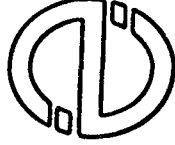


T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI



FARKLI YÖNTEMLER İLE UYGULANAN
TOBRAMİSİN SÜLFAT'IN TAVŞAN KORNEA,
HÜMÖR AKÖZ ve VİTREUS DEĞERLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hikmet BAŞMAK

ESKİŞEHİR - 1991

İÇİNDEKİLER

Giriş	1
Genel Bilgiler	3
Gereç ve Yöntem	24
Bulgular.....	31
Tartışma.....	40
Sonuç	55
Özet	57
Kaynaklar	59

GİRİŞ

Göz enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotikler, sistemik, topikal damla, perioküler veya intraoküler enjeksiyon olarak uygulanırlar. Sistemik kullanım, kan göz bariyeri nedeniyle genellikle etkisizdir ve bu nedenle tercih edilmemektedir^{1,2,3}. Topikal damlalar ise yüzeysel göz enfeksiyonlarının tedavisinde yeterlidir, ancak derin bakteriyel keratitlerde ve endoftalmilerde bu uygulama ile göz içinde istenilen düzeyde antibiyotik konsantrasyonu elde edilememektedir^{4,5,6,7}. Özellikle yumuşak kontakt lenslerin yaygın kullanımı ile görülme oranı sürekli artan derin bakteriyel keratitlerin tedavisinde, fortifiye antibiyotikli damlalar ve subkonjonktival enjeksiyonlar kullanılmaktadır^{8,9,10}. Ancak bu yöntemlerden sık topikal damlalar, ilave hemşire bakımı gerektirmekte ve enfeksiyon bölgesinde yeterli bakterisidal konsantrasyona ulaşmak için belli bir zaman dilimine ihtiyaç göstermektedir^{6,9,11}. Diğer uygulama şekillerinden subkonjonktival enjeksiyon, ağırlı olması nedeniyle tercih edilmeyebilir. Ayrıca topikal damlalar ile subkonjonktival antibiyotik uygulaması arasında göze penetrasyon açısından fark bulunmadığı, hatta subkonjonktival uygulamanın etkisiz olduğu şeklinde görüşler de bildirilmiştir^{6,9,11,12}.

Antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lensler ile kornea ve hümör aköz de yüksek konsantrasyonda ilaç elde edildiği gösterilmiştir^{13,14,15}. Bu uygulamanın topikal uygulanan damla sayısını azaltarak hasta ve hekim açısından rahatlık sağlayacağı belirtilmektedir.

İyontoferez yöntemi ise elektrik alanları yardımı ile polarize durumdaki ilaçların semipermeabil bir membrandan geçirilmesidir¹⁶. Birçok tıp alanında yaygın olarak kullanılan bu yöntem için göz çok uygun bir organdır^{17,18,19}. Kornea

avasküler olması nedeni ile iyonların kan dolaşımına geçmesini önlerken, hümör aköz ve vitreus son derece iyi bir elektrik iletkenliğine sahiptir¹⁶. Bu yöntem ile antifungal, antiinflamatuar ve antimetabolitlerin göze geçişi artırılabilmekte, bakteriyel endoftalmi ve derin keratit olgularında dokuda ve göz içinde yüksek konsantrasyonda antibiyotik elde edilebilmektedir^{5,11,12,20}. Kornea üzerinden yapılan iyontofrez ile ön segmentte, sklera üzerinden yapılan iyontofrez ile arka segmentte istenilen düzeyde antibiyotik sağlanabilmektedir²¹.

Çalışmada göz içine penetrasyonunu araştırdığımız tobramisin, gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda ve özellikle pseudomonas enfeksiyonlarında etkili bir antibiyotiktir. İlave olarak bazı stafilokok suşlarına ve diğer gram pozitif koklara karşı da etkilidir. Tobramisin sülfat geniş spektrumu ve özellikle pseudomonas aeruginesoya karşı etkisinden dolayı, oftalmolojide yaygın olarak kullanılmaktadır^{2,4}.

Bu çalışmada, albino tavşan gözü modelinde transkorneal iyontofrez, transskleral iyontofrez, antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lens, subkonjonktival enjeksiyon ve topikal fortifiye damla şeklinde uygulanan tobramisin'in tavşan kornea, hümör aköz ve vitreus örneklerindeki düzeyleri RIA yöntemi ile saptanarak, uygulamalar arasında fark olup olmadığı ortaya konulmaya çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Pek çok ilaç çeşidi gözün farklı ortamlarında etkili ilaç konsantrasyonu oluşturabilmek amacıyla çeşitli metodlarla kullanılır. Burada asıl amaç kullanılan ilacın etki etmesini istediğimiz yerde terapötik doza ulaşırken yan etkilerinin de minimal tutulmasıdır. Verilen bir ilacın biyolojik aktivitesi ve terapötik etkisi ilacın aktivitesine, dağılımına, göz dokuları ile temas süresine ve gözdeki etki yerine göre değişir. Bu arada kullanılan ilacın hastalığa karşı etkisi de önemlidir. Eğer bir ilaç etki noktasına ulaşamaz ve tedavi süresince yeterli konsantrasyon oluşturamazsa, başarısından veya etkinliğinden söz edilemez. Bir ilacın absorpsiyonu konusunda çalışırken üç değişken göz önünde bulundurulmalıdır.²²

A - İlacın membranlardan geçebilme yeteneği

B - İlacın formülasyonu ve konsantrasyonu

C - İlacın veriliş yolları

A - İLACIN MEMBRANLARDAN GEÇİŞİ:

Konjonktivit ve yüzeysel bakteriyel keratitlerin tedavisindeki topikal damlalar ile endoftalmilerin tedavisindeki intravitreal uygulama dışında ilaçların veriliş yolu ne olursa olsun etki sahasına gelebilmesi için bir veya daha fazla semipermeabil membrandan geçmesi gereklidir. Sistemik kullanımda, ilacın kan dolaşımına geçmesi, daha sonra tekrar kan damarlarından dışarı çıkarak kan-göz bariyerini aşması

gereklidir. Kan göz bariyeri, arka kutupda retina kapillerleri, bruch membranı ve pigment epitelinden oluşan kan retina bariyeri, ön kutupda ise iris damarları ve silier epitel tarafından oluşturulan kan aköz bariyerinden ibarettir²³. Topikal ve perioküler kullanımda ise ilaçların korneayı ve sklerayı geçmesi gereklidir. Genel olarak ilaçların dokuya penetrasyonu, pasif difüzyon, aktif transport, kolaylaştırılmış difüzyon, veya pinositoz yolları ile gerçekleşir²⁴.

1. Pasif difüzyon: Bu olayda ilaç, membrandan fizik kurallarına uygun olarak Fick' in difüzyon kanununa göre geçer. Geçişin yön ve hızını saptayan faktör membranın ayırdığı iki ortamdaki konsantrasyon farkıdır. Geçiş, ilacın yüksek konsantrasyonda olduğu taraftan düşük konsantrasyonda olduğu tarafa doğru ve konsantrasyon farkı ile orantılı bir hızda olur. İlaçların absorpsiyonunda kullandıkları en önemli mekanizma pasif difüzyondur. Bu yol için ilacın lipit solubilitesi ve dissosiyasyon sabiti önemlidir²².

a. Lipit solubilitesi: İlaçların biyolojik membranlardan geçebilmeleri için lipid de çözünebilir olmaları gereklidir. Bu sayede kornea epitelinden veya herhangi bir semipermeabil membrandan penetrasyonu mümkün olabilir. Bu nedenle suda çözünen maddelerin biyolojik membranlardan geçmeleri daha zordur²⁴.

b. Dissosiyasyon sabiti veya pKa değeri: İlaçların çoğu zayıf asit veya zayıf bazdır ve solusyon içinde iyonize veya non iyonize formdadır. Zayıf bir asit bu durumda düşük pH' da non iyonize, yüksek pH' da iyonize formda bulunacaktır. Bunun tersi zayıf bazlar için de geçerlidir. Böylece ilacın pH' sı absorpsiyon sırasında önem kazanmaktadır. Zayıf asitlerin iyi absorpsiyonu için asidik ortam, zayıf bazların

absorpsiyonu içinse bazık ortam gerekir^{23,24,25}.

2. Aktif transport: İlaç moleküllerinin bir konsantrasyon engeline veya elektro kimyasal bir engele karşı membrandan geçişinde söz konusudur. İlaç molekülü membranın bir yüzünde taşıyıcı adı verilen doğal bir moleküle bağlanır ve membranın diğer tarafına geçtiklerinde maddeyi serbest bırakır. Taşıyıcılar genellikle spesifiktirler ve bu işlem konsantrasyon gradientine karşı başarılabilir, ancak enerji gerektirir. Genelde ilaçlar bu yolla taşınmazlar. Ortamda birden fazla taşınan madde varsa ilaçlar birbirlerini kompetisyon yolu ile inhibe ederler²⁴.

3. Kolaylaştırılmış difüzyon: Basit difüzyonda olduğu gibi ilaç molekülleri yüksek konsantrasyonda oldukları taraftan düşük konsantrasyonda oldukları yöne doğru geçerler. Fakat membrandan geçiş aktif transportta olduğu gibi bir taşıyıcı aracılığı ile olur. Taşıyıcıların doygunluğu ve metabolik inhibitörler kolaylaştırılmış difüzyonu bloke ederler²⁴.

4. Pinositoz: Yukarıdaki mekanizmalar gibi fizikokimyasal bir olay değil mekanik bir olaydır. Yüksek molekül ağırlığına sahip maddeler veya kolloid tanecikler hücre membranından çıkan uzantılar ile tamamen sarılıp sitoplazma içine alınırlar ve bu şekilde hücre membranını aşabilirler. İlaçlar bir membrandan geçerken genellikle bu yolu kullanmazlar²⁴.

B. İLAÇLARIN FORMÜLÜ VE HAZIRLANMASI:

Maksimum absorpsiyon ve etkinliğin sağlanması açısından önemlidir. Sistemik olarak kullanılan ilaçlarda stabilitenin sağlanması ve emilimin maksimum olması amacı ile bir takım tampon maddeler kullanılır. Benzer olarak bir göz damlası

hazırlanırken benzalkonyum klorid ve thiomersal gibi maddeler preservatif olarak, polivinilalkol, hidroksipropil metilselüloz, sodyum EDTA gibi bir takım tampon maddeler ise pH' ı ve osmolariteyi ayarlamak için kullanılırlar. Bu maddelerin amacı damlanın homojenitesini ve viskozitesini arttırmak, yüzey gerilimini düşürmektir. Bir göz damlası hazırlanırken beş faktör göz önünde bulundurulur²².

1. İzotonisite: Günümüzde göz damlalarının göz yaşı ile izotonik olmasına çok önem verilmemektedir. Geçmişte göz damlalarının sodyum klor ekivalanı olarak ozmolariteleri hesaplanır, çeşitli tuzlar ve solusyonlar ilave edilerek göz yaşı ile aynı değer olan % 0.9 NaCl ekivalanına getirilmeye çalışılırdı. Bu şekilde gözü iritasyonu azaltılarak, refleks salgılanan aşırı göz yaşı ile ilacın yıkanarak etkisiz kalması önlenmek istenirdi. Göz normalde % 0.7 - % 2 NaCl ekivalanını iritasyon olmadan tolere edebilmektedir²².

2. Vizkosite: Hidroksipropil metilselüloz, hipermelloz, ve polivinilalkol gibi viskoelastik ajanlar oftalmik solusyonlarla sıklıkla formüle edilirler. Bu şekilde ilaç konulurken hasta rahatsızlık hissetmez ve ilacın kornea ile temas süresi uzatılarak absorpsiyonu artırılmış olur²⁵.

3. pH: Oftalmik solusyonların pH' sının ayarlanması çok gerekli görülmemektedir. Çünkü gözyaşı tarafından ilacın pH' sı kolaylıkla dengelenebilir. Ancak Pilocarpin veya adrenalin gibi nötral pH' da Stabil olmayan ilaçların stabilitesini sağlamak ve damlanın göze konulması sırasında iritasyonu azaltmak için tamponlama gerekebilir²².

4. Stabilite: Bir ilacın stabilitesi, formulasyon pH' sı, pKa değeri ve

sıcaklık gibi pekçok faktöre bağlıdır.

a). **pH:** Bir ilaç disosiyasyon yani iyonize formda daha stabildir. Örneğin Pilocarpin ve sefalosporin gibi alkaloidler, pH 5-7 arasında tutulursa daha stabildirler²².

b). **Disosiyasyon sabiti (pKa):** Bir solusyon içinde ilacın % 50'sinin iyonize durumda bulunduğu pH değeridir. Zayıf asit bir ilaç yüksek pH'da, zayıf baz bir ilaç da düşük pH'da stabildir^{22,24}.

c). **Sıcaklık:** Yüksek sıcaklıkta ilacın bozulması çok daha çabuk olmaktadır. Bu yüzden sterilizasyonu sırasında otoklav edilirken ilacın bozulmamasına dikkat edilmelidir²².

5. **Konsantrasyon:** Bir ilacın konsantrasyonu ne kadar artarsa, penetrasyonu o kadar fazla olur. Ancak burada bir nokta vardır: göze damla olarak verilen total ilaç konsantrasyonu artımı ile korneayı geçen ilaç oranı çok az artar ve göze penetre olan ilaç yüzdesi azalır. Küçük damla miktarlarının kullanılması göze penetre olan ilaç yüzdesini artırır. Büyük volümlü damlalar kullanıldığında veya birden fazla damla konulduğunda aşırı gelen volüm, gözyaşı kanallarıyla atılarak penetre olan ilaç yüzdesini azaltır²⁶.

C. İLAÇLARIN VERİLİŞ YOLLARI:

I. **Sistemik kullanım:** Oftalmolojide ilaçların sistemik kullanımı genellikle optik sinir, retina ve uvea hastalıklarında olmaktadır. İlaçların kan göz bariyeri nedeniyle oral, subkütan, intramusküler ve intravenöz kullanım alanı oldukça sınırlıdır. Bu sınırlı kullanım, oküler adneksler, kapak kapillerleri, konjonktiva ve orbita için söz

konusu değildir. Hücre membranlarını ve kapiller endoteli geçebilen, lipitte çözünen maddeler kan göz bariyerini daha kolay geçerken, suda çözünen maddelerin bu bariyeri geçmesi zordur. Suda çözünen maddelerin kan göz bariyerini geçişi ise molekül ağırlıklarına bağlıdır. Molekül ağırlığı 600'ü geçen maddeler bu yolu kullanamaz. Retina kapillerlerinin etrafında glial kılıfın bulunması kan retina bariyerinin permeabilitesini daha da kısıtlamıştır. Bu nedenle gözün arka segmentine ilaçların ulaşması hüme aköze göre daha da zorlaşmıştır^{22,23}.

Göz hastalıklarında sistemik antibiyotik kullanım özellikleri:

1. Bakteriyel korneal ülserlerde ve endoftalmilerde oral antibiyotik kullanımının tedaviye etkinliğini gösterecek bir kanıt bulunamamıştır³.

2. IV enjeksiyondan sonra, IM enjeksiyona göre daha yüksek serum seviyeleri ve yüksek oküler doku konsantrasyonu elde edilir. Aminoglikozid türü antibiyotikler her iki yolla da kullanılır²⁷.

3. Probenesid, penisilinlerin ve sefalosporinlerin renal atımlarını azaltır. Böylece yüksek serum ve oküler doku konsantrasyonları elde edilebilir. İlave olarak probenesid silier cismide direkt olarak etkiliyerek penisilinlerin (ve belkide sefalosporinlerin) gözde kalma sürelerini arttırır¹.

4. Parenteral uygulanım, periokuler enjeksiyon ile elde edilen ilaç seviyelerini arttırabilir²⁸.

5. Okular inflamasyon kan göz bariyerini bozarak parenteral olarak verilen ilacın göz içine geçişini arttırabilir²⁹.

6. Yüksek doz parenteral ilaç kullanarak vitreusta yüksek konsantrasyonda ilaç elde etmek zordur⁹.

II. Perioküler enjeksiyon: İlaçların perioküler uygulanması subkonjonktival, subtenon ve retrobulber enjeksiyon şeklinde olabilir. Subkonjonktival enjeksiyonun terapötik amaçlı kullanımı 1866 yılında Rothmund'un korneal opasiteleri gidermek için % 4-12 lik salin solusyonunu kullanması ile başlar.İlaçların Subkonjonktival alandan göz içine geçebileceğini ilk kez 1893 yılında Bellerminoff floresein ile göstermiştir. Subkonjonktival enjeksiyon daha sonra çok geniş bir kullanım alanı bulmuş akut ve kronik göz hastalıklarında örneğin kornea inflamasyonlarında, vitreus opasitelerinde, dejeneratif fundus hastalıklarında, retina dekolmanlarında kısaca hemen her tür hastalığın tedavisinde kullanılmıştır¹⁶.

Retrobulber enjeksiyon ilk kez 1898 yılında Weiss tarafından kokain kullanılarak anestezi amacı ile kullanılmıştır. 1908 yılında Löwenstein tarafından standardize edilmiştir. Teknik olarak sıklıkla retrobulber anestezi amacı ile kullanılır. Bu yöntem ile optik sinir hastalıklarında, retina ve uvea hastalıklarında, endoftalmilerde antibiyotik ve kortikosteroid tedavisinde uygulanabilir¹⁶.

Günümüzde topikal damlaların tek başına yeterli olmadığı klinik tablolarda subkonjonktival veya retrobulber enjeksiyon uygulanmaktadır. Bu durumda ilaç limbus ve/veya skleradan göze basit diffüzyon ile penetre olmaktadır²⁹.

Göz hastalıklarında perioküler enjeksiyon uygulama özellikleri:

1. Perioküler enjeksiyon ile parenteral verime göre göz içinde çok daha yüksek dozlarda ilaç konsantrasyonu elde edilebilir²⁸.

2. Ön segment dokuları ve hümör aközdeki ilaç seviyeleri, subkonjonktival

enjeksiyon uygulananlar da retrobulber enjeksiyona göre daha fazla olmaktadır²⁹. Ancak bazı yazarlara göre her iki enjeksiyon şeklinde de göze penetrasyon eşit olarak kabul edilmektedir³⁰.

3. Perioküler enjeksiyon yapılırken ilaç verilmeden önce veya birlikte lidokain (xylocaine) verilmesi ağrı duyulmasını önler, ilacın aktivitesini etkilemez³¹.

4. Oküler inflamasyon, perioküler enjeksiyon sonrası oküler doku ve sıvıdaki antibiyotik seviyelerini düşürebilir³⁰.

5. Perioküler enjeksiyonun yakın çevresinde yüksek dozda antibiyotik konsantrasyonu elde edilebilir³⁰. Bazı yazarlara göre ise korneadaki bölgesel antibiyotik konsantrasyonu, subkonjonktival enjeksiyon yerine bağlı olmamaktadır³².

6. İki ilacın birbirlerinin aktivitesini etkileyip etkilemediği bilinmiyorsa enjeksiyon iki ayrı enjektörle ayrı yerlere yapılmalıdır³.

7. Perioküler enjeksiyon sonrası vitreusta yüksek antibiyotik konsantrasyonu elde etmek zordur^{29,30}.

III. İntravitreal Enjeksiyon: Vitreusta yüksek konsantrasyon da ilaç elde etmek amacıyla kullanılır. Bakteriyel endoftalmilerin ilk tedavisinde sıklıkla başvurulan bir yöntemdir. Ancak tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra retinada toksik reaksiyonların görüldüğü bildirilmiştir³³.

Göz hastalıklarında intravitreal uygulama özellikleri:

1. Bu yöntem ile vitreusta diğer yöntemlerden daha fazla ilaç konsantrasyonu elde edilir³³.

2. Gentamisin, Amikasin, Cefhaloridine ve Vankomisin tavsiye edilen

dozlarda kullanılırsa etkili ve emniyetlidir³⁴.

3. Bu yöntem ile kullanılan ilacın toksisitesi daha önceden saptanmış olmalıdır^{3,35}.

IV. Topikal kullanım: Konjonktival keseye konan tüm ilaçların hangi formda olurlarsa olsunlar, konjonktiva ve korneaya ulaşabilmeleri için gözyaşı içinde çözünmeleri gerekir. Gözyaşı film tabakası ise globun göz kapakları ile sınırlı olan kısmını kaplar ve damlatılan ilaca rezervuar görevi yapar. İlaç bu havuzda dilüe olduktan sonra kornea ve konjonktiva epiteli ile temas eder ve fiziksel karakterine göre derin dokulara penetre olabilir veya olamaz¹⁶.

Konjonktival keseye konan bir ilacın göze girebilmesi için korneayı geçmesi gereklidir ve bu da şu faktörlere bağlıdır¹⁶.

1. Epitelin maddeye karşı geçirgenliği
2. Stromaya diffüzyon hızı
3. İlacın stromada herhangi bir fizikokimyasal aktiviteye girip girmemesi
4. Limbusdaki damarlarda kan dolaşımı ile ilacın uzaklaştırılma hızı
5. Endotelin ilaca karşı geçirgenliği

Epitel tabakası korneanın en önemli barier tabakasıdır. Epitel bazal mambranı ile stroma arasında ise hızlı bir alışveriş vardır. Böylece epitelin bariyer görevi en fazla yüzeyel tabakalarda gerçekleştirilir. Dış epitelyal kat hasar gördüğünde permeabilite artar. Bu durumda özellikle hidrofilik maddelerin geçişi artar. Epitel kaldırıldığında diffüzyon relatif olarak serbest hale gelir ve nonselektif olur. Günlük rutin muayenede sıklıkla kullanılan floreseinin normal korneayı boyamazken, epitel harabiyetinde veya kornea ülserinde hemen tutulması, yüzeyel epitelin difüzyonda ana rolü oynadığını gösteren güzel bir örnektir. Benzer olarak epitel travmasından sonra, penisilin gibi büyük molekül ağırlıklı suda çözünen maddeler bile hüme aköze geçebilirler. Kokain

damlatıldıktan sonra ilaçların penetrasyonunun daha fazla olmasında kokainin epitel bozucu etki göstermesindedir. Yağda çözünen maddeler, suda çözünen maddelere göre epitel daha kolay geçebilir. Bu maddeler hücreleri geçerek diffüze olmaktadır. Atropin, homoatropin, scopolamin, pilokarpin, efedrin, kokain epitel bu şekilde geçer. Büyük moleküllü maddeler, anilin, glyseril triasetoit ve thiodiglikol yağda eridiklerinden suda çözünen küçük moleküllü iyonlara göre korneadan daha fazla penetre olurlar²³.

Özellikle suda çözünen maddeler stromadan daha kolay geçerler. Stromadan geçiş, pasif difüzyonla olur ve epitel, endotele göre daha geçirgen bir yapıya sahiptir. Korneal stroma, asidik yapısından ötürü, iyonik ilaçların çok küçük bir kısmını absorbe eder. Stromaya ulaşmış yüksek penetrans kapasitesine sahip ilaçların ise ancak 1/5 i endotelden geçebilir. Ancak yinede bu rezistans epitele göre 30-90 kez daha azdır (Maurice 1951). Bir ilacın ideal penetransının olması için bifazik yapıda yani hem suda hemde yağda çözünür olması gereklidir. Korneayı geçen ve hümor aköze ulaşan ilacın göz içinde konsantrasyonunun artmasını engelleyen faktörlerden biri hümor aközün arka-ön kamara akımı ve ilacın bu dolaşıma katılmasıdır. Tüm bu faktörlere rağmen bazı ilaçlar gözün arka segmentine ulaşabilir. Atropin göze damlatıldıktan sonra, retina dahil tüm dokularda saptanabilir. Kortizon ise kornea, sklera, hümor aköz ve anterior uveada saptanabilirken, lens, vitreus ve retinada saptanamaz¹⁶.

Konjonktiva ve skleradan olan penetrasyonda aynı korneadaki gibi işler. Bu yol ikinci derecede önemlidir, çünkü ilaç transferinin büyük kısmı korneadan sağlanır.

Göz hastalıklarında ilaçların topikal uygulanım özellikleri:

1. Bir göz damlası ortalama 0.025-0.040 μL . olmalıdır. 0.025 μL den fazla olan damla kapak kenarından taşarak boşa akar³⁶.

2. Göz damlaları, korneada yeterli terapötik doz oluşturabilmek için her 15-30 dakikada bir damlatılmalıdır³⁷.

3. Bir göz damlasının penetrasyonunu arttırmak için visköz taşıyıcılar kullanılmalıdır^{25,38}.

4. Kloramfenikol ve tetrasiklin gibi yağda çözünen antibiyotikler suda çözünen antibiyotiklere göre korneayı daha iyi geçerler¹⁶.

5. Wash-out etkisinden korunmak amacıyla iki farklı damla arasında en az 5 dakikalık süre bırakılmalıdır³.

6. Pomadlar, gözdamlalarına göre gözde daha uzun süre kalırlar ve korneal penetrasyonları daha iyidir³.

7. Bir pomad konulduğunda takip eden göz damlalarının penetrasyonunu azaltır.

8. Ağlayan bir çocuğa göz damlası konulduğunda göz yaşı ile hızla gözden uzaklaştırılır.

9. Antibiyotikli göz damlası yumuşak kontakt lens bulunan bir göze damlatıldığında başlangıçta antibiyotiği emerek göze ilaç geçişini azaltabilir (Hipotetik) lens ilaçla sature olduktan sonra, depo olarak görev yapabilir ve antibiyotik geçişini arttırabilir¹⁵.

5. Yumuşak kontakt lensler: Kontakt lenslerin modern kullanımı 1930 larda Ridley'in³⁹ polimetil metakrilat skleral lensleri tariflemesiyle başlamıştır. Gasset ve Kaufman⁴⁰ 1970 de hidrofilik yumuşak kontakt lenslerin terapötik amaçla kullanımını tariflemişlerdir. Terapötik yumuşak kontakt lensler rekürren erozyonlar, exposure keratit, keratokonjunktivitissikka, büllöz keratopati, kimyasal veya toksik keratopatiler, filamenter keratit ve persistan epitel defekti gibi hastalıklarda geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Ancak bu lenslerin uzun süreli kullanımı korneal ödem,

stromal vaskularizasyon, steril infiltrat ve enfeksiyöz keratit gibi komplikasyonlarında beraberinde getirmiştir^{39,41,42,43}.

Yumuşak kontakt lenslerin en önemli özelliklerinden birisi de göze damlatılan ilaçları absorbe etmesi ve bunu yavaş olarak tekrar bırakmasıdır. Böylece uzun bir süre için ilaç etkili olarak gözde kalabilmektedir. Bu şekilde ön segmentte, yüksek konsantrasyonda ve uzun süre değişmeden ilaç konsantrasyonu elde etmek mümkün olabilmektedir^{44,45}.

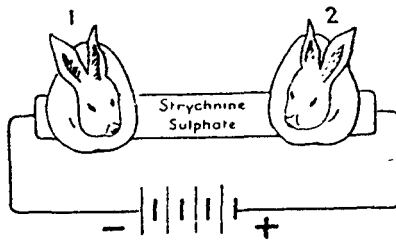
Göz hastalıklarında ilaçların yumuşak kontakt lens ile uygulanım özellikleri:

1. Sert kontakt lensler ilaçların göze penetrasyonunu arttırmazlar¹⁵.
2. İlacın özelliğine ve lensin yapısına bağlı olarak ilacın lens tarafından absorpsiyonu ve salınımı değişir¹³.
3. Yüksek su içerikli ve kalın lensler, ince ve düşük su içerikli lenslere göre gözde daha yüksek ilaç konsantrasyonları oluştururlar^{13,14}.
4. Hemen hemen tüm önceden ıslatılmış lensler ilk dört saatte ilacın büyük bölümünü serbest bırakır^{13,15}.
5. Göze penetre olan ilacın total miktarı ıslatma solusyonunun konsantrasyonuna bağlıdır^{15,44}.

VI. İyontoforez: Göze ilaç geçişinin iyontoforez yolu ile artırılması, iyonize formda bulunan ilaç solusyonundan doğru akım geçirilmesi ve pozitif iyonların negatif kutba (katot), negatif iyonların pozitif kutba (anot) hareket etmesi esasına dayanır. İnsan vücudu elektrik için iyi bir iletkendir. aynı prensiple, eğer terapötik bir

solusyon göze tatbik edilir ve elektrotla (aktif) temas ettirilir, diğer elektrot (pasif) vücudun herhangi bir yerine temas ettirilip sistemden doğru akım geçirilirse, iyonlar göz dokusunu geçerek bir kutuptan diğerine hareket edeceklerdir. Eğer elektrot anot ise pozitif yüklü iyonlar negatif kutba doğru sürülecekler, göze uygulanan elektrot katot ise negatif yüklü iyonlar pozitif kutuba doğru hareket edeceklerdir. Faraday kanununa göre hareket eden iyonların miktarı, uygulanan elektrik akımı şiddetine ve süresine bağlıdır. Bu arada vücuda giren iyonların vücut içinde bir kutupdan diğerine hareket etmedikleri de hatırlanmalıdır. Histokimyasal testler, iyonların aktif elektroda komşu dokuların yüzeyel katlarında kaldıklarını göstermiştir. Belkide doku içinde kimyasal reaksiyona girerek elektrik yüklerini kaybetmektedirler. Kornea örgüsü çok ince olduğundan iyonlar kolaylıkla yüksek miktarlarda ön kameraya geçebilmektedirler. Ancak bu teknik kendisine hala geniş bir kullanım alanı bulamamıştır. Bu belkide pratik uygulanım için gerekli olan özel cihazların her zaman her yerde bulunmamasına ve tekniğin aşırı derecede abartılarak sunulmasıyla yöntem hakkında gelişen kötü şöhrete bağlı olabilir¹⁶.

İyontoferezin prensipleri uzun süreden beri bilinmektedir ve geniş olarak tarif edilmiştir. Bu konuda Leduc'un (1904) deneyleri klasiktir. Leduc aralarında striknin sülfat ile ıslatılmış tampon bulunan iki tavşana elektrik akımı uygulamıştır. Pozitif iyonlu striknin negatif kutuba doğru ilerlemiş ve bu kutupdaki tavşan konvulziyonlarla ölmüştür¹⁶ (Şekil 1).



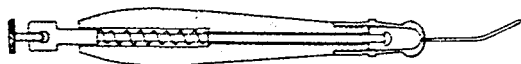
Şekil 1: Leduc'un deneyi.

İyontoforez için basit bir doğru akım kaynağı, akım şiddetini kontrol etmek için reosta, akım şiddetini ölçmek için miliampermetre ve iki uygun elektrot gereklidir. Pasif elektrot elde tutulabilir, kol, boyun veya vücudun herhangi bir yerine yapıştırılabilir. Bu arada aktif elektrod gözle temas halinde bulunan terapötik solusyonun için de bulunmalıdır.

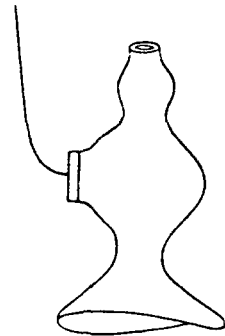
Zaman içinde pek çok çeşit aktif elektrod şekli önerilmiştir. En basiti solusyon ile ıslatılmış pamuk tampondur. Wirtz'in (1908) tarif ettiği elektrodta pamuk, metal plakaya sarılır ve tedavi edilecek organa değdirilir. Hamburger metal plaka yerine ince karbon çubuk kullanmıştır.(Şekil 2) Lubowsky (1911) korneal ülserlerde lokalize etki elde etmek amacıyla ince bir kanülle sonlanan solusyon sütünü kullanmıştır.(Şekil 3) Birkhöuser (1921) elektrodu silindirik bir cam tüpün içine koymuş ve bunu gözün üzerine yerleştirmiştir. (Şekil 4) Göz banyosu kabı şeklindeki aparatlarda kullanışlıdır.(Heuven,1930) (Şekil 5). Tower (1949) Kontakt lensden modifiye edilerek yapılan elektrodu önermiş, (Şekil 6) Brecher ise (1936) vakum elektrot önermiştir. (Şekil 7) Vakum, elektrodun göz yüzeyinden kaymasını ve solusyonun elektrodun kenarlarından kaçmasını önler.



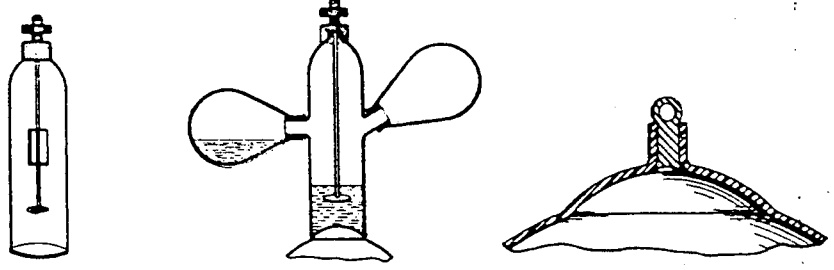
Şekil 2: Hamburger'in elektrodu.



Şekil 3: Lubowsky'nin elektrodu.



Şekil 4: Van Heuven'in elektrodu.



Şekil 5: Birkhäuser'in elektrodu. Şekil 6: Brecher'in elektrodu. Şekil 7: Tower'in elektrodu.

Doğru akım, 2 dk süre ile uygulandığında 3 mA'i geçmemelidir. 5 dakika korneal opasite gelişmesi için maksimum absolu zamandır. Kapalı gözler üzerinden uygulandığında 20 mA süre ile 15-30 dakika süre uygulanabilir. Her durumda şoku önlemek için uygulanan akım yavaş yavaş artırılıp, yavaş yavaş azaltılmalıdır. İşlem başlamadan önce korneanın topikal anestezisi hastanın rahat etmesi için tavsiye edilir.

Bu yöntem birçok tıp alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kistik fibrozis tanısında transkütan uygulanarak pilokarpin verilmesinde ve terde klor tayininde⁽¹⁸⁾; Vidarabin monofosfat iyontoforezi ile herpes orolabialis tedavisinde⁽¹⁹⁾; dişçilikte, dişleri densensitize etmede ve lokal anesteziklerin verilmesinde⁽¹¹⁾; otolaringolojide, dış kulak yolu ve timpanik membran anestezisinde, otitis media tedavisinde antibiyotik ve kortikosteroid veriminde kullanılmaktadır⁽¹⁷⁾.

Oftalmolojide iyontoforezin klinik uygulamaları oldukça çeşitlidir. Çinko tuzları blefarit (Kuprajew ve Nishik, 1935), kronik konjonktivit (Erlanger 1936), kornea ülser tedavisinde ve (Wintz, 1908, Albrich, 1921), herpetik kornea lezyonlarında (Rochet, 1934, Grosz, 1935) kullanılmıştır. Bakır sülfat ise trahom tedavisinde (Schnyder, 1919), iyot, klor ve salisilat sklerit tedavisinde kullanılmıştır. Bu şekilde atropin sülfat, skopolamin hidrobramid gibi alkaloidler anodal transferle, penetrasyonu arttırmak amacıyla kullanılmıştır (Rochet, 1929; Von Sallman 1943).

Atropinin iyontoferezi ile hümör aközde subkonjonktival enjeksiyona göre altı ila dokuz kat fazla konsantrasyon elde edilir. Adrenalin benzer olarak iyontoforezle verilebilir (Szymonski, 1952). Bu metodla göz dışı ve göz içi enfeksiyonlar başarı ile tedavi edilebilir. Sulfaasetemid (Von Sallmann 1943-44), Sulfatiazole (Byrd 1942) gibi sulfanomidlerin sodyum tuzları katodal transferle yüksek konsantrasyonda göze sokulabilir. Penisilin sodyum, potasyum ve kalsiyum tuzları ile de benzer olarak intrakameral veriliş yolu hariç, diğer yöntemlere göre yüksek konsantrasyonlar elde edilir (Wright 1945; Von Sallmann 1944)¹⁶.

Tetrasiklin, neomisin, polimiksin ve novabiosin gibi solusyon içinde çözünmeyen antibiyotiklerin bu yöntemle verilmesi güç olmaktadır¹⁶.

Tobramisin'in Oftalmolojideki yeri:

Tobramisin, göz ve oküler adnex enfeksiyonlarının tedavisinde etkili bir antibiyotiktir. Bu aminoglikozid antibiyotik, özellikle pseudomonas aeruginosa ve diğer gram negatif mikroorganizmalara karşı etkilidir. İlk aminoglikozid antibiyotik olan streptomisin 1943 yılında Rutgers üniversitesi, Selman A. Waksman Laboratuvarında bulunmuştur. Waksman, 1952 yılında bu buluşuyla nobel ödülünü almış ve daha sonra yine bir streptomices ürünü olan neomisini bulmuştur. Diğer araştırmacılar kısa bir süre sonra Micromonospora purpurea ürünü olan gentamisini bulmuşlardır. 1967 yılında Eli Lilly şirketine ait araştırmacılar Streptomices terebrarius tarafından üretilen aminoglikozid bileşiğine nebramycin ismini vermişlerdir. 1971 yılında yine aynı araştırmacı grubu Streptomyces terebrarius tarafından 6" - 0 - carbamoyl - tobramisin ürettiğini göstermişler ve tobramisin, nebramisin hidrolizi sonucu ortaya çıktığını bulmuşlardır. Nebramisin faktör 6'nın gentamisin gibi anti

pseudomonas aktivitesi olduğu ve tobramisinle aynı yapıda olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalar sonucu 1974'de Nebcin^(R) (Eli Lilly Co) geliştirilmiştir. Alcon laboratuvarları tobramisin sülfatı, Nisan 1981'de Tobrex^(R) göz damlası ve Ağustos 1982'de Tobrex göz pomadı adıyla oftalmik kullanıma sokmuştur².

Tobramisin aköz solusyonlarda yüksek oranda çözünebilen, değişik pH larda (1-11) ve ısı derecelerinde (5-37 °C) birkaç hafta stabil kalabilen bir aminoglikozid antibiyotiktir. Tobramisin, intravenöz solusyonların çoğu ve göz yaşı elemanları ile uyumludur. Ancak heparin tarafından inaktive edildiğinden intravenöz solusyonlarda birlikte verilmemelidir. Yine penisilin ve sefalosporinler gibi β laktam antibiyotiklerle de uyumsuzdur. Konsantrasyon, pH, ısı derecesi ve çözücüye bağlı olarak penisilin ile karıştıktan bir saat sonra % 30-40 tobramisin aktivitesi kaybolur.

Tobramisin proteinlere minimal olarak bağlanır. Böylece topikal damlalarda gözyaşı proteinlerine ve inflamatuvar exudatif proteinlere bağlanmaz ve daha fazla oranda antibiyotik göz yüzeyine ulaşabilir.

Tobramisin deoxystreptamin içeren tüm diğer aminoglikozidler gibi 30 S ribozomal subunit ile ilişkiye girerek bakteri protein sentezini inhibe eder. Ribozomlara bağlanma irreverzibildir. Buda etkinin bakterisidal olmasını sağlar. Antibiyotiğin ribozomlara iki bağlanma noktası vardır. Bunlardan birincisi protein sentezi inhibisyonundan, ikincisi ise genomun yanlış okunmasından sorumludur.

Tobramisin stafilokoklardan pek çok gram negatif bakteriye kadar geniş bir etkiye sahiptir. Gentamisin ile karşılaştırıldığında Pseudomonas aeruginosa, Asinobakter ve gentamisin rezistans suşlara karşı da etkilidir. Ancak, klebsiella, enterobakter, providensici ve bazı proteus suşları ile serratia suşlarına karşı daha az

etkilidir. Tobramisin dahil bazı aminoglikozid antibiyotikler *S. pneumonia*, Grup D streptokok, *Neisseriya* ve *Bakteriodes* suşlarına karşı ise etkisizdir.

Aminoglikozid antibiyotiklerde rezistans temel olarak aminoglikozid değiştirici enzimler sayesinde olur. Transport bariyer mekanizmaları ve ribozomal subunit modifikasyonları rezistans gelişmesinde önemli rol oynamazlar.

İntramusküler veya intrevenöz verilen tobramisin sülfat dokulara hızlı bir dağılım gösterir. 1,5 mg/kg dozunda verildiğinde hızla 5 µg/ml serum konsantrasyonu elde edilir ve bunun yarı ömrü 2 saattir. Tobramisin vücut sıvılarında stabildir, metabolize edilmez ve primer olarak glomerüler filtrasyonla elimine edilir. Renal fonksiyonları bozuk olanlarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Sistemik olarak verilen tobramisin kan göz bariyerinden geçemez. Deneysel hayvan çalışmalarında parantral verimden 1-2 saat sonra vitreusda minimal düzeylerde, hümr-aközde ise 2-3 µg/ml'lik tobramisin değerleri bildirilmiştir. Sistemik kullanımdan sonra ortalama korneal konsantrasyon sadece 0.2 µg/ml ve gözyaşı konsantrasyonu 0.5 µg/ml olarak bulunmuştur².

Tek bir damla ile gözyaşında tobramisin düzeyleri saptanabilir, bu düzeydeki düşmeye bakılarak tobramisin konjonktival ve korneal dokuda bağlanarak kendisine bir rezervuar oluşturduğu söylenebilir. Kullanılan tobramisin konsantrasyonu arttıkça gözyaşı, konjonktiva, kornea ve hatta serumda dahi artan tobramisin düzeyleri saptanır. Preoküler gözyaşı film tabakası ve korneada tobramisin düzeyleri her damladan sonra bir miktar artar⁴.

Subkonjoktival uygulamayı takiben 1-2 saat içinde hümor-aközde terapötik değerler elde edilir. Bu sırada sistemik absorpsiyon da olur. Tavşanlarda 20 mg tobramisin subkonjoktival uygulanmasından yarım saat sonra 5 µg/ml lik serum düzeyleri elde edilir, takip eden saatler içinde bu konsantrasyon düşmeye başlar².

Pigmente tavşan gözlerinde intravitreal olarak 500 µg' a kadar tobramisin iyi tolere edilmektedir. Gentamisin için tanımlanan pigment epiteli ile reaksiyona girme çalışmaları, tobramisinle yapılmamıştır. Oküler pigment dağılımı ve türler arasındaki farklılık, güvenli insan dozunun saptanmasını güçleştirmektedir⁴⁶. Tavşanlarda 500 µg'lık dozun yarı ömrü aköz-hümor ve vitreusda 10 saattir¹⁵. Tavşanlar için tavsiye edilen 200 µg lık dozun vitreustaki yarı ömrü 30 saattir¹⁷. İnsan gözündeki yarı ömrün birbuçuk kez fazla olduğunu kabul edersek yeniden enjeksiyon için yedi güne kadar beklemek gereklidir³⁴. Tobramisin sülfat'ın paranteral formu fenol, sodyumbisülfid ve sodyum edetat gibi preservative içerir. Bu nedenle intraoküler enjeksiyon için steril kuru tozdan, salin solusyonu ile hazırlanan form tercih edilmelidir².

Tobramisin yan etkileri: Sistemik kullanımdan sonra ototoksik etkinin görülmesi değişkenlik gösterir ve tedavi kesildikten 1-2 gün sonra dahi ortaya çıkabilir. Böbrekler tobramisin toksik etkilerinden en fazla etkilenen organlardan biridir (%1.5)¹⁴. Aminoglikozid antibiyotiklerle böbreklerde genellikle akut tübular nekroz sonucu reverzible renal yetmezlik tablosu oluşur. Tobramisin ile nöromusküler blokaj görülebilir. Bu komplikasyonda solunum depresyonu, kardiovasküler arrest, dilate pupilla, ekstremiteler ve göz kaslarında zayıflık, görme değişiklikleri olabilir⁶. Aminoglikozid antibiyotiklerle hipersensitivite az görülür. Tobramisin ile ürtiker, eozinofil veya makulopopüler döküntü % 0.5 oranında görülür².

Topikal tobramisin, gözyaşı sekresyonunda artma, yanma, fotofobi, gözkapağı ödemi, konjonktival hiperemi ve kemozis, punktat epitel erezyonu yapabilir. Fakat bu reaksiyonların hiçbiri kalıcı değildir. Korneal epitelyal toksite, kullanılan dozaja, konsantrasyona ve sıklığa bağlı olarak artar.

Günlük yapılan subkonjonktival enjeksiyon, geçici konjonktival ödeme ve hiperemiye neden olur. Çok nadir olarak idiosenkraziye bağlı konjonktival nekroz bildirilmiştir. Subkonjonktival enjeksiyondan sonra özellikle yeni doğanlarda ve çocuklarda dozlar yeterince azaltılmazsa akut nöromusküler blokaj görülebilir. Bu istenmeyen etkiden korunmak için subkonjonktival uygulamada sistemik olarak tavsiye edilen dozun üçte birini geçmemek gereklidir².

Tavşan korneaları ile yapılan bir çalışmada 100 µg/ml lik tobramisin endotel hücrelerinde ultrastrüktürel veya fonksiyonel bir bozukluk yapmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte intrakameral verilen 50 µg lik tobramisin morfolojik değişiklikler oluşturduğu da saptanmıştır². İntravitreal aminoglikozid antibiyotiklerden sonra retinada:

1. Retina pigment epitelinde lizozom birikmesi
2. Retina pigment epiteli bazal membranındaki kıvrımların kaybolması
3. Retina pigment epitelinde fokal hiperplazik ve hipoplazik alanlar
4. Subretinal bölgede makrofaj benzeri hücrelerin görülmesi
5. Fotoreseptör hücrelerin dış katlarında düzensizlik görülür.
6. İntraretinal hemoraji ve ödemle beraber kapiller öklüzyon görülebilir.^{2,34}

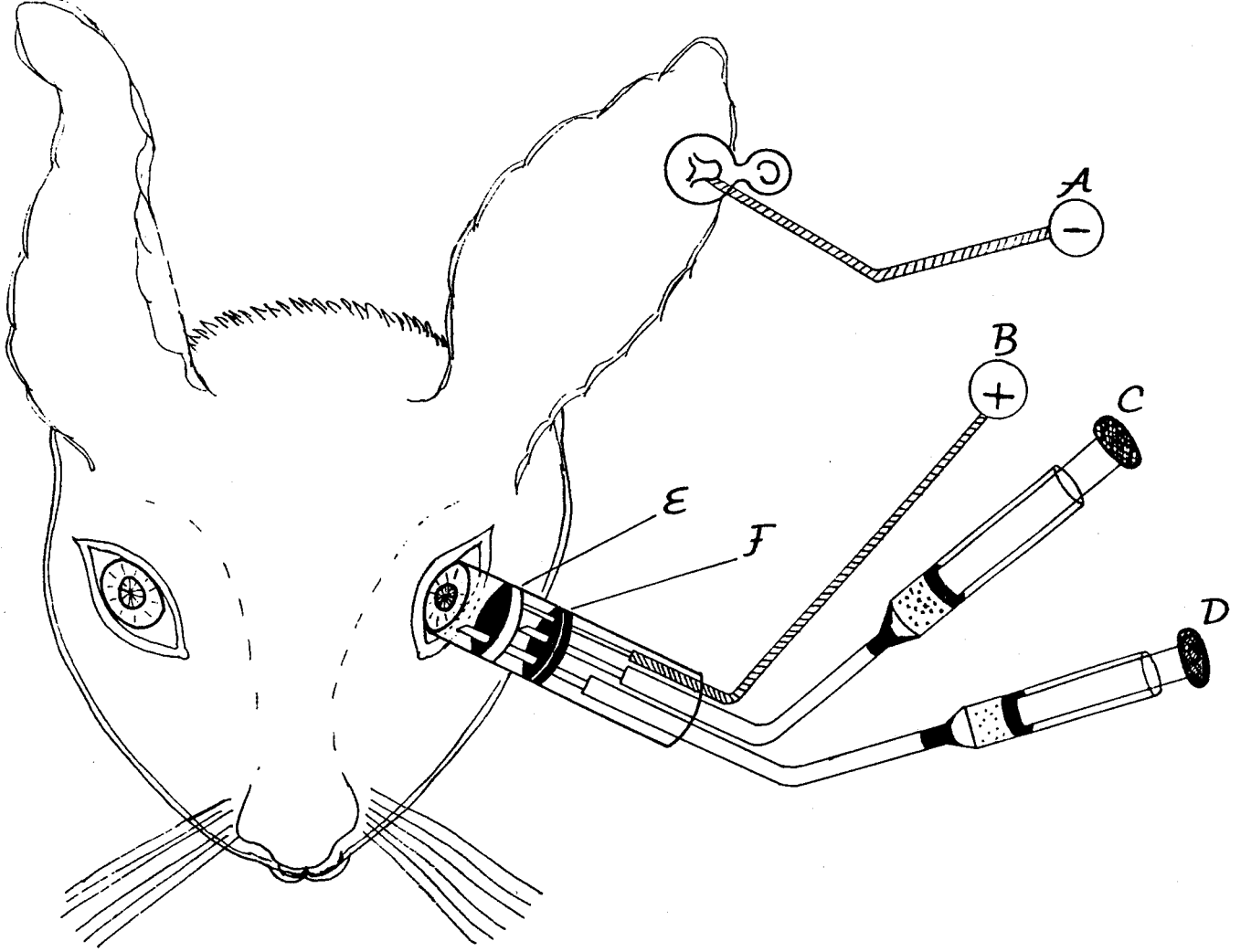
Tüm antibiyotikler relatif olarak spesifik bir etki spektrumuna sahiptir, bazı mikroorganizmalara karşı etkili iken bazılarına karşı etkisizdirler. Bir ilacın spesifik bir

organizmaya karşı etkinliğini belirlemede "MIC" terimi kullanılır. Bu invitro şartlarda mikroorganizmanın belirli derecelerde inhibisyonu için gerekli olan ilaç miktarıdır. MIC değeri çeşitli ilaçların objektif olarak karşılaştırılmasında faydalı bir yöntemdir. Ancak invitro şartlarda olduğu için değerini bir ölçüde kaybetmektedir ve biyolojik ortamlarda ilacın nasıl davrandığı konusunda fikir vermemektedir. Örneğin, antibiyotiğin oküler dokulara penetrasyon miktarı, enfeksiyon sahasındaki pH, hücresel debris proteinlerine bağlanma miktarı, iyon miktarı, veya ilacın metabolize olma hızı gibi faktörler ilacın mikroorganizmaya etkinliğini belