

Microbial Inhibitional in Non-inflamed Human Aqueous after Oral Antibiotic Intake

Katbab A, MD; Afroozifar M, MD; Attarzadeh A, MD; Nejabat M, MD; Talebnejad MR, MD

Purpose: To investigate the penetration of cefixime, cephalexin and ciprofloxacin into the human eye based on microbial inhibition by human aqueous samples after oral administration.

Method: Sixty patients aged 40 to 75 years who were scheduled for cataract surgery were divided into three equal groups. One group received 500 mg oral ciprofloxacin 24, 12 and 2 hours preoperatively; another group received 500 mg oral cephalexin 24, 18, 12, 6 and 2 hours before the operation and the third group received 400 mg oral cefixime 24, 12 and 2 hours prior to surgery. Immediately before opening the anterior chamber, 0.1 ml of aqueous was taped with an insulin syringe. A 4 ml sample of the patient's blood was obtained simultaneously. Aqueous and serum specimens as well as a standard antibiotic disc were placed on the culture media of a known bacterium which was completely sensitive to the respective antibiotic. After 48 hours microbial inhibition zone of each sample was compared to the standard antibiotic disc.

Result: No microbial inhibition zone was seen by aqueous samples, however very large zones of inhibition were seen by discs of serum samples and antibiotics.

Conclusion: It seems that oral cefixime, cephalexin and ciprofloxacin do not achieve effective concentrations in human aqueous for microbial inhibition.

- Bina J Ophthalmol 2007; 12 (3): 326-330.

توانایی مهار میکروبی زلالیه چشم غیر ملتهب انسان پس از مصرف آنتی بیوتیک خوراکی

دکتر اسداله کتباب^۱، دکتر محسن افروزی فر^۲، دکتر عباس عطارزاده^۳، دکتر محمود نجابت^۱ و دکتر محمدرضا طالب نژاد^۱

هدف: ارزیابی توانایی مهار میکروبی زلالیه چشم غیر ملتهب انسان پس از مصرف خوراکی داروهای سفیکسیم، سفالکسین و سیپروفلوکساسین.

روش پژوهش: شصت بیمار مبتلا به آب مروارید با سن بین ۴۰ تا ۷۵ سال، به سه گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند؛ به گروه اول سیپروفلوکساسین ۵۰۰ mg خوراکی ۲۴، ۱۲ و ۲ ساعت قبل از عمل، به گروه دوم ۵۰۰ mg سفالکسین ۲۴، ۱۸، ۱۲، ۶ و ۲ ساعت قبل از عمل و به گروه سوم ۴۰۰ mg سفیکسیم ۲۴، ۱۲ و ۲ ساعت قبل از عمل داده شد. سپس در هنگام عمل جراحی آب مروارید، بلافاصله قبل از باز کردن اتاق قدامی، ۰/۱ میلی لیتر از مایع زلالیه توسط سرنگ انسولین کشیده شد. هم چنین ۴ میلی لیتر از خون بیمار نیز گرفته شد. نمونه ها به آزمایشگاه ارسال شدند. نمونه زلالیه و سرم بیمار به دیسک آغشته شدند و به همراه دیسک استاندارد از آنتی بیوتیک مورد نظر، بر روی یک محیط میکروبی که از قبل نوع باکتری (*proteous vulgaris*) و حساسیت آن به داروهای فوق شناسایی و مورد تایید قرار گرفته بود؛ انتقال یافتند. پس از گذشت ۴۸ ساعت، میزان مهار میکروبی توسط نمونه های زلالیه و سرم با میزان مهار میکروبی توسط دیسک استاندارد آنتی بیوتیک، مقایسه شدند.

یافته ها: در همه محیط های کشت، پس از ۴۸ ساعت، مهار میکروبی بسیار خوبی توسط دیسک های مربوط به آنتی بیوتیک و سرم روی داد اما هیچ گونه مهار میکروبی در هیچ یک از نمونه های مربوط به زلالیه دیده نشد.

دکتر اسداله کتباب- مهار میکروبی زلالیه پس از مصرف آنتی‌بیوتیک خوراکی

نتیجه‌گیری: میزان آنتی‌بیوتیک مایع زلالیه در چشم غیر ملتهب انسان به دنبال مصرف خوراکی سفیکسیم، سفالکسین و سیپروفلوکساسین، به حد مناسب برای مهار رشد میکروبی نمی‌رسد و حداقل به صورت خوراکی برای پیش‌گیری از اندوفتالمیت توصیه نمی‌شوند.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۶؛ دوره ۱۲، شماره ۳: ۳۳۰-۳۲۶.

