

Subkonjonktival Seftazidimin Aköz Hümöre Geçişi[¶]

PENETRATION OF SUBCONJUNCTIVAL CEFTAZIDIM TO AQUOUS HUMOR

M. Erol TURAÇLI*, Suat Hayri UĞURBAŞ**, Murat ÖZSAN***, Buket CİCİOĞLU****

* Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
** Araş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
*** Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD,
**** Araş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD, ANKARA

Özet

Amaç: Subkonjonktival seftazidimin oküler travma sonrası ve göz içi cerrahiler için profilaktik kullanımına yönelik aköz hümördeki etkisinin araştırılması için ön çalışma.

Metodlar: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniğinde ekstrakapsüler lens ekstraksiyonu planlanan 12 hastaya cerrahi girişim öncesi 125 mg seftazidim subkonjonktival olarak uygulandı. Uygulama sonrası 15 dakika - 6.5 saat arasındaki sürelerde alınan ön kamara sıvısı örneklerinde agar jel difüzyon yöntemi ile ilaç düzeyine bakıldı.

Bulgular: Seftazidimin 125 mg'lık dozunun subkonjonktival uygulama sonrası 15 dakika-3.5 saat arasında aköz hümörde etkin konsantrasyona ulaştığı görülmüştür. İlacın kullanımına bağlı herhangi bir postoperatif enfeksiyon, iritasyon veya sistemik komplikasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Subkonjonktival 125 mg seftazidimin kısa sürede aközde etkin konsantrasyona ulaşabilmesi ve bu konsantrasyonu ortalama ameliyat süresince koruyabilmesi bakımından oküler travma veya göz içi cerrahiler öncesi kullanımda yerinin olabileceği kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi profilaksi, Seftazidim, Subkonjonktival enjeksiyon, Aköz hümör ilaç düzeyi

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:24-26

Summary

Aim: Preliminary study to determine the penetration of subconjunctival ceftazidim to aqueous humor for its prophylactic use in ocular trauma and intraocular surgery.

Methods: 125 mg Subconjunctival ceftazidim was injected to 12 patients who were undergoing a planned extracapsular cataract extraction. Aqueous samples obtained in 15 minutes to 6.5 hours after the operation were measured with agar-gel diffusion technic.

Results: Subconjunctival 125 mg ceftazidim has reached the effective level in aqueous after 15 minutes to 3.5 hours following injection.

Conclusion: Subconjunctival 125 mg ceftazidim that reaches the effective level in a short time and maintains this level during a period long enough for intraocular surgery, may have a place for use in trauma cases and intraocular surgery.

Key Words: Surgical profilaxis, Ceftazidim, Subconjunctival injection, Drug level in aqueous humor.

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:24-26

Ön segmentin penetran travmalarında hemen intravenöz geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine (genellikle aminoglikozid ile birinci kuşak bir sefalosporin türevinin kombinasyonu) başlanması önerilmektedir (1).

Geliş Tarihi: 08.12.1998

Yazışma adresi: Dr.Erol TURAÇLI
Atatürk Bulvarı 177/10
ANKARA

[¶]14-18 Eylül 1996 tarihleri arasında Antalya'da yapılan XXX. TOD Ulusal kongresinde sunulmuştur.

Endoftalmilerde gram negatif organizmalar %15-29 arasında izole edilmişlerdir (2). Özellikle Pseudomonas Aeruginosa hem göz içi cerrahi sonrası endoftalmi salgınlarında (3), hem de ön segment cerrahisi sonrasında keratit etkeni (4) olarak karşımıza çıkmaktadır. P. Aeruginosa keratiti için rutin tedavi aminoglikozidlerdir. Son yıllarda aminoglikozidlere dirençli pseudomonas suşlarının ortaya çıkması (5) ve subkonjonktival aminoglikozid kullanımının göz içi dokularda toksik etki meydana getirmesi (6) profilaktik antibiyotik kullanımında yeni arayışları gündeme getirmiştir.

Seftazidime *Psödomonas Aeruginosa* enfeksiyonlarına karşı oldukça etkili olan üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Beta laktamazlara rezistan olup, geniş bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptir (7). Bu çalışmada subkonjonktival seftazidimin travma sonrası ve göz içi cerrahiler için profilaktik amaçla kullanımına yönelik olarak aköz hümore geçiş miktarını araştırdık.

