

ANTİBİYOTİKLERİN GÖZ DOKULARINDAKİ FARMAKOKİNETİĞİ VE GÖZ İNFEKSİYONLARINDA LOKAL ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Mehdi Süha ÖĞÜT

Pharmacokinetics of antibiotics in ocular tissues and local antibiotic treatment in ocular infections.

FARMAKOKİNETİK

Bir ilacın etkili olacağı yere ulaşabilmesi için önce verildiği yerden absorbe olması gerekir. İlaç absorbe olduktan sonra değişik işlemlere uğrar. Bütün bu işlemler ilacın konsantrasyonunu ve reseptörlerle ilişkiye girme yeteneğini azaltmaya yöneliktir. Bu işlemlerin hızı büyük ölçüde ilaç moleküllerinin fizikokimyasal özelliklerine, ilaçların geçmesi gereken hücre membranlarının özelliklerine ve kapillerlerin anatomik özelliklerine bağlıdır (7).

Hücre membranının özellikleri: Hücre membranı protein ve lipidlerden oluşmuş kompleks bir yapı oluşturur. Lipid komponent lipide erimeyen moleküllere bariyer görevi yapar.

İlaçların çoğu hücre membranından pasif diffüzyonla geçer. Burada ilacın hareketi yüksek konsantrasyonda olduğu taraftan düşük konsantrasyona doğrudur. Enerji gerektiren aktif transport sistemi ise tek yönlü bir işlemdir. Burada polar molekül membranın konsantrasyon gradientine karşı, düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona doğru geçer. Pasif transport sistemi de aktif transport sistemi gibi bir taşıyıcı gerektirir. Ancak burada ilaç molekülünün hareketi konsantrasyon gradientine karşı olmadığı için enerji gerekmez (7).

İlaç moleküllerinin fizikokimyasal özellikleri: İlacın penetrasyonunu etkileyen üç önemli özelliği vardır. Bunlar ilacın lipide eriyebilirliği, iyonizasyon derecesi ve molekül büyüklüğüdür (7).

Hücre membranları primer olarak lipid bileşiminde oldukları için lipidlerde eriyebilen çoğu ilaç lipid membrandan kolayca geçebilir (5,7,13).

İyonizasyon derecesi de membrandan geçen çözünür miktarını etkiler. İlacın iyonize formu lipide çok az eridiği için hücre membranından geçemez. Buna karşılık anyonize formu kolayca geçebilir (7,13).

Moleküllerin membrandaki açıklıklardan geçişi molekülün şekline ve büyüklüğüne de bağlıdır. Genellikle suda eriyebilen küçük moleküller kolayca geçerler. Bazı suda eriyebilen iyonların gözeneklerden geçiş hızında elektrik yükü büyüklükten daha önemli olabilir. Bu nedenle düşük molekül ağırlığında olsalar bile bazı moleküller, iyonik yüklerinden dolayı, hücre membranından geçerken zorlukla karşılaşılır (7,13).

Kapillerlerin anatomik özellikleri: İyonize ve büyük moleküllü ilaçların damar içine ve dışına hareketi büyük oranda kapiller morfoloji ile belirlenir. Kesintili, delikli ve sürekli olmak üzere üç önemli kapiller yapı vardır (7). Kan-retina bariyeri süreklilik gösteren kapillerlerden oluşmuştur. Ayrıca retinada kapillerlerle perisitlere ek olarak retina pigment epitelindeki sıkı bağlantılar kan-retina bariyerini kuvvetlendirir. Bu nedenle de ilaç geçişine karşı oldukça dirençli bir bariyer oluşur ve yalnızca lipide eriyebilen ilaçlar bariyeri geçebilirler (2,7).

Kan ve aköz hümmör arasında ilaç geçişini sınırlayan kan-aköz bariyeri kompleks bir yapıdır. Silier cismin penetrasyon gösteren kapillerleri ilaçların ve diğer büyük moleküllerin geçişine izin verirse de silier proçesi döşeyen hücrelerin apikal kısımları arasında sıkı bağlantılar

vardır. Ayrıca retinal kapillerle yapısal olarak benzeyen iris kapillerleri pek çok ilaca karşı geçirgen değildir. Bunların hepsi birlikte ele alındığında bu değişik yapılar lipide eriyebilenler haricindeki ilaçların kan ve aköz hümeör arasındaki geçişine karşı etkili bir bariyer oluşturur (6).

