüştür. Vitrektomi yapılan olgularda siprofloksasin düzeyi serumda ortalama 2.8 µg/ml, vitreus örneklerinde 0.63 µg/ml bulunmuştur. Retina dekolmanı ameliyatı yapılan olgularda siprofloksasin düzeyi serumda ortalama 2.95 µg/ml, retina altı sıvısı örneklerinde ise 0.78 µg/ml olarak bulunmuştur. Vitreus ve RAS antibiyotik düzeyleri Staphylococcus epidermidis ve Staphylococcus aureus ile Pseudomonas aeruginosa ve diğer Gram-negatif bakterilerin minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK 90) düzeyleri üzerindedir. Olguların önemli bir kısmında da Propionibacterium acnes için MİK 90 değerleri üzerinde antibiyotik değerleri elde edilmiştir. Bu bulgular oral siprofloksasinin endoftalmi tedavisinde ve profilaksisinde yeri olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Oral siprofloksasin, Vitreus, Retina altı sıvısı

T Miri Oftalmoloji 1996, 5:216-220

## SUMMARY

### PENETRATION OF ORAL CIPROFLOXACIN INTO THE VITREUS AND SUBRETINAL FLUID

To evaluate the penetration of ciprofloxacin into the vitreus and subretinal fluid, oral ciprofloxacin was administered in two doses of 750 mg 12 hours apart to 10 patients who were scheduled to undergo conventional retinal detachment surgery. Ciprofloxacin levels in the serum, vitreus and subretinal fluid samples taken during the surgery were measured by the microdilution method. In the patients who underwent vitrectomy mean ciprofloxacin levels were 2.8 ng/ml in the serum and 0.63 µg/ml in the vitreus samples. In the patients who were operated for retinal detachment mean ciprofloxacin levels were 2.95 ng/ml in the serum and 0.78 µg/ml in the subretinal fluid samples. The vitreus and subretinal fluid antibiotic levels exceeded the minimum inhibitory concentrations (MIC) of Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Gram-negative enteric bacteria and Pseudomonas aeruginosa. Also antibiotic levels exceeding the (MIC) levels of Propionibacterium acnes were obtained in a considerable number of cases. According to these findings ciprofloxacin may have a role in the management and prevention of endophthalmitis.

Key Words: Oral ciprofloxacin, vitreus, subretinal fluid

T Klin J Ophthalmol 1996, 5:216-220

Geliş. Tarihi: 27.11.1995

\* Prof.Dr.Osmangazi Ü.T.F. Göz Hastalıkları ABD,  
\*\* Uzm.Dr.Bilecik Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları KIL, Uzman;  
\*\*\* Yrd.Doç.Dr.Osmangazi Ü.T.F. Göz Hastalıkları ABD,  
— Yrd.Doç.Dr.Osmangazi Ü.T.F. Mikrobiyoloji ABD, Öğr.Üyesi,  
ESKİŞEHİR

Yazışma Adresi: Seyhan TOPBAŞ  
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hastanesi, Göz Hastalıkları ABD, ESKİŞEHİR

19.10.1995'te Türk Oftalmoloji Derneği Ulusal Kongresinde sunulmuştur.

## Giriş

Göz cerrahisinin ya da penetran göz yaralanmalarının ciddi bir komplikasyonu olarak gelişen göz içi enfeksiyonları çok kısa sürede önemli görme bozukluklarına hatta gözün kaybına yol açabilirler. Bu nedenle etkili ve uygun bir antibiyotik tedavisinin hızla başlatılması gerekir. Göziçi enfeksiyonlarının gerek tedavisinde gerek profilaksisinde uygun antibiyotiklerin seçiminde bu antibiyotiklerin lokal ya da sistemik kullanımdan sonra ulaştıkları göz içi düzeylerine alt bilgiler önemli yer tutar.

## SİPROFLOKSASİN'İN ORAL KULLANIMINDAN SOHRA YİTREUSA VE RETİNA ALTİ SIVISINA PENETRASYONU

Siprofloksasin dokulara geçişi iyi olan florokinolon grubu bir antibiyotiktir. Bu gruptaki diğer ajanlarla birlikte ortak etki yolu DNA replikasyon sisteminde gerekli bir komponent olan "DNA gyrase'i inhibe etmektedir (1). Siprofloksasin diğer florokinolonlardan daha etkilidir ve geniş bir patojen grubunda potent bakterisidal aktivite gösterir. Gram-negatif bakterilere karşı geniş bir spektrumda etkilidir. Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Enterobacter'e karşı aktiftir (1,2). Bacillus türleri de siprofloksasine hassas bulunmuştur (3). Siprofloksasin Gram pozitiflere karşı da iyi aktivite gösterir ancak streptokok türlerine daha az etkilidir (1).