Materyel ve Metod

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniğinde ekstrakapsüler lens ekstraksiyonu planlanan 12 hastaya cerrahi girişim öncesi 125 mg seftazidim subkonjonktival olarak uygulandı. Katarakt dışında bir göz içi patolojisi olanlar ve penisilin-sefalosporin allerjisi olan olgular çalışmaya alınmadı.

250 mg ilaç tozu 1 ml distile su ile sulandırılarak 1.2 ml seftazidim solüsyonu elde edildi. Hazırlanan bu solüsyonun 0.6 mililitrelik kısmı insülin enjektörüne çekilerek 125 mg seftazidim elde edildi. Hastalara ameliyat başlamadan önce 15 dakika ile 6.5 saat arasında değişen sürelerde subkonjonktival seftazidim enjeksiyonu yapıldı. Operasyon sırasında ön kamaraya girmeden hemen önce ucuna 27 gaugeluk iğne takılan insülin enjektörü ile her olgudan ön kamara sıvısı aspire edildi. Alınan örnekler ekim yapılarına kadar -70 °C'de saklandı.

Seftazidimin ön kamaradaki düzeyinin antimikrobiyal etkinliğini değerlendirmek için agar jel difüzyon yöntemi kullanıldı. 100 mililitrelik petri kutularına 10'ar mililitre nutrient agar base konuldu ve soğumaya bırakıldı. Test organizması olarak kullanılan *E.Coli* ATCC 25992 suşu 660 nm'de 0.3 optik dansitede standardize edildi. Daha sonra, hazırlanan nutrient agar base'in soğuması sırasında bunun 100 mililitresine standart taze *E. Coli* süspansiyonundan 4 mililitre eklendi. Bu yeni karışımın içinde 10'ar mililitre nutrient agar base bulunan plaklara 5'er mililitre eklenerek soğumaya bırakıldı. Her plağa 4 disk yerleştirildi. Her disk üzerine hastalardan alınan aköz örneklerinden 40 lambda miktarda konuldu. Daha sonra plaklar 37 °'lik etüvde bir gece inkübe edilerek ertesi gün inhibisyon zonları değerlendirildi (8,9).

Sonuçlar

Hümör aköz ekim sonuçları oluşan inhibisyon zonu çapına göre değerlendirilmiştir (8). Aköz örneğinin meydana getirdiği bakteri inhibisyon zonu çapı 14 mm'nin üzerinde ise etkili düzeyde ilaç olduğu, 14 mm ve altında ise etkili düzeyde ilaç olmadığı kabul edilmiştir (8). Ön kamara sıvısı örneklerinden yapılan ekim sonrası oluşan inhibisyon zonu çapları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Preoperatif dönemde subkonjonktival (SK) seftazidim uygulaması yapılan olgularda ameliyat sırasında alınan aköz hümore örneklerinden elde edilen inhibisyon zonu çapları

Hasta No	SK uygulama sonrası geçen süre	İnhibisyon zonu çapı	Etkili düzeyde ilaç
1	15 dakika	17 mm	Var
2	30 dakika	15 mm	Var
3	1 saat	17 mm	Var
4	1 saat 30 dakika	20 mm	Var
5	2 saat	20 mm	Var
6	2 saat 30 dakika	20 mm	Var
7	3 saat	18 mm	Var
8	3 saat 30 dakika	15 mm	Var
9	4 saat	14 mm	Yok
10	4 saat 30 dakika	< 14 mm	Yok
11	5 saat	< 14 mm	Yok
12	6 saat 15 dakika	< 14 mm	Yok

Tablo 1'de görüldüğü gibi subkonjonktival 125 mg seftazidim uygulamasından 15 dakika sonra alınan aköz hümore örneklerinde etkin konsantrasyona ulaşılmakta ve bu durum 3.5 saat devam etmektedir. Dördüncü saatten sonra ise ilacın etkisini kaybettiği görülmüştür.

Uygulama sırasında ve sonrasında herhangi bir lokal veya sistemik yan etkiye rastlanmamıştır.