GÖZ İNFEKSİYONLARINDA LOKAL ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Başarılı bir lokal antibiyotik tedavisi için ilk basamak gözdeki hastalığın infeksiyöz karakterde olduğunun bilinmesidir. İkinci basamak ise infeksiyondan sorumlu mikroorganizmaya karşı etkili antibiyotiğin seçilmesidir. Antibiyotikler göze topikal olarak, perioküler veya intravitreal enjeksiyonlar şeklinde uygulanabilirler (1,2,6).

Topikal uygulama:

Topikal olarak uygulanan antibiyotiklerin göz içinde etkili olabilmeleri için korneadan geçmeleri gerekir. Ancak kornea epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar nedeniyle her ilaç epitelden geçemez. İlaçların epitelden geçebilmeleri için lipide eriyebilir özellikte olmaları gerekir. Kloramfenikol ve rifampin gibi yağda eriyebilen ajanlar, penisilin, sefalosporinler ve aminoglikozidler gibi yağda erimeyen ajanlara göre epitelden daha kolay geçerler (2).

Epitelin tersine kornea stromasından suda eriyebilen ajanlar daha kolay geçerler (7). Endotel hücreleri arasındaki bağlantılarda bulunan açıklıklar ise ilaçlara rölatif olarak geçirgendir. Bu nedenle hem suda hem de yağda eriyebilen ilaçlar endotelden geçebilirler (7).

Bir ilacın korneanın bütün katlarından kolayca geçebilmesi için bifazik erime özelliğinde olması gerekir. Tamamen iyonize (suda eriyebilir) veya tamamen noniyonize (yağda eriyebilir) solüsyonların korneadan geçişi çok zayıftır. O nedenle bir ilacın kornea katlarını tamamen geçmesi iyonize ve noniyonize formlarının dengede olmasına bağlıdır (5,6,7). Topikal uygulanan ilaçlar bazı durumlarda (afaki gibi) arka segmenti etkilerlerse de, normalde silier cisme kadar terapötik konsantrasyonlarda ulaşabilirler (5). Antibiyotiğin göze geçişini etkileyen diğer bir özelliği de molekül ağırlığıdır. Sık kullanılan antibiyotiklerin çoğu biyolojik membrandan kolayca diffüze olabilecek küçüklüktedir. Basitrasin, kolistin ve polimiksiner korneadan zayıf penetrasyonu olan büyük molekül ağırlıklı antibiyotiklerdir (4).

Epitel korneadan ilaç penetrasyonunda ilk bariyerdir. Lipofilik ilaçlar bu bariyerden kolayca geçerler. Kornea epitelindeki defektler epitelin bariyer etkisini azaltırlar. Okuler inflamasyonun da kornea epitel bariyerinde tahribat oluşturarak topikal ilaç geçişini artırdığı düşünülmektedir (4).

Konjonktival keseye bir damla antibiyotik damlatıldığında ilacın okuler absorpsiyonunu olumsuz yönde etkileyen bazı olaylar meydana gelir. İnsanlarda konjonktiva kesesinin maksimum kapasitesi göz kırılmadığında 30 µl, göz kırıldığında ise 10 µl'dir. Çoğu göz damlalıkları ile 50,75 µl'lik bir damla damlatıldığı için damlanın 30 µl'yi aşan kısmı kapak kenarından dışarı akarak kaybolur (6,8). Kalan ilaç gözyaşı ile dilue edilir ve lakrimal drenaj sisteminden drene olarak, konjonktiva damarlarından absorbe olarak veya gözyaşı proteinlerine bağlanarak gözden uzaklaşır (7). Solüsyonlara eklenen visköz maddeler kornea ile temas süresini ve ilacın penetrasyonunu artırır. Ayrıca antibiyotik solüsyonunun konsantrasyonunun artırılması korneadan difüzyon gradientini artırarak ilacın geçişini kolaylaştırır. Güçlendirilmiş antibiyotik solüsyonları kornea ve aköz hümeörde daha yüksek konsantrasyonlara ulaşırırlar ve infeksiyonlarda daha etkili olurlar. Göz damlasındaki ilaç konsantrasyonu ile korneada elde edilen konsantrasyon arasında doğru bir korelasyon vardır (2,6).

