

ANTİBİYOTİKLERİN KULAK BOĞAZ BURUN DOKULARINDAKİ FARMAKOKİNETİĞİ

Halil SAĞDUYU

Pharmacokinetics of antibiotics in ear-throat-nose tissues.

Droğun etkilemesini istediğimiz organ eğer vücudun yüzeyinde ise, ya da enjektör iğne-
siyle erişilebilecek derinlikteyse drog yerel (lokal) olarak uygulanır. Yüzeydeki uygulamaya
topikal de denir. Yerel uygulamaları şu şekilde özetleyebiliriz (5):

1. Deri üzerine uygulama (epidermal): Bu yolla merhemler, kremler, losyonlar, patlar,
pudralar, solüsyonlar, suspansiyonlar ve mikstürler uygulanabilir.
2. Buruna uygulama (intranazal): Bu yolla burun damlaları (nazal solüsyon) ve burun
spreyleri (nazal spray) uygulanabilir.
3. Ağız içine uygulama (bukkal): Bu yolla pastil ve solüsyonlar uygulanabilirler.
4. Dış kulak yoluna uygulama: Bu yolla kulak damlaları (otik solüsyon ve suspansiyon-
lar) uygulanabilir.

Konjunktiva kesesine, vajinaya, rektuma ve kolon içine de çeşitli droglar yerel olarak
uygulanabilirler.

Eğer hasta bölgeye doğrudan değil de sistemik yolla ulaşımak istenirse ya da yerel etki-
li olunamıyorsa, sistemik etkili droglar sistemik enteral ya da parenteral uygulanırlar.

Drog yerel uygulanıyorsa, uygulama yerinde yüksek yoğunlukta ve uzun süre kalabilme-
si için emilmemesi gerekir. Deri, işte bu emilim için uygun ve heterojen bir bariyerdir. Deri-
de emilim için stratum korneum, epidermis ve dermis gibi üç engel vardır. Stratum korneum
kalın, keratinize ve en dıştaki tabakadır. Bölgesel drog geçirgenliği farklılığı bu tabakanın ya-
pı ve kalınlığına bağlıdır.

Drog için hedef alanlar, deri yüzeyi, stratum korneum, yaşayan epidermis, dermis ve tır-
nak, yağ ve tır bezleri, kıl follikülleri gibi bunun ekleridir.

Deri, sıvı ve liposolubl olmayan maddeleri geçirmez. Liposolubl olanlar deriden emilir
ama bu emilim mukozadaki emilime oranla yavaştır. Ağız, boğaz ve burun mukozalarından
emilim daha kolaydır (5).

Ağız ve burun boşluklarına drog uygulandığında damar endotelyumundan önce müköz
ve seröz membranın epitelyumu aşılır; aynı sindirim kanalının diğer yerlerinde olduğu gibi.

Derinin mukozalara oranla emilim yeteneğini azaltan esas tabakası stratum korneum-
dur. Deride sıyrık, yanık, yara gibi nedenler sonucu bu tabaka veya onunla birlikte epidermis
de kalkmışsa emilim çok artar, öyle ki, mukozalara eş bir emilim görülür. Deriden emilimi
arttıran bir etken de lipid/su partiyon katsayısının yüksekliği ve molekülünün ufaklığıdır ve
bu droğa özgü bir etkidir. Derinin temizlenmesi, droğun yağlı merhem sıvağlarında çözün-
müş olması, sıvağın tipi ve friksiyon yapılması da emilimi artırır (5).

Çeşitli antiseptik ve antibakteriyel droglar, antiinflamatuvarlar deriye uygulananların ba-
şında gelen droglardır. Transdermal uygulamayı epidermalle karıştırmamalıdır.

Sırası gelmişken belirtelim; topikal droglar yerel etki amacıyla hazırlanırken bu aktif
droğa ek olarak, buffer'lar, prezervatifler, kosolventler, emülsiyeciler, viskoziteyi arttırıcı-
lar, antioksidanlar, nüfuzu arttırıcılar, kaydırıcılardan yararlanılır. Ayrıca solvent olarak ya da
soğutucu olarak etanol da katılabilir. Sulu emülsiyonlar, süspansiyonlar, düşük viskoziteli eri-
yikler, emülsiyonlar, gliserol deriyi nemlendirmek ve droğun yapışmasını arttırmak için sol-
vent olabilirler. Gene yerel kullanımlı, merhem, krem, jel ve pasta gibi droglar vardır. Mer-
hemler greslidir ve genellikle susuzdur ve çözülmemiştir. Örtücü özellikli parafin, su emici la-
nolini biliyoruz. Kremler "water-in oil" emülsiyonlardır (2).

Bölgelere göre derinin geçirgenliğinin değişmesinde stratum korneumun kalınlığı, kıl ve

folliküllerine açılan yağ bezlerinin sıklığı ve diğer bazı faktörler rol oynar. Stratum korneum 10-20 kat halinde üst üste dizilmiş, keratinize olmuş ve birbirine "desmoz" denilen özel liflerle sıkıca bağlanmış ölü hücre kalıntılarıdır. Keratin, lifler halinde organize olmuş bir proteindir. Hücre kalıntıları disülfür bağlarından zengin keratohyalinden oluşan bir matriks içinde yer alırlar. Hücrelerin membran lipidleri ve hücrelerarası mesafede oluşan lipid lamelleri nedeniyle stratum korneum lipidden de zengindir ve bu nedenle hidrofilik maddelerin ve suyun diffüzyonunu engeller. Hücreler içinde canlı durumdaki epidermis döneminden artakalan suda çözünen maddeler de bulunduğu için suyla uzun etkilenme, sabunla yıkama ve oklusif pansuman yapılması gibi hallerde stratum korneum su alarak şişer ve hidrofilik maddelere karşı geçirgenliği artar. Bu durumda hidrofilik drogların deriden emilimi kolaylaşır (5).

Topikal antimikrobialler solüsyon ya da merhemler biçiminde pazarlanmaktadır (Tablo 1) (6).

Tablo 1. Topikal antimikrobiyaller.

<u>Solüsyonlarda bulunanlar</u>	<u>Merhemlerde bulunanlar</u>
Tetrasiklin	Tetrasiklin
Kloramfenikol	Klortetrasiklin
Gentamisin	Kloramfenikol
Tobramisin	Kloramfenikol, Polimiksin
Polimiksin	Eritromisin
Polimiksin, Neomisin, Gramisidin	Gentamisin
Polimiksin, Neomisin, Basitrasin	Tobramisin
Sülfisoksazol	Basitrasin
Sülfasetamid	Polimiksin, Neomisin
	Polimiksin, Oksitetrasiklin
	Polimiksin, Basitrasin
	Polimiksin, Basitrasin, Neomisin

Derideki patolojik olay epidermin derin katmanlarında, dermiste ya da deri altındaysa drog önce de değindiğimiz gibi oral ya da paranteral sistemik olarak uygulanır.

Kulağa drog uygulama: Kulağın, drog farmakokinetiğini de yakından ilgilendiren dış, orta ve iç kulak olmak üzere anatomik üç bölümü var bildiği gibi. Yerel etki amacıyla dış kulağa doğrudan drog uygulanabilir. Bunlar, antimikrobiyaller, antiinflamatuvar ve anesteziplerdir. Orta ve iç kulağa drog sistemik yolla ulaşır. Otik preparatlar gliserol, propilen glkol gibi suda eriyen ve kulakta "cerumen"le iyi karışan, bakteri gelişmesini önleyen taşıyıcılarda hazırlanır. Buna bir surfektan katılması "sebaceous" ve "cerumen" bezlerin yağlı salgularıyla karışmasında yardımcı olur. Otik solüsyon, süspansiyon ve merhemlerinin uygulanmadan önce doğrudan ısıtılarak ya da kaynar suda değil de elde ılındırılması salgularla karışmasını kolaylaştırır, hastayı rahatlatır. Solüsyonların süspansiyonlara yağ tutulma nedeni süspansiyonların kulak "cerumen"i ile kompakt bir duruma geçebilmesidir (2).

Kulak kanalına drog uygulamanın en doğru yolu doğrudan, yerel olanıdır. Çünkü, kanal yüzeyini kaplayan "cerumen" tabakası bu iş için çok elverişlidir. Bu bölge pek çok droğu ve kimyasal maddeyi tolere etme yeteneğindedir. Timpanik zarın bütünlüğünü koruma görevi de vardır.

Dış kulak temelde bir deri uzantısıdır ve bu yüzden kulakta drog emilimini etkileyenler perkutan drog emilimini etkileyenlere eşitir, tabii timpanik zar bütünsel. Zar delikse drog emilimi mukoza membranından olana benzer.

Orta kulağa uygulanan ya da timpanik zarı deliklerde dış kulaktan buraya geçebilen pek çok droğun, bu arada antimikrobiyalardan aminoglikozidler, kloramfenikol, polimiksin, eritromisin ve tetrasiklinlerin topikal ototoksik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle otik topikal tedavi kulak cerrahisinde ve delik timpanik zarlarda dikkatli yapılmalıdır.