Tartışma

Stafilokokus *Aerous*, Stafilokokus *Epidermidis*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Proteus Mirabilis*, İndol pozitif *Proteus* türleri, *E. coli*, *Klebsiella* türleri, *Hemafilus İnfluenza* gözde en sık endoftalmi yapan ajanların başında gelmektedirler. Seftazidim bu organizmaların hepsine karşı etkilidir. Deneysel postoperatif pseudomonas endoftalmisinde subkonjonktival uygulama sonrası seftazidim etkinliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir (10). Günümüzde endoftalmi profilaksi ve tedavisinde yalnız veya kombine olarak kullanılan gentamisin ototoksisite ve nefrotoksisite yanında gözde de katarakt, retina ve maküla toksisitesi gibi yan etkilere yol açabilmektedir (11). Aminoglikozidlere dirençli olan pek çok bakteri seftazidime duyarlı olduğu gibi, bu üçüncü kuşak sefalosporinin aminoglikozidlerine benzer yan etkileri yoktur.

Çalışmamızda seftazidim Clements ve Tailor'un (12) çalışmalarında olduğu gibi subkonjonktival uygulama ile kısa sürede aköz hümorede etkili konsantrasyona erişmiştir. Ortalama ameliyat süresini aşkın bir süre bu etkisini devam ettirmiştir. Gentamisin subkonjonktival

uygulama sonrası aköz hümördeki düzeyi *P. Aeruginosa*'ya etkili olamamaktadır (13).

Çeşitli araştırmacılar parenteral uygulama sonrası seftazidimin aköz hümöre penetrasyonunu ölçmüşlerdir (3,13). Buna göre 2 gram intravenöz seftazidim uygulaması sonrasında *E. Coli* ve İndol pozitif *Proteus* için aköz hümörde MİK90 değerinin 8 katı, *Proteus Mirabilis* için 66 katı konsantrasyona erişilmektedir (3). Tavşan deneylerinde subkonjonktival seftazidim uygulamasından sonraki 60 dakikada aköz hümör ve vitreusta *Pseudomonas* türleri için gerekli MİK90dan daha yüksek değerlere erişilebildiği gösterilmiştir (14).

İnflamasyonlu gözlerde kan-göz bariyeri bozulduğundan ilaçların göze penetrasyonu artmaktadır (3). Bu durumda seftazidimin göz içi konsantrasyonunun daha yüksek olması beklenebilir.

Sonuç olarak seftazidimin subkonjonktival 125 mg uygulanması aköz hümörde kısa sürede etkili konsantrasyonu sağlamakta olup, intravenöz antibiyotik tedavisini desteklemek amacıyla, travma sonrası acil cerrahi girişimlerde ve endoftalmi profilaksisinde yerinin olabileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Jones DB. Early diagnosis and therapy of bacterial corneal ulcers. *Int Ophthalmol Clin* 1973; 13:1.
2. Puliafito CA, Baker AS, Haaf J et al. Infectious endophthalmitis: Review of 36 cases. *Ophthalmology* 1982; 89: 921-29.
3. Axelrod JA, Kochman RS, Horowitz MA, Youngworth L. Ceftazidim concentrations in human aqueous humor. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 923-5.
4. Fong LP, Ormerod LD, Kenyon KR et al. Microbial keratitis complicating penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1988; 95: 1269-75.
5. Gelender H, Rettich C. Gentamycin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* corneal ulcers. *Cornea* 1984; 3: 21-6.
6. Donahue SP, Kowalski RP, Eler AW, et al. Empiric treatment of endophthalmitis (Are aminoglycosides necessary?) *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 45-7.
7. Verbist L, Verhaegen J. GR-20263: A new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 807-12.
8. Sabath LD, Matsen JM. Assay of antimicrobial agents, Lennette EH, Spaulding EH, Truant JP (editörler): *Manual of Clinical Microbiology*. Washington. DC, American Society for Microbiology, 1974: 428-30.
9. Axelrod JL, Kochman RS. Cefoxitin levels in human aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 388-93.
10. Yannis RA, Rissing JP, Buxton TB, et al. Multistrain comparison of three antimicrobial prophylaxis regimens in experimental post-operative *Pseudomonas* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 404-7.
11. Clements DB, Taylor V. A study of aqueous and serum levels of ceftazidime following subconjunctival administration. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 433-5.
12. Barza M, Kane A, Baum J. Intraocular penetration of gentamicin after subconjunctival and retrobulbar injection. *Am J Ophthalmol* 1978; 85: 541-7.
13. Harding SM, Ayrton J, Thornton JE, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in normal subjects. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8 (suppl B):261-3.
14. Robert KS, Fishman P, Aziz M, Yannis RA, Walter MJ. Subconjunctival administration of ceftazidime in pigmented rabbit eyes. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 266-8.