Oral alımdan sonra kanda, vücut sıvılarında ve dokularda tedavi edici düzeylere ulaştığı bildirilen siprofloksasinin eliminasyon yarı ömrü oldukça uzundur ve bu nedenle günde 1 veya 2 kez verilmesi yeterlidir (4).

Florokinolonlar iyi tolere edilen antibiyotiklerdir. Artan kullanıma rağmen toksik etkileri ender olarak tanımlanmıştır. Bunlar en sık gastrointestinal sisteme aittir, ancak santral sinir sistemine ait eksitasyon etkilerine de rastlanılabilmektedir (2).

Bu çalışmada siprofloksasinin oral kullanımdan sonra vitreus ve RAS'da ulaştığı düzeyin saptanması ve bu düzeyin gerek endoftalmi tedavisinde gerek proliferatif retinopatinin yerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında vitrektomi yapılan 10 olgu ve skleral çökertme yöntemi ile retina dekolmanı ameliyatı yapılan 15 olgu çalışmaya alınmıştır. Vitreus hemorajisi bir aydan kısa olanlar, 18 yaşından küçük olanlar, santral sinir sistemi veya böbrek hastalığı olanlar ve son bir hafta içinde herhangi bir antibiyotik alan olgular çalışma kapsamına alınmamıştır.

Çalışmaya alınan olgulara son dozu cerrahiden 1-7 saat önce olmak üzere 12 saat ara ile 2 kez 750 mgr siprofloksasin oral olarak verilmiştir. Vitrektomi yapılan olgularda 0.1-0.2 ml vitreus örneği ameliyatın başlangıcında göz içi infüzyon sıvısı açılmadan önce vitrektomi kesici ucu ile alınmıştır. Retina dekolmanı ameliyatı yapılan olgularda ise retina altı sıvısı drenajı yapılarak 0.1-0.2 ml sıvı, iğnesi çıkartılmış PPD enjektörü ile aspire edilmiştir. Drenaj öncesi iyi hemostaz sağlanmış, RAS'na hemoraji bulaşmamasına özen gösterilmiştir. Tüm olgularda vitreus ve RAS örnekleri ile aynı anda 2-5 ml venöz kan örneği alınmış, santrifüje edilerek serumu ayrılmıştır. Vitreus, RAS örnekleri ve serum çalışılincaya kadar dondurularak saklanmak üzere kısa sürede Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına ulaştırılmıştır.

Olguların serum ve göz içi sıvılarından siprofloksasin düzeyleri mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir (5). Çalışmada MİKgo değeri 0.5 ug/ml olan S.epider-

midis ATCC 12228 suşu test mikroorganizması olarak kullanılmıştır. Her örnek öncelikle 96 çukurlu U tipi mikropiylarda Mueller Hinton buyyonunda seri olarak dilüe edilmiş, örneklerin 1 ile 1/32 arasında (11 dilüsyon) ikişer kat artan dilüsyonları ve ara dilüsyonlar hazırlanarak deneyin duyarlılık sınırlarının 0.5-16 yg/ml olması sağlanmıştır. Son çukurlara (12. çukur) kontrol amacı ile hasta örneği eklenmemiştir. Test mikroorganizmanın buyyondaki 4 saatlik kültürü 10<sup>6</sup> koloni/ml bulanıklığa göre ayarlanıp tüm çukurlara eşit miktarda bakteri süspansiyonu dağıtılmış ve mikropiylar steril cam plaklar ile kapatılıp 37°C etüvde 24 saat süre ile inkübe edilmiştir. Değerlendirme bakteri üremesinin tam olarak engellendiği son çukurdaki dilüsyon değerinin bakterinin MİKgo değeri ile çarpılması ile yapılmıştır. Bu şekilde elde edilen değer hasta örneğindeki siprofloksasin konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. Örneklerin elde edilmelerinin zor ve miktarlarının az olması nedeni ile tek ölçüm yapılmıştır.

Bu olguların yanısıra çalışma kriterlerine uyan ancak ameliyat öncesi hiçbir antibiyotik verilmeyen iki olgudan vitreus örneği iki olgudan ise RAS örneği alınmış ve aynı yöntem ile antibiyotik aktivitesi araştırılmıştır.