Sistemik ya da topikal uygulama sonucu ototoksite gösteren antimikrobiyaller dönü-

şümlü ya da dönüşümsüz, koklear ya da vestibüler çeşitli düzeylerde zarara yol açabilirler (Tablo 2) (2).

Tablo 2. Ototoksik antimikrobiyaller.

Aminoglikozidler	Kapreomisin	Minosiklin
Antimalarikler	Klindamisin	Paromomisin
Ampisilin	Kloramfenikol	Polimiksin B
Doksisiklin	Kolistin	Rifampin
Eritromisin	Ko-trimoksazol	Sulfonamid
Furazolidon	Metronidazol	Tiabendazol
		Vankomisin

Ototoksisite konusuna ayrıntılı girmek konumuz dışı, ama birkaç saplama yapmaktan geri duramıyoruz. Böylesine drogların serum terapötik düzeyleri ve toksik düzeyleri iyi bilinmeli. Ek risk faktörleri, drog dozajını etkileyen böbrek, karaciğer, kalp hastalıkları, drogların plazma proteinlerine bağlanma oranları, bu bağlanmayı etkileyen etkenleri iyi bilmek gerekir (2).

Drog farmakokinetiğinde emilim çok önemlidir. Farmakodinamide de metabolizma önem taşır. Drog emilim ve dağılımı bireylerarası önemli farklılıklar gösterebilir. Aynı doz herkeste aynı kan düzeyini vermez. Örneğin, klinik kullanımda pek çok drog için istenen etki birkaç şiddetli toksik etkinin görüldüğü kan yoğunluğunda elde edilir, bu önemli bir noktadır (7).

Emilim hızını etkileyenler arasında drogla ilgili olanlar önemli bir yer tutar. Bunlar, droğun fizikokimyasal özellikleri, droğun farmasötik şeklinin fiziksel özelliği, yoğunluk ve farmakolojik özellikler gibi etkenlerdir.

Drogların pek çoğu pasif diffüzyonla membrandan geçer ve burada önemli olan molekül iriliğidir. İri moleküllü olan geç emilir. Bir diğer önemli etken yağda çözünürlük, başka bir deyişle lipofiliktir. Yağda çözünme ölçütü lipid/su partiyon katsayısıdır, bu büyükse emilim çok olur. İyonize olan drog lipidde pek çözünmez ve iyi emilmez. Droğun çoğu iyonize olmuşsa geçiş hızı azalır. Drogların çoğu zayıf organik asid ya da baz niteliğindedir. Asidlere penisilinleri, sefalosporinleri, sulfonamidleri, bazlara eritromisin ve aminoglikozidleri, amfoterlere de tetrasiklini, ampisilini ve paraaminosalisilik asidi örnek verebiliriz (1,3,4,5).

Droğun artan yoğunluğuna koşut emilimi de artar. Vazokonstriktör özellik içeriyorsa emilim azalır, vazodilatatör özellikteyse emilim artar.

Antimikrobiyallerin orta kulak sıvısına diffüzyonları tedavide önemlidir. Örneğin penisilin G ve penisilin V orta kulak sıvısında serum yoğunluğunun % 13-20'sini sağlar ve bu *S. pneumoniae* ve *S. pyogenes* için yeterli olabilirken *H. influenzae* ve *Branhamella* gibi etkenler için yetersiz kalmaktadır. Gene örneğin ampisilin serum düzeyinin % 50'sini, amoksisilin daha da fazlasını sağlar orta kulak sıvısında. Öte yandan eritromisin, sefalekssin ve sefradinin gene *H. influenzae* için orta kulak sıvısında düzeyinin yetersiz olduğu saptanmıştır. Ko-trimoksazol ise yeterli terapötik düzeye erişebilmektedir (3,4). Kulakla ilgili infeksiyonlarda hangi antimikrobiyallerin seçilebileceğine ışık tutacak bu bilgileri edinmiş olmalıdır hekim. Öncelikle ve daha sonra kullanabileceklerini bilmelidir.

Akut, nükseden orta kulak iltihabı, enfuzyonlu orta kulak iltihabı, kronik süpresif orta kulak iltihabı, eksternal ya da malin eksternal otid, dış kulak yolu fronküllü sellülit, diyabetli akut malin orta kulak iltihabı, akut ve kronik mastoidit, epiglottit hep antimikrobial seçimi gerektirecek infeksiyonlardır (3,5).

