

SUBKONJONKTİVAL, İNTRAVENÖZ VE TOPIKAL YOLLA UYGULANAN SEFTAZİDİM ETKİNLİĞİNİN HAYVAN MODELİNDE İNCELENMESİ*

Feriha ÖZKAN¹, Alper TÜNGER¹, Levent SAĞBAN², M.Ali ÖZİNEL¹, Ayhan TOKBAŞ¹

ÖZET

Her birinde beş tavşan bulunan beş farklı hayvan grubuna değişik yollarla seftazidim verilerek, uygulamadan 90 ve 180 dakika sonra tavşanların her iki göz ön kamara sıvılarındaki antibiyotik düzeyleri biyolojik yöntem ile araştırılmıştır. Birinci gruptaki tavşanlara 100 mg subkonjonktival (SK), ikinci gruptakilere 50 mg/kg intravenöz (İV), üçüncü gruptakilere % 3.3'lük damla ile topikal, dördüncü gruptakilere 50 mg/kg İV + 100 mg SK, beşinci gruptakilere ise 50 mg/kg İV+ % 3.3'lük damla ile topikal yoldan seftazidim uygulanmıştır.

Seftazidimin ön kamarada en erken ve en yüksek düzeylere SK uygulama ile ulaştığı gözlenmiştir; İV veriliste ise konsantrasyonların etkin seviyede olmakla birlikte, SK yolla erişilenlerden daha düşük düzeylerde kaldığı belirlenmiştir. Topikal uygulamada, 90. dakika kontrolünde antibiyotikğin ön kamarada saptanabilecek düzeye erişemediği görülmüş, 180. dakika kontrolünde de etkin konsantrasyondan düşük seviyede kaldığı belirlenmiştir. İV ve SK yol kombine edildiğinde, tek başına SK uygulama ile elde edilen konsantrasyonlar aşılamamış; İV ve topikal yol birlikte kullanıldığında ise beklenen değişiklik olmayıp, yalnız İV uygulama ile elde edilen düzeyler saptanmıştır.

SUMMARY

Comparison of the efficacy of subconjunctival, intravenous and topical administration of ceftazidime in the rabbit model.

Five groups of rabbits, each containing five animals were given ceftazidime by different administration routes. After administration of the drug, humor aqueous samples were aspirated from both eyes at 90th and 180th minutes and ceftazidime levels were determined by bioassay method. The rabbits in the first group received a subconjunctival injection of 100 mg ceftazidime into one eye. The second group of rabbits received 50 mg/kg ceftazidime intravenously. The third group had two drops of ceftazidime solution (3.3 %) instilled into one eye. The fourth group of rabbits received ceftazidime intravenously and also had simultaneous subconjunctival injection in one eye. Ceftazidime was administered to the fifth group by intravenous and topical routes simultaneously. The subconjunctival administration produced the earliest and highest concentrations of ceftazidime in the anterior chamber. Although

* 10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (6-9 Haziran 1995, Antalya).

1- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir.

2- SSK Buca Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Buca, İzmir.

the intravenous administration of ceftazidime produced efficient levels of the drug, these were not as high as the levels reached by subconjunctival route. Ceftazidime concentrations could not reach to the detectable level at the 90th minute by the topical route. At the 180th minute, the anterior chamber ceftazidime concentrations were detectable but lower than the effecient level. When intravenous and subconjunctival routes used together, it did not produce a higher level than the level reached by only subconjunctival route. By using intravenous and subconjunctival routes together, the anterior chamber ceftazidime concentrations were determined as high as the levels reached by intravenous route.

GİRİŞ

Erken dönemde tanı konulup, etkin olarak tedavi edilmediği taktirde hızla irreversible harabiyete neden olan endoftalmit etkenleri arasında *Pseudomonas aeruginosa* ilk sıralarda yer almaktadır (9). Subkonjonktival (SK) ve intravenöz (İV) uygulama ile ön kamaraya yeterli konsantrasyonda geçtiği bilinen seftazidim, özellikle bu bakteriye bağlı göz içi infeksiyonların sağaltımında antipsödomonal etkisi nedeniyle önerilen antibiyotiklerin başında gelmektedir (2, 3, 8).