### Bulgular

Vitreus örneği alınan 6'sı erkek 4'ü kadın 10 olgunun yaş ortalaması 48'dir. Bu olguların vitreus ve serum siprofloksasin konsantrasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların vitreus siprofloksasin konsantrasyonları 0.5-0.75 ug/ml arası ve ortalama 0.63\* 0.04 ug/ml olarak bulunmuştur. Vitreus örneği alınan olguların 4'ü diabetik, 6'sı ise diabetik değildi. Diabetik olgularda vitreus siprofloksasin düzeyi ortalama 0.63±0.07 fig/ml, diabetik olmayanlarda ise 0.63±0.06 ug/ml olarak bulunmuştur. Diabetik olgular ile diabetik olmayan olgular arasında vitreus siprofloksasin düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktur (t=0.001, p>0.05). Serum siprofloksasin konsantrasyonları ise 2.0-4.0 ug/ml arası ve ortalama 2.8±0.2 ug/ml olarak bulunmuştur. Bu olguların son dozdan vitreus örneği alınımına kadar geçen süreler ile vitreus ve serum siprofloksasin konsantrasyonları Şekil 1'de gösterilmiştir. Geçen süre ile vitreus siprofloksasin konsantrasyonları arasında belirgin ilişki görülmemektedir. Siprofloksasin'in 150. dakikadaki düzeyini 400. dakikanın üzerinde de koruduğu görülmektedir.

RAS örneği alınan 11'i erkek 4'ü kadın 15 olgunun yaş ortalaması 51'dir. Bu olguların serum ve RAS siprofloksasin düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. RAS siprofloksasin düzeyleri 0.5-1 ug/ml arası, ortalama 0.78±0.05 ug/ml, serum düzeyleri ise 2.0-4.0 ug/ml, ortalama 2.95±0.19 ug/ml olarak bulunmuştur. Son doz ve örnek alım arasında geçen süre ve RAS ve serum düzeyleri Şekil 2'de gösterilmiştir. RAS'daki en yüksek düzeylere 210-270 dakikalar arası, serumda ise 210-240 dakikalar arası ulaşıldığı görülmektedir.

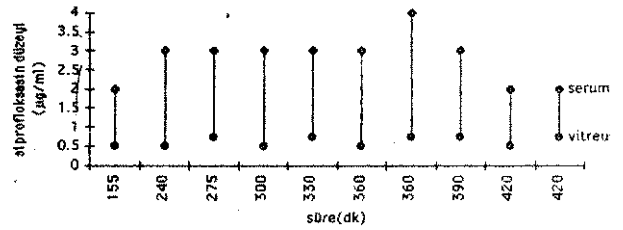
Tablo 1. Oral siprofloksasin verilen olguların vitreus ve serum siprofloksasin düzeyleri

Hasta no	Cins	Yas	Son doz-örnek alımı geçen süre (dak)	Vitreus düzeyi ng/ml	Serum düzeyi MQ/ml
1	E	66	155	0.5	2.0
2	K	58	240	0.5	3.0
3	K	62	275	0.75	3.0
4	E	42	300	0.5	3.0
5	E	31	330	0.75	3.0
6	E	42	360	0.5	3.0
7	K	32	360	0.75	4.0
8	K	59	390	0.75	3.0
9	E	67	420	0.5	2.0
10	E	25	420	0.75	2.0

Antibiyotik verilmeyen ve vitreus örneği alınan 2 olgu ile RAS örneği alınan 2 olgunun örneklerinde mikrodilüsyon yöntemi ile herhangi bir antimikrobik aktiviteye rastlanmamıştır.

### Tartışma

Enfeksiyöz endoftalmi tedavisinde güncel yaklaşımla göz içinde etkili antibiyotik düzeyine ulaşılabilmesi için genellikle vitrektomi ile beraber ya da vitrektomi olmadan intravitreal antibiyotik duyarlılığının azalması sonucu gerekli dozlar retina için toksisite sınırına yaklaşma sakıncası göstermektedir. Tedavide sistemik antibiyotiklerin rolü halen diğer tedavi yöntemlerine yardımcı bir uygulama olarak görülmektedir. Sistemik olarak uygulanan antibiyotiklerin göz içine geçişleri genellikle terapötik düzeylere ulaşmamaktadır (6,7). Çalışmamızda 12 saat ara ile 2 doz oral 750 mg siprofloksasin verilen olgulardan alınan vitreus örneklerinde antibiyotik düzeyi ortalama 0.63 ug/ml olarak bulunmuştur. Bu düzey *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aerugi-*