Ağız içine ve dil altına drog uygulama: Ağız içi ve dil altı yerel ya da sistemik drog uygulamasına elverişlidir. Tükürüğün droğu eritici özelliği vardır. Ağız boşluğu çepi ve dilden elverişli emilim olur. Ağız ve boğaz mukozasının kimi yüzeyel iltihaplarında ve diğer lezyonlarında droglar pastil, gargara, ağız suyu ya da atuşman biçimlerinde yerel uygulanabilir. Buna ağız içi (bukkal) uygulama denir. Tonsillit, dış apsisi ve retrofaringeal abse gibi derin ya-

pıların infeksiyonlarında bu tür uygulama yararsızdır (2,5).

Bukkal tabletler genelde serttir ve yavaş yavaş erirler. Ya doğrudan istenen alanı etkiler, ya da yavaş yavaş emilerek sistemik etkili olurlar. Bunlar dil altında eritmek içindir; çiğ-nemek, yutmak için değildir. Bukkal tabletlerin erimesini sıcak sıvılar kolaylaştırırlar.

Sublingual tabletler tez emilim ve tez etki elde etmek için dilaltına konurlar. Bunlar yüksek hepatik "first-pass"ları olan, biyoyararlılıkları fakir droglardır (2).

Çiğnenebilen tabletler yutma güçlüğü olanlar için elverişlidir. Ağzıda hoş tad ve soğukluk vermek için mannitolün taşıyıcı olarak sıklıkla bu droglarda kullanıldığı olur. Çiğnenebilen tabletler genellikle parçalayıcı taşımaz, bu nedenle optimal drog yararlanımı elde etmek için yutmadan çiğnenmesi gerekir. Oysa efervesanlar sodyum bikarbonat ya da tartarik asid gibi parçalayıcı içerirler (2).

Gonokoksik, eksudatif, membranöz farenjit, difteri, akut epiglottid, psödokrup, orofasiyal odontojenik infeksiyonlar, larenjit, ağız sellüiti, tonsillit hep bukkal yerel ya da oral-parentral antimikrobiyal uygulamayı gerektirecek infeksiyonlardır (1,3,4,5).

Buruna drog uygulama (intranazal uygulama): Bazı burun mukozası hastalıklarında antibakteriyel, vazokonstriktör veya lokal anestetik burun solüsyonları burun mukozasına uygulanır. Pomadlar ve yağlı solüsyonlar intranazal uygulanmamalıdır. Bunlar çeşitli diğer sakıncalardan başka alt solunum yollarına aspire edilerek lipid pnömonisine neden olabilirler (5).

Buruna drog, usulüne uygun uygulanmalıdır. Uygulamadan sonra birkaç dakika yatmalıdır hasta. Oksitosin, vazopresin ve türevleriyle gonadotropin rilizing hormon (GnRH) analoglarının solüsyonları sistemik etki için burun mukozasına püskürtülerek (spreylerle) uygulanabilir ve buradan emilmeleri sağlanabilir. Toz halindeki drogları da burun boşluğuna infüzyon yoluyla uygulayıp emilmelerini sağlamak mümkündür. Kokain de burundan emilen bir drogdur (5). Antimikrobiallerin çoğu diffüzyonla sinüslere geçer ama önemli olan etkin sinüs sıvısı düzeyi tutturup tutturamamalarıdır. Penisilin V ve eritromisinle olduğu gibi düşük dozlar *H. influenzae* etkenine etkide yetersiz kalabilir. Gene, amoksisilin, bekampisilin ve ko-trimoksazol yeterli sinüs yoğunluğu sağlayamaz. Sefaktor dışında oral sefalosporinler için de aynı şey sözkonusudur (3,4).

KAYNAKLAR

1. Clark W G, Bratner D C, Johnson A R (eds): *Goth's Medical Pharmacology*, 12th ed, C V Mosby Co, St Louis (1988).
2. DiPiro J T, Talbert R L, Hayes P G, Yee G C, Posey L M (eds): *Pharmacotherapy. A pathophysiologic Approach*, Elsevier Sci Publ, New York (1989).
3. Gilman A G, Goodman L S, Rall T W, Murad F (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed, MacMillan Publ Co, New York (1985).
4. Katzung B G (ed): *Basic and Clinical Pharmacology*, 4th ed, Lange Book, East Norwalk (1989).
5. Kayaalp S O: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 1. Cilt, Feryal Matbaacılık, Ankara (1989).
6. McCloskey R V: Topical antimicrobial agents and antibiotics for the eye, *Med Clin North Am* 72: 717 (1988).
7. Paparella MM, Shumrich DA, Gluckman JL, Meyerhof WL (eds): *Otolaryngology. Basic Science*, W B Saunders Co, Philadelphia (1991).