Sunulan çalışmada hayvan modelinde SK, İV, topikal ve kombine yollarla kontrollü olarak uygulanan seftazidimin, ön kamara sıvısında hangi uygulama şekli ile daha yüksek konsantrasyona ulaştığı karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, beş farklı gruba ayrılarak, ağırlıkları 2.2-3 kg arasında değişen 27 adet tavşan kullanılmış ve hayvanların anestezisi intramuskuler (İM) yolla verilen 6 mg/kg ketamin hidroklorür ile sağlanmıştır.

Birinci gruptaki beş hayvana birer gözlerinden tek doz 100 mg SK injeksiyon ile; ikinci grupta yer alan beş tavşana da 50 mg/kg İV yoldan seftazidim verilerek, uygulamanın 90. ve 180. dakikalarda her iki göz ön kamara sıvısı örneği alınmıştır. Üçüncü gruptaki beş tavşana ise, % 3.3'lük seftazidim solüsyonu birer saat ara ile dört kez göz damlası şeklinde uygulanmış ve son damladan 90 ve 180 dakika sonra her iki gözden humör aköz örnekleri elde edilmiştir. Dördüncü grupta bulunan beş tavşana hem İV yolla 50 mg/kg, hem de SK yolla 100 mg seftazidim verilerek, aynı süre sonunda örnekler alınmıştır. Son grupta yer alan beş hayvana ise % 3.3'lük solüsyon birer saat ara ile dört kez damla şeklinde uygulanmış, bu arada son damla ile birlikte İV olarak da 50 mg/kg seftazidim verilmiştir. Bundan sonra 90. ve 180. dakikada her iki gözden ön kamara sıvıları elde edilmiştir.

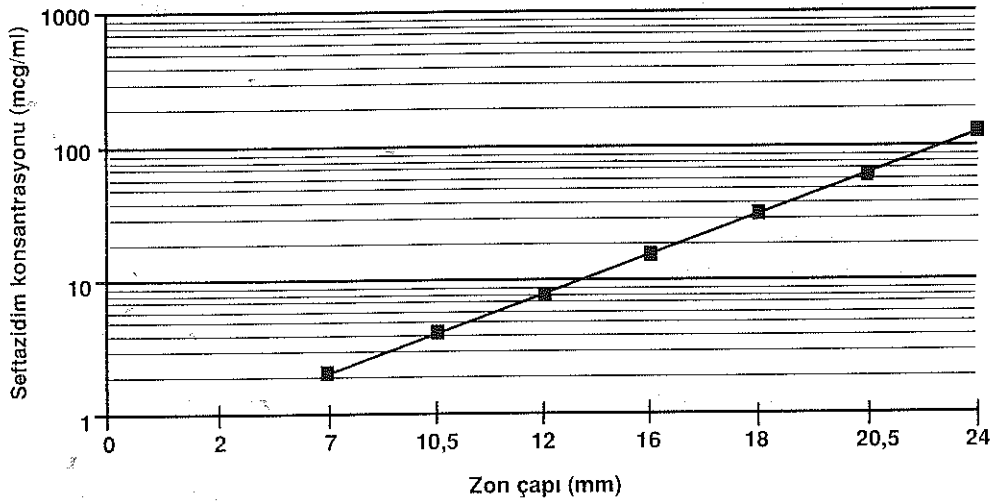
SK ve topikal olarak ilaç verilen grupların kontrolü olarak bir tavşanın tek gözüne SK, diğer gözüne de damlatma yoluyla; İV ilaç grubunun kontrolü olarak da bir tavşana kulak veninden İV yol ile çalışma gruplarıyla eşit hacimde dengeli tuz solüsyonu uygulanmıştır.