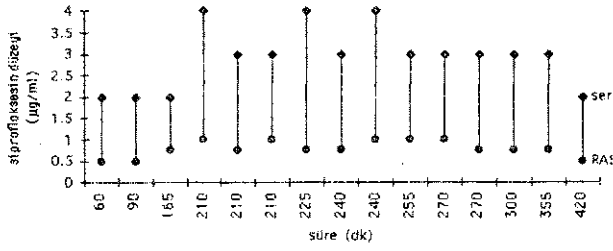
Şekil 1. Son dozdan sonra süre ve serum, vitreus siprofloksasin düzeyleri

nosa, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenza*, ve *Enterobacter* türlerinin MİKgrj değerinden yüksektir. *Streptokok* türleri, *Bacillus cereus* ve *P. acnes* için ise MİKgo değerinden düşüktür. Olgular ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise 10 olgunun tümünde vitreus düzeyi *S. epidermidis* ve *P. aeruginosa* ile diğer Gram-negatif mikroorganizmaların MİK 90 değerinden yüksektir. 10

Tablo 2. Oral siprofloksasin verilen olguların RAS ve serum siprofloksasin düzeyleri

Hasta no	Cins	Yaş	Son doz-örnek alımı geçen süre (dak)	Vitreus düzeyi  ig/ml	Serum düzeyi M/ml
1	E	76	60	0.5	2.0
2	E	39	90	0.5	2.0
3	E	34	165	0.75	2.0
4	E	67	210	1.0	4.0
5	E	42	210	0.75	3.0
6	E	60	210	1.0	3.0
7	K	23	225	0.75	4.0
8	E	29	240	0.75	3.0
9	K	65	240	1.0	4.0
10	E	65	255	1.0	4.0
11	K	60	270	1.0	3.0
12	E	40	270	0.75	3.0
13	E	27	300	0.75	3.0
14	E	67	355	0.75	3.0
15	K	65	420	0.5	2.0

SİPROFLOKSASİN'İN ORAL KULLANIMINDAN SONRA VİTREUSA VE  
RETİNA ALTI SIVISINA PENETRASYONU



Şekil 2. Son dozdan sonra süre ve serum, RAS siprofloksasin düzeyleri

olgunun 5'inde ise *S.aureus* ve *P.acnes*'in MİK<sub>90</sub> değerinden yüksektir. Olguların hiç birinde antibiyotik düzeyi *B. cereus*'un MİK<sub>90</sub> değerine ulaşmamıştır.

Keren ve arkadaşları (8) son dozu operasyondan 12 saat önce olacak şekilde antibiyotik düzeylerini ortalama 0.56 ug/ml, Lesk ve arkadaşları (9) ise son dozu ameliyattan 2-12 saat önce 12 saat ara ile 2 kez 750 mg oral siprofloksasin verilen olgularda vitreus antibiyotik düzeyini ortalama 0.51 ug/ml bulmuşlardır. Çalışmamızda saptanan vitreus düzeyi bu her iki çalışmada elde edilen sonuçlar ile benzerlik göstermektedir. Bu iki çalışmada ve bizim çalışmamızdaki son antibiyotik dozu ve vitreus örneği alınması arasındaki süre göz önüne alındığında vitreus siprofloksasin düzeyinin son dozdan sonra 12 saat korunduğu görülmektedir.

Çalışmamızda 12 saat ara ile 2 doz oral siprofloksasinden 1-7 saat sonra alınan RAS örneklerinde antibiyotik düzeyi ortalama 0.78 ug/ml bulunmuştur. Bu düzey *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. acnes* ve Gram-negatif bakterilerin MİK<sub>90</sub> düzeylerinden yüksektir. Olgular ayrı ayrı değerlendirildiğinden tümünde RAS siprofloksasin düzeyi *S. epidermidis* ve Gram-negatif mikroorganizmalar için, 15 olgudan 12'sinde *S. aureus* ve *P. acnes* için, 5 olguda ise *B. cereus* için etkili düzeydedir. Benzer bir çalışmada Lesk ve arkadaşları (9) son dozdan 12 saat sonra alınan RAS'da siprofloksasin düzeyini ortalama 0.71 ug/ml bulmuşlardır. Bu iki çalışmadaki sonuçların benzerliği ve son doz ile örnek alma arasında geçen süreler göz önüne alındığında RAS'daki siprofloksasin düzeyinin 1-12 saat arasında korunduğu görülebilir.