• پاسخ‌گو: دکتر اسداله کتباب (e-mail: dr_aktb@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۸ مهر ۱۳۸۵

تاریخ تایید مقاله: ۵ اسفند ۱۳۸۵

۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۲- دستیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۳- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شیراز

📍 شیراز- بیمارستان خلیلی و مرکز تحقیقات چشم‌پزشکی پوستچی

مقدمه

اندوفتالمیت باکتریایی، جدی‌ترین شکل عفونت چشمی است که بینایی بیمار را به خطر می‌اندازد و ممکن است به دنبال جراحی، ضربه یا کراتیت ایجاد گردد و یا منشا درون‌زاد داشته باشد^{۱-۳}. شایع‌ترین باکتری‌هایی که به عنوان عوامل بیماری‌زای مسوول ایجاد اندوفتالمیت شناخته شده‌اند؛ شامل استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، گونه‌های باسیلوس، استرپتوکوک و استافیلوکوک طلائی می‌باشند^{۴-۶}. آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف داخل زجاجیه‌ای، مهم‌ترین بخش درمانی اندوفتالمیت باکتریایی هستند. از طرفی داروهای مثل فلوروکینولون‌ها از جمله سیپروفلوکساسین، در برخی موارد به عنوان داروهای کمکی بعد از تزریق داخل زجاجیه‌ای در درمان اندوفتالمیت و یا حتی در مواردی، جهت پیش‌گیری، به صورت تنها توصیه شده‌اند^{۷-۱۰}.

از آن‌جا که داروی سیپروفلوکساسین دارای محدودیت سنی در بیماران زیر ۱۷ سال می‌باشد؛ پژوهش حاضر سعی در یافتن دارویی خوراکی به عنوان جایگزین داشت که علاوه بر داشتن نفوذ خوب به داخل چشم انسان، محدودیت سنی یادشده را هم نداشته باشد (سفیکسیم یا سفالکسین).

روش پژوهش

در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به آب‌مروراید با سن بین ۴۰ تا ۷۵ سال را که سابقه هیچ‌گونه بیماری خاص چه از نوع موضعی و چه از نوع سیستمیک نداشته‌اند و هیچ دارویی چه از

نوع موضعی و چه سیستمیک مصرف نمی‌کرده‌اند بلکه فقط به علت کاهش دید در اثر آب‌مروراید، بدون هیچ‌گونه التهاب و عارضه چشمی، کاندید عمل جراحی انتخابی آب‌مروراید شده بودند؛ وارد مطالعه شدند. بیماران، پس از توضیح درباره هدف مطالعه و کسب رضایت‌نامه آگاهانه، به سه گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند. گروه اول ۵۰۰ mg قرص سیپروفلوکساسین را ۲۴، ۱۲ و ۲ ساعت قبل از عمل به صورت خوراکی مصرف کردند. گروه دوم ۵۰۰ mg کپسول سفالکسین را ۲۴، ۱۸، ۱۲، ۶ و ۲ ساعت قبل از عمل مصرف نمودند. گروه سوم ۴۰۰ mg قرص سفیکسیم را ۲۴، ۱۲ و ۲ ساعت قبل از عمل مصرف کردند. در هنگام جراحی، بلافاصله قبل از باز کردن اتاق قدامی، ۰/۱ میلی‌لیتر مایع زلالیه توسط سرنگ انسولین از چشم گرفته شد. هم‌چنین ۴ میلی‌لیتر از خون بیمار به صورت لخته گرفته شد. نمونه‌ها به آزمایشگاه ارسال شدند.

در آزمایشگاه، باکتری پروتئوس ولگاری (*proteus vulgaris*) بر روی محیط کشت آگار مولر هیلتون (*muller Hilton agar*)، کشت داده شده و با استفاده از آزمایش‌های اوره‌آز، IMVIC (Indol test, methylred, vages proskura, Citrate test) به همراه آزمایش TSI (*Triple Sugar Iron agar*) شناسایی شده بود و کاملاً به سه داروی سفیکسیم، سیپروفلوکساسین و سفالکسین حساس بود. سرم نمونه خون، جدا شد و سپس دیسکی از نمونه‌های سرم و زلالیه و دیسک استاندارد هر کدام از آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی محیط کشت میکروبی مزبور منتقل شدند. دیسک استاندارد هر آنتی‌بیوتیک مورد نظر، حاوی ۵

فرض توانایی مناسب جهت ورود به چشم و مهار میکروبی در زلالیه، به عنوان داروی کنترل انتخاب گردید و میزان نفوذپذیری داروی سفیکسیم و سفالکسین به چشم، با آن مقایسه شد.