Antibiyotiğin oküler infeksiyondaki etkisi hedef dokudaki konsantrasyonuna bağlıdır. Bu nedenle yukarıda sayılan nedenlerle olan ilaç kaybını azaltmak için, ilacın hasta dokuya terapötik dozlarda ulaşabilmesini ve bu şekilde yararlılık/toksisite oranını yükseltebilecek ilaç nakil sistemleri geliştirilmektedir.

İontoforezis: Suda eriyebilen antibiyotiklerin korneadan penetrasyonunu arttırmak amacıyla kullanılan bir yöntemdir (11).

Liposomlar: Liposomlar hidrofilik ve hidrofobik yağ asitlerinden oluşan iki tabakalı lipidlerin meydana getirdiği kapsüllerdir. Bu iki tabakalı kapsül yapı sayesinde ilacın sistemik yan etkileri azaltılmakta, ilacın dilue olması engellenmekte ve liposomlar içindeki ilacın hedef dokuya daha konsantre dozlarda ulaşması sağlanmaktadır. Liposomlar içinde subkonjonktival olarak enjekte edilen gentamisin ve liposomsuz olarak enjekte edilen gentamisin ile yapılan hayvan deneylerinde liposom içinde enjekte edilen ilacın sklera ve korneadaki konsantrasyonları anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (3). Liposomlar uzun sürede ilaç salınımını sağlarken aynı zamanda yüksek konsantrasyonlardaki ilacın çevre dokulardaki toksik etkisi önlenmektedir (11). Bununla birlikte liposomların ilaç nakil sistemi olarak insan gözünde uygulanabilmesi için çok yönlü klinik araştırmalara gereksinim vardır.

Hidrofilik kontakt lensler ile topikal antibiyotik uygulanması: Yumuşak kontakt lensler solüsyondaki kimyasal maddeleri absorbe etme ve yavaş yavaş salıverme özelliğine sahiptirler. Yumuşak lenslerin bu özelliklerinden topikal antibiyotik uygulamasında yararlanılır (12).

Kollajen örtüler (Collagen shields): Domuz sklera dokusundan ekstrakte edilerek kontakt lens şekli verilen kollajen örtüler 14.5 mm çapında ve 0.0127 mm ile 0.071 mm arasında değişen kalınlıkta olabilirler. Bunlar 12-72 saatte erirler ve ilaç nakil sistemi olarak kullanıldıklarında ilacın uzun süre korneaya temasını sağlarlar (11). İlaçlar üretim esnasında kollajen matriksi içine konabilir veya kollajen kornea üzerinde iken uygulanabilir. Kollajen çözünürken ilaç da yavaş yavaş gözyaşı film tabakasına salınır. Kollajen kornea üzerinde yüksek konsantrasyonda ilaç bulunmasını sağlamakta, ilacın korneaya penetrasyonunu arttırırken, sık sık ilaç damlatma gereksinimi ortadan kalkmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kollajen uygulanan gruplarda suda eriyen antibiyotiklerin (gentamisin, tobramisin) aköz hümeördeki konsantrasyonlarının sadece topikal tedavi uygulanan gruplara göre daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (9,10). Bu araştırmaların ışığı altında kollajenler suda eriyen antibiyotikler için yeni bir ilaç nakil sistemi oluşturabilir ve sık sık ilaç damlatmaya alternatif olabilirler.

Sürekli irrigasyon: Dilue antibiyotik solüsyonları ile topikal lavaj geçmişte kullanılmıştır. Bu sistem de etkilidir. Ancak kornea epiteline daha toksiktir ve güçlendirilmiş antibiyotikler ile sık uygulamaya göre çok az avantajı vardır (6).

Periokuler injeksiyon şeklinde uygulama:

Periokuler ilaç uygulaması subkonjonktival, anterior subtenon, posterior subtenon ve retrobulber injeksiyon şeklinde olabilir (1). En sık subkonjonktival injeksiyon şeklinde uygulanır.

Subkonjonktival injeksiyon: Subkonjonktival verilen antibiyotikler kornea ve ön kamaraya esas olarak sklera veya limbus içinden diffüzyonla girerler. Ayrıca bir kısmı da konjonktival injeksiyon yerinden geçip transkorneal olarak girer (1,5,6). Subkonjonktival injeksiyon kornea ve ön kamaraya iyi penetre olmayan antibiyotikler kullanılacağı zaman ya da ön segmentin akut infeksiyonlarının acil tedavisinde uygulanabilir. Subkonjonktival injeksiyondan sonra korneadaki antibiyotik düzeyleri 12-24 saat süreyle terapötik seviyelerde kalır (6).

İlaç penetrasyonu injeksiyon yerinde maksimal olduğu için subkonjonktival injeksiyon genellikle tedavi edilecek inflamasyonlu bölgeye yakın olarak yapılmalıdır (6).

Intravitreal injeksiyon: Ekstraokuler yolla verilen ilaçların vitreus içinde zayıf penetrasyonu nedeniyle bakteriyel endoftalmi tedavisinde antimikrobiyal ajanların intravitreal injeksiyon şeklinde verilmesi daha çok taraftar bulmaktadır. Bu şekilde ilaç infeksiyon merkezine ve uygun dozda verilebilir ki bu da genellikle diğer yıllarla elde edilenden çok daha fazladır. Intravitreal injeksiyonun en önemli dezavantajı okuler travmadır (2).

Vitreus içinde ilaçlar genellikle hemen diffüze olur ve daha sonra da iki yoldan biri ile elimine olurlar. Ön yolla (ön segmentten) elimine olan ilaçlar ön kamaraya diffüze olur ve gözü schlem kanalından terkederler. Bu yol aminoglikozidler ve vankomisin eliminasyon yoludur. Dar dışa atım kanallarıyla dolambaçlı ve uzun bir yol olduğu için ön yolla elimine olan ilaçların vitreal yarı-ömrü uzundur. İnflamasyonsuz bir tavşan gözünde 20-30 saattir. Arka veya retinal yolla elimine olan ilaçlar retina kapillerlerinde veya retina pigment epitelinde yerleştiği düşünülen bir mekanizma ile aktif olarak taşınırlar. Klindamisin ve beta-laktam ilaçlar da bu yolla atılırlar. Geniş bir yüzey alanı, kısa mesafeler ve aktif transport mekanizması nedeniyle retinal yolla atılan ilaçların vitreal yarı-ömrü kısadır. Sıklıkla da 3-6 saattir. Sistemik yolla verilen probenesid ile ilacın intravitreal yarı ömrü uzatılabilir (2).

KAYNAKLAR

1. Bartlett JD, Cullen AP: Clinical administration of ocular drugs "JD Bartlett, SD Jaanus (eds): *Clinical Ocular Pharmacology*" kitabında s 365, Butterworth Publ, Boston (1984).
2. Barza M: Antibacterial agents in the treatment of ocular infections, *Infect Dis Clin North Am* 3: 533 (1989).
3. Barza M, Baum J, Szoka F: Pharmacokinetics of subconjunctival liposome-encapsulated gentamicin in normal rabbit eyes, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 486 (1984).
4. Benson H: Permeability of the cornea to topically applied drugs, *Arch Ophthalmol* 91: 313 (1974).
5. Ellis PP: *Ocular Therapeutics and Pharmacology*, 6. baskı, s 13, The Mosby Co, St Louis (1987).
6. Glasser DB, Hyndiuk RA: Antibacterial agents "KF Tabbara, RA Hyndiuk (eds): *Infections of the Eye*" kitabında s 211, Little, Brown Co, Boston (1986).
7. Hegeman SL, Bosin TR, Harrison SD: Fundamental concepts in ocular pharmacology "JD Bartlett, SD Jaanus (eds): *Clinical Ocular Pharmacology*" kitabında s 3, Butterworth Publ, Boston (1984).
8. McClosley RV: Topical antimicrobial agents and antibiotics for the eye, *Med Clin North Am* 72: 717 (1988).
9. Phinney RB, Schwartz SD, Lee AD, Mondino BJ: Collagen shield delivery of gentamycin and vancomycin, *Arch Ophthalmol* 106: 1599 (1988).
10. Sawusch MR, O'Brien TP, Dick JD: Use of collagen shields in treatment of bacterial keratitis, ARVO Abstract, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 (Suppl): 228 (1988).
11. Shofner RS, Kaufman HE, Hill JM: New horizons in ocular drug delivery, *Ophthalmol Clin North Am* 2: 15 (1989).
12. Tutkun İT, Akova YA, Bilgin LK, Manav G, Gücükoğlu A, Eroğlu L: Topikal gentamisin tedavisinde kontakt lens uygulaması, *T Ofi Gaz* 20: 421 (1990).
13. Wallman SR, Hart WM: The cornea "RA Moses, WM Hart (eds): *Adler's Physiology of the Eye*, 8. baskı" kitabında s 49, the Mosby Co, Toronto (1987).