Siprofloksasin'in çalışmamızdaki ve diğer benzer çalışmalardaki vitreus ve RAS düzeyleri endoftalmi tedavisinde ve profilaksisinde sık olarak kullanılan sefazolin, vankomisin ve gentamisin'in sistemik kullanımdan sonra vitreus için düzeyleri ile kıyaslandığında bu antibiyotiklerden sadece siprofloksasin *S. epidermidis* ve Gram-negatifler için MİK<sub>90</sub> düzeyi üzerindedir (6,10). Yine sadece siprofloksasin olguların önemli bir kısmın-

da *S. aureus* ve *P. acnes* için, bazı olgularda ise *B. cereus* için etkili düzeye ulaşmaktadır. Ancak bu antibiyotiklerden sadece sefazolin *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* için MİK<sub>90</sub> değerini geçmektedir. Siprofloksasin streptokok enfeksiyonları için uygun bir antibiyotik değildir. Bu antibiyotiklerin sistemik kullanımdaki yan etkileri değerlendirildiğinde ise gentamisin ve vankomisin nefrotoksik olduğu ve özellikle bu toksik etkinin beraber kullanımda daha da arttığını göz önüne almak gerekir (11).

Penetran yaralanmalardan sonra görülen endoftalmilerin sık etkeni olarak stafilokok tipleri, streptokok türleri ve *Bacillus* türleri bulunmuştur, (12). Bu etkenler göz önüne alındığında penetran yaralanma sonucu görülen endoftalmilerde intravitreal gentamisin ve vankomisin tedavide ağırlık kazanmaktadır, ancak oral siprofloksasin yardımcı sistemik tedavide yer alabilir. Bunun yanısıra oral siprofloksasin gerek göz içine geçişi gerekse kullanım kolaylığı yönünden penetran yaralanmalarda profilaksiste önemli yer tutabilir ancak streptokoklara etkili bir antibiyotik ile desteklenmelidir. Siprofloksasin'in oral kullanımdan sonra vitreus ve RAS düzeyleri tüm olgularda *P. aeruginosa* için MİK<sub>90</sub> değerinden yüksektir. Bu da bu antibiyotikğin profilaksisteki kullanımını açısından önemli bir diğer noktadır.

Ru bulgular ile siprofloksasin özellikle oral kullanımın kolaylığı da göz önüne alınarak göz içi cerrahisi öncesi ve penetran göz yaralanmalarından sonra endoftalmi profilaksisinde kullanılabilir. Endoftalmi olgularında ise klasik göz içi antibiyotik tedavisine yardımcı olarak tedaviye eklenebilir.

## Kaynaklar

1. Le Bel M. Ciprofloxacin: Chemistry, mechanism of action, resistance, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials and adverse reactions. *Pharmacotherapy* 1988; 8: 3-33.
2. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991; 24: 384-94.
3. Weber DJ, Saviteer SM, Ruala WA, Thomann CA. In vitro susceptibility of *Bacillus* spp. to selected antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 642-5.
4. Kayaalp O. Fluorokinolonlar. *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Feri-yat Matbaacılık San ve Tic Ltd Şti 1989; Cilt 1, Konu 29, 784-92.
5. Balows A, Hausler W, Herrman KL, Jsenberg HD, Shadomy HJ. *Manual of Clinical Microbiology*, 5 th ed, Washington, Am Soc for Clinical Microbiology, 1991; 1192-8.
6. Peyman GA, Schulman JA. Intravitreal drug therapy. In Peyman GA, Schulman JA, editors. *Intravitreal surgery principles and practice*. Connecticut: Appleton-Century Crofts/Norwalk, 1986; Chapter 19,407-55.

7. Topbaş S, Çolak H, Yıldırım N, Yurdakul S. Subkonjonktival ve intravenöz uygulamadan sonra amikasinin aköz hümöre geçişi. *T Ott Gaz* 1987; 17: 453-7.
8. Keren G, Alhalel H, Bartov E ve ark. The intravitreal penetration of orally administered ciprofloxacin in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2388-92.
9. Lesk Mr, Ammann H, Marcil G ve ark. The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreus and sub-retinal fluid of humans. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 623-8.
10. Axelrod JL, Klein RM, Bergen RL ve ark. Human vitreus levels of selected antistaphylococcal antibiotics. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 570-5.
11. Farben BF, Moellering RC. Retrospective study of the toxicity of penetrations of vancomycin from 1974-81. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 2138-41.
12. Alfaro DV, Roth D, Liggett PE. Posttraumatic endophthalmitis. Causative organisms, treatment, and prevention. *Retina* 1994; 14: 206-11.