Antibiyotik konsantrasyonlarını saptayacak biyolojik yöntemin standartlarının belirlenmesi amacıyla ilk olarak 2 ml beyin kalp infüzyonu içinde *Micrococcus luteus* (ATTC 9341) kökeni, 35°C'de 18 saat inkübe edilmiştir. Otoklavlandıktan sonra 50°C'ye kadar soğutulan 100 ml Mülller Hinton agar (MHA) içine, bu 18 saatlik *M.luteus* kültür süspansiyonu 10^7 koloni oluşturan ünite (CFU)/ml içerecek şekilde eklenmiş ve ardından 90'ar mm'lik Petri kutularına sekizer ml dökülerek dondurulmuştur. Bu arada, seftazidimin 0.03 mcg/ml'den 64 mcg/ml konsantrasyona

kadar 12 seri dilüsyonu hazırlanarak her bir dilüsyondan 20 mikrolitre antibiyotik solüsyonu standart steril boş disklere (Oxoid) emdirilmiştir. Daha önce hazırlanan ve *M.luteus* içeren MHA plaklarına, bu farklı antibiyotik dilüsyonları emdirilmiş diskler her plağa dört disk olacak şekilde yerleştirilmiş ve plaklar 35°C'de 18 saat inkübe edilmiştir. Son olarak disklerin çevresinde oluşan inhibisyon zonlarının çapları ölçülerek logaritmik standart eğri hazırlanmıştır (Şekil).

Çalışma gruplarındaki 25 tavşan ile kontrol grubundaki iki tavşanın 90. ve 180. dakikalarda limbuslarından parasentez yoluyla her iki göz ön kamara sıvıları alınarak, 20'şer mikrolitre steril boş kağıt disklere emdirilmiştir. Bu diskler, standart besiyerleri ile aynı oranda *M.luteus* içeren MHA plaklarına yerleştirilerek inkübe edilmiş ve disklerin çevresindeki inhibisyon zonları kaydedilmiştir. Deneylerde saptanan inhibisyon zon çapları standart eğriye uygulanarak içerdikleri antibiyotik konsantrasyonları belirlenmiştir.

Şekil. Standart eğri



BULGULAR

Her çalışma grubunda yer alan beşer tavşanın 90. ve 180. dakikalarda alınan humör aköz örneklerinin oluşturduğu zon çapları ölçülerek, bu zon çaplarının aritmetik ortalaması hesaplanmış ve her bir grup için tek bir zon çapı değeri elde edilmiştir. Bu değerlerin standart eğriden hesaplanan konsantrasyonları tabloda gösterilmiştir. Kontrol grubundaki iki tavşandan alınan humör aköz örneklerinin emdirildiği disklerin çevresinde ise inhibisyon zonu oluşmamıştır.

Tablo. Çalışmaya alınan tavşanların sağ ve sol göz humör aközlerindeki 90. ve 180. dakikada antibiyotik konsantrasyonları (SK ve damla uygulamalarının tümü hayvanların sağ gözlerine yapılmıştır).

Gruplar*	Sağ göz		Sol göz	
	Zon çapı (mm)/Seftazidim kons. (mcg/ml)		Zon çapı (mm)/Seftazidim kons. (mcg/ml)	
	90. Dakika	180. Dakika	90. Dakika	180. Dakika
1.	18/32	24/126	-	-
2.	13/9.6	21/70	13/9.6	21/70
3.	-	8/3	-	-
4.	18/32	24/126	13/9.6	21/70
5.	13/9.6	21/70	13/9.6	21/70

* Metin içinde belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Bakteriyel endoftalmit etkenleri içinde stafilokoklar, streptokoklar, *P.aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*'ye ait bakteriler ilk sıralarda yer alırlar. Özellikle *P.aeruginosa*'nın etken olduğu infeksiyonlarda 24. saat gibi kısa bir süre içinde irreversibl göz harabiyeti gelişebilir. Bu nedenle tedavide amaç, erken dönemde ve etkin antibiyotiklerle infeksiyon bölgesine ulaşabilmek olmalıdır (2, 3, 11).