سفیکسیم و سفالکسین، از سفالوسپورین‌ها هستند و از نظر فعالیت میکروبی، مانند دسته پنی‌سیلین‌ها، از طریق حلقه بتالاکتام، دیواره باکتری را تخریب می‌نمایند. سفالکسین که از سفالوسپورین‌های نسل اول است؛ نفوذ خوبی از روده دارد و پس از مصرف یک نوبت خوراکی ۵۰۰ میلی‌گرم، غلظت سرمی آن به $20-15 \mu\text{g/dl}$ می‌رسد. مقدار معمول آن در عفونت‌های چندمیکروبی مثل سلولیت یا آبسه و حتا در پروفیلاکسی قبل از اعمال جراحی، $30-15 \text{ mg/kg}$ است. این دارو نیز از طریق کلیه دفع می‌شود اما در مقالات، گزارشی راجع به میزان نفوذپذیری این دارو به چشم ذکر نشده است. سفیکسیم که متعلق به نسل سوم سفالوسپورین‌هاست؛ بیش‌تر علیه باکتری‌های گرم‌منفی موثر است. از ویژگی‌های دیگر این دسته، توانایی نفوذ آن‌ها به سد مغزی-خونی و توان استفاده از آن‌ها در مننژیت است. نیمه‌عمر آن در سرم ۸ تا ۱۰ ساعت است و مقدار معمول آن 200 mg دو بار در روز یا 400 mg یک بار در روز می‌باشد. این دارو نیز از طریق کلیه دفع می‌شود^{۱۱}.

از آن‌جا که یکی از مشکلات موجود در بخش چشم‌پزشکی، تجویز دارو در کودکان است و سیپروفلوکساسین دارای محدودیت سنی برای بچه‌های زیر ۱۷ سال است؛ بر آن شدیم تا میزان نفوذپذیری دو داروی سفیکسیم و سفالکسین که محدودیت سنی مربوط به سیپروفلوکساسین را ندارند؛ جهت مطالعه و مقایسه با سیپروفلوکساسین از نظر میزان نفوذ به چشم، از طریق سنجش توانایی مهار میکروبی زلالیه چشم انسان پس از مصرف این داروها، بررسی نماییم.

از بررسی اکثر مقالات گذشته چنین به نظر می‌آید که داروی خوراکی سیپروفلوکساسین نفوذ خوبی به چشم انسان داشته باشد؛ با این وجود اطلاعات کمی از فارماکوکینتیک این دارو در مورد چشم انسان در اختیار است^۸. به طور مثال، در مطالعه‌ای که توسط Leslie و همکاران^۹ انجام شد؛ به ۴۰ بیمار که قرار بود تحت عمل جراحی آب‌مروارید، ویتراکومی و یا جداشدگی شبکیه (scleral buckling) قرار گیرند؛ ۷۵۰ میلی‌گرم سیپروفلوکساسین خوراکی، یک بار، ۲ تا ۴۸ ساعت

میکروگرم از آن دارو بود. دیسک‌ها از کاغذهای صافی واتمن شماره ۱ با قطر ۶ میلی‌متر تهیه شده بودند. پس از ۴۸ ساعت، محیط‌های کشت از نظر میزان مهار میکروبی توسط دیسک‌ها براساس اندازه منطقه مهار (inhibitional zone) مورد بررسی و مقایسه با دیسک آنتی‌بیوتیک استاندارد قرار گرفتند.

یافته‌ها

پس از گذشت ۴۸ ساعت، مهار میکروبی بسیار خوبی توسط تمام دیسک‌های مربوط به سرم بیماران و تمام دیسک‌های استاندارد آنتی‌بیوتیک‌ها صورت گرفته بود (منطقه مهار به قطر 25 ± 3 میلی‌متر) اما هیچ‌گونه مهار میکروبی در هیچ‌کدام از نمونه‌های مربوط به زلالیه چه در مورد سیپروفلوکساسین و چه دو داروی سفالکسین و سفیکسیم، مشاهده نگردید.

بحث

هدف مطالعه حاضر بررسی میزان نفوذ سه داروی خوراکی سفیکسیم، سفالکسین و سیپروفلوکساسین به چشم انسان و مقایسه آن‌ها از طریق بررسی فراوانی مهار میکروبی توسط زلالیه چشم انسان پس از مصرف خوراکی این سه دارو بود. سیپروفلوکساسین که به گروه فلوروکینولون‌ها تعلق دارد؛ در برابر طیف وسیعی از باکتری‌های گرم‌مثبت و گرم‌منفی فعال است و از طریق مهار ساخت DNA در باکتری عمل می‌کند. پس از مصرف خوراکی، به علت حلالیت بالا در چربی، به خوبی از روده جذب می‌شود (فراهمی زیستی ۹۵-۸۰ درصد) و در اکثر بافت‌ها و مایعات بدن وارد می‌گردد. نیمه‌عمر سیپروفلوکساسین در سرم ۳ ساعت است و از طریق کلیه دفع می‌گردد. مقدار معمول مصرف آن در درمان عفونت‌های بافتی، ۵۰۰ تا ۷۵۰ میلی‌گرم، دو بار در روز می‌باشد. از عوارض آن، ایجاد آرتروپاتی در بچه‌های زیر ۱۷ سال است و به همین دلیل در این سنین توصیه نمی‌شود. از طرفی سیپروفلوکساسین نفوذ خوبی به چشم انسان دارد و به عنوان داروی کمکی در درمان اندوفتالمیت و حتا در مواردی جهت پیش‌گیری، به تنهایی استفاده شده است^{۱۰-۷}. به همین علت، در این مقاله با استناد به مطالعات انجام‌شده که نفوذپذیری خوبی را برای سیپروفلوکساسین به چشم ذکر کرده بودند^{۹،۱۱}؛ این دارو با

شود ولی به صورت خوراکی تنها، مناسب نیست. با توجه به نتایج متفاوت و متضاد به دست آمده در مطالعات ذکر شده، به نظر می‌رسد که به تحقیق بیش‌تر و یافتن روش عملی‌تری برای بررسی نفوذ این دارو به چشم انسان نیاز است. با توجه به این که در تمام مقالات ذکر شده فقط به روش اندازه‌گیری مستقیم غلظت دارو در چشم اکتفا شده بود (bioavailability)؛ ما بر آن شدیم تا میزان فعالیت این دارو در چشم را به صورت عملی و با قرار دادن مستقیم مایع زلالیه بر روی میکروب‌ها پس از مصرف خوراکی آنتی‌بیوتیک توسط بیمار، اندازه‌گیری کنیم (bioactivity). اما همان‌طور که ذکر شد؛ هیچ‌گونه مهار میکروبی توسط این دارو در چشم صورت نگرفت. در مورد دو داروی دیگر یعنی سفیکسیم و سفالکسین، مطالعات اندکی انجام گرفته بودند و فقط به عنوان مثال برای سفیکسیم، مطالعه‌ای توسط Tod و همکاران^{۱۲} انجام شد که ۴۰۰ mg سفیکسیم خوراکی را به ۲۱ بیمار در فواصل ۲، ۶، ۱۰ و ۱۵ ساعت قبل از عمل آب‌مرورید تجویز کردند و با روش کروماتوگرافی مایع، غلظت دارو را در زلالیه تعیین نمودند اما به این نتیجه رسیدند که مصرف این دارو به صورت خوراکی قبل از عمل جراحی چشم، برای پیش‌گیری از عفونت بعد از جراحی مناسب نیست. در مورد سفالکسین و میزان نفوذ آن به چشم، مقاله‌ای گزارش نشده بود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد که این داروها به چشم انسان، اگر هم نفوذ مناسبی داشته باشند؛ از نظر میزان فعالیت ضد میکروبی در چشم، زیاد مناسب نمی‌باشند و حداقل به صورت خوراکی برای درمان یا پیش‌گیری از اندوفتالمیت توصیه نمی‌شوند.

قبل از عمل داده شده بود و پس از نمونه‌گیری، میزان سیپروفلوکساسین در زلالیه، زجاجیه و مایع زیر شبکیه، به ترتیب ۰/۵۳، ۰/۵۱ و ۰/۷۱ میکروگرام در میلی‌لیتر گزارش شد که چون بیش از حداقل غلظت مهارکننده (MIC) برای اکثر باکتری‌های پاتوژن در اندوفتالمیت می‌باشد؛ به این نتیجه رسیدند که سیپروفلوکساسین خوراکی می‌تواند در درمان و پیش‌گیری از اندوفتالمیت موثر باشد. در مطالعه‌ای مشابه توسط Born و همکاران^{۱۰}، میزان ورود سیپروفلوکساسین به چشم ۳۰ بیمار را که در فواصل ۱/۵ تا ۴ ساعت قبل از عمل جراحی، ۱۰۰۰ میلی‌گرم سیپروفلوکساسین به صورت تک‌نوبت (single dose) مصرف کرده بودند؛ اندازه‌گیری شد. غلظت دارو در مایع زلالیه برابر ۰/۷۳ µg/ml، معادل یک‌سوم غلظت سرمی آن بود که این میزان بالاتر از MIC لازم برای بسیاری از باکتری‌هاست. در مواردی هم، عکس نتایج فوق گزارش شده است. به طور مثال در مطالعه‌ای که توسط Morlet و همکاران^۸ انجام شد؛ ۷۵۰ mg سیپروفلوکساسین خوراکی به صورت تک‌نوبت یا با فواصل ۱۲ ساعتی، به ۴۸ بیمار در ساعات مختلف قبل از عمل داده شد (۲ تا ۴۸ ساعت قبل از عمل) و میزان غلظت دارو به روش کروماتوگرافی مایع (liquid chromatography) در خون، زلالیه و زجاجیه بیماران اندازه‌گیری گردید. در تمام موارد، غلظت چشمی دارو پایین‌تر از سطح سرمی و در اکثر بیماران (۷۸ درصد موارد) کم‌تر از MIC لازم برای اکثر پاتوژن‌های موثر در اندوفتالمیت بود (کم‌تر از ۰/۵ µg/ml) و حتی در مواردی با دادن مقادیر بالاتر سیپروفلوکساسین (۵۰۰ mg) تک‌نوبت یا دو نوبت، ۷۵۰ mg با فاصله ۲ ساعت یا ۷۵۰ mg هر ۶ ساعت قبل از عمل، باز هم در ۲۰ درصد بیماران غلظت داخل چشمی سیپروفلوکساسین زیر ۰/۵ µg/ml بود. آن‌ها پیشنهاد کردند که اگرچه سیپروفلوکساسین به صورت خوراکی می‌تواند به همراه سایر روش‌ها در درمان اندوفتالمیت یا پیش‌گیری از آن استفاده

منابع

- 1- Puliafito CA, Baker AS, Haat J. Infectious endophthalmitis review of 36 cases. *Ophthalmology* 1982;89:921-929.
- 2- Cowen CL, Maddin WM, Hatem GF. Endogenous bacillus cereus endophthalmitis. *Ann Ophthalmol* 1982;19:65-68.
- 3- Ormerod LD, Paton BG, Haff J. Anaerobic bacterial Endophthalmitis. *Ophthalmology* 1982;94:799-808.
- 4- Burkard W, Joachim B. Experimental intravitreal application of ciprofloxacin in rabbits. *Ophthalmologica* 1999;213:120-128.
- 5- Rao NA, Scott OU. Endophthalmitis. In: Basic and clinical science course: intraocular

- inflammation and uveitis. Sanfrancisco: The foundation of AAO; 2002 -2003: 197-210.
- 6- Foster RE, Martinez JA. Useful vision outcome after treatment of bacillus cereous endophthalmitis. *Ophthalmology* 1996;103:390-397.
- 7- Narang S, Gupta A. Role of prophylactic intravitreal antibiotic in open angle injuries. *Indian J Ophthalmol* 2003;51:39-44.
- 8- Morlet N, Graham GG, Gatus B. Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in the human eye. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1674-1679.
- 9- Leslie MR, Ammann H, Morcil G. The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous and sub retinal fluid of humans. *Am J Ophthalmol* 1993;115:623-628.
- 10- Born A, Talon D, Cellier T. Ciprofloxacin: intraocular absorption in man. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1990;9:805-680, 809-811.
- 11- Bernstein J, Ransom J, Foltin J. Basic and clinical ophthalmology. 9th ed. New York: McGraw Hill; 2004.
- 12- Tod B, Chain G, Oliary J. Penetration of cefixime into the anterior chamber of the human eye. *J Fr Ophthalmol* 1991;14:477-478.