Tüm infeksiyonlarda olduğu gibi endoftalmitlerde de kullanılacak antibiyotik ve uygulama yolunun seçimi; etken mikroorganizmaya, infeksiyonun lokalizasyonuna ve ilacın bu bölgede terapötik konsantrasyona ulaşma yeteneğine göre yapılmalıdır (7, 10, 12). Örneğin, Gram pozitif bakterilerin neden olduğu olgularda tek başına vankomisin verilmesi yeterli olabilir. Eğer etken mikroorganizma bilinmiyorsa, sağaltıma Gram negatif bakterilere de etkili bir başka antibiyotiğin eklenmesi gerekir (5). Aminoglikozitler bu amaçla en sık kullanılan ilaçlardır. Ancak, günümüzde önerilen tedavi şemaları retinaya potansiyel toksik etkileri nedeniyle aminoglikozitler yerine üçüncü kuşak sefalosporinleri, özellikle de parenteral, SK ya da intraoküler yolla uygulanabilen seftazidimi ön planda tutmaktadır (1, 4, 9).

Seftazidim, *P.aeruginosa* da dahil olmak üzere birçok Gram negatif mikroorganizmaya etkilidir. *P.aeruginosa* için seftazidimin MIC₅₀ değeri 2 mcg/ml, MIC₉₀ değeri ise <8 mcg/ml olarak belirlenmiştir (6, 13). İnsana İV yolla uygulanan tek doz 2 g seftazidim ile humör aközde 3.4-11 mcg/ml'lik bir konsantrasyon elde edilebilmekte, 125 mg'lık doz SK verildiğinde de 17-310 mcg/ml arasında düzeye ulaşmaktadır (3, 7).

Antimikrobiyallerin oküler farmakokinetiği ile ilgili hayvan deneylerinde, SK uygulama ile göz dokularında enjeksiyon yerine yakın bölgelerde en yüksek düzeylere ulaşıldığı bildirilmektedir (7). Buna uyumlu olarak, sunulan çalışmada da, SK yolla seftazidim verilen tavşan grubunun ön kamara sıvısında 90. ve 180. dakikalarda diğer gruplara göre daha yüksek düzeyler saptanmıştır. SK uygulamada korneal inflamasyon varlığının, humör aközdeki antimikrobiyal düzeyini pek değiştirmediği belirtilmektedir (7).

Sistemik olarak uygulanan antibiyotiklerin göz içi düzeylerini etkileyen faktörler serum serbest ilaç konsantrasyon-zaman eğrisi, kan-göz bariyerini geçebilme

yeteneği, aktif transport sisteminin ilaç üzerindeki etkileri ve oküler inflamasyondur. Sistemik uygulamadan sonra humör aközdeki antimikrobiyal düzeyi humör vitrözden daha yüksektir ve inflamasyon varlığı kandan göze geçen ilaç miktarının artısına yol açar (7). Sunulan alışmada İV yolla seftazidim uygulanan tavşan grubunun 90. ve 180. dakikalarda ön kamara seftazidim düzeyleri *P.aeruginosa* için etkin konsantrasyonda olmakla birlikte, SK yolla erişilen düzeylerden daha düşük saptanmıştır. Ancak, oküler inflamasyon varlığında kan-göz bariyeri yapısı bozulacağından, seftazidim konsantrasyonunun bundan daha yüksek düzeylerde olacağı açıktır (2, 14).

Topikal uygulama ilacın başlıca konjonktiva ve kornea gibi anterior oküler yapılara geçmesini sağlar, humör aköze de bir miktar penetrasyon mümkündür. Ancak, topikal uygulamadan sonra humör vitröze geçiş minimaldir. Bu da intraoküler infeksiyonlarda topikal uygulamayı kısıtlamaktadır. Sunulan çalışmada topikal seftazidim uygulanan tavşan grubunun 90. dakika ölçümlerinde, solüsyonun damlatıldığı göz ön kamara sıvısında antibiyotik saptanmamış, 180. dakikada ölçülen düzey ise seftazidimin *P.aeruginosa* için MIC₉₀ değerinin altında kalmıştır. Aynı tavşanların topikal uygulama yapılmayan gözlerinin ön kamara sıvılarında bu süre sonunda bile antibiyotik saptanamamıştır.

Hayvanların bir gözüne SK seftazidim verilip, aynı zamanda sistemik İV uygulama yapılan tavşan grubunda, SK enjeksiyon yapılan gözün ön kamara sıvısındaki seftazidim düzeyi hem 90. hem de 180. dakikalarda ilaç verilmeyen gözden yüksek saptanmıştır. Ancak, bu grupta tek başına SK uygulama ile elde edilen humör aköz düzeyleri aşılamamıştır. İV ve topikal yolun birlikte uygulandığı tavşanlarda, solüsyon damlatılan göz ile diğerisi arasında seftazidim konsantrasyonu farkı saptanmamış, 90. ve 180. dakikalarda ön kamara sıvılarında ancak tek başına İV uygulamayla elde edilen düzeye erişilmiştir. Bu bulgularla, Gram negatif bakterilerle oluşan endoftalmitleerde eğer seçilecek antibiyotik seftazidim ise, uygulamanın ya SK ya da İV olması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Aaberg T M, Flynn H W, Murray T G: Intraocular ceftazidime as an alternative to the aminoglycosides in the treatment of endophthalmitis, *Arch Ophthalmol* 112: 18 (1994).
- 2- Axelrod J L, Kochman R S, Horowitz M A: Ceftazidime concentrations in human aqueous humor, *Arch Ophthalmol* 102: 923 (1984).
- 3- Clements D B, Taylor V: A study of aqueous and serum levels of ceftazidime following subconjunctival administration, *Br J Ophthalmol* 71: 434 (1987).
- 4- Doft B H, Barza M: Ceftazidime or amikacin: choice of intravitreal antimicrobials in the treatment of postoperative endophthalmitis, *Arch Ophthalmol* 112: 17 (1994).
- 5- Donahue S P, Kowalski R P, Eller A W, De Varo J M, Jewart B H: Empiric treatment of endophthalmitis. Are aminoglycosides necessary? *Arch Ophthalmol* 112: 45 (1994).
- 6- Karchmer A W: Cephalosporins, "Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4.baskı" kitabında s.247, Churchill Livingstone Inc, New York (1995).
- 7- Lesar T S, Fiscella R G: Antimicrobial drug delivery to the eye, *Drug Intel Clin Pharm* 19: 642 (1985).
- 8- Meredith TA: Antimicrobial pharmacokinetics in endophthalmitis treatment: studies of ceftazidime, *Trans Am Ophthalmol Soc* 91: 653 (1993).

- 9- O'brien TP, Green W R: Endophthalmitis, "Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4.baskı" kitabında s.1120, Churchill Livingstone Inc, New York (1995).
- 10- Orr WM, Jackson WB, Colden K: Intraocular penetration of netilmicin, *Can J Ophthalmol* 20:171 (1985).
- 11- Pollack M: Pseudomonas aeruginosa, "Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4.baskı" kitabında s.1980, Churchill Livingstone Inc, New York (1995).
- 12- Sloane H, Peymen GA, Raichand M, West S: Netilmicin: new aminoglycoside effective against bacterial endophthalmitis, *Can J Ophthalmol* 16: 22 (1981).
- 13- Yao J, Moellering R C: Antibacterial Agents, "Ballows A, Hausler W J, Hermann K L, Isenberg H D, Shadomy H J (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 5. baskı" kitabında s.1065, Amer Soc Microbiol, Washington (1991).
- 14- Walstad R A, Blika S, Nielsen E: The penetration of ceftazidime into the inflamed rabbit eye, *Scand J Infect Dis* 19: 131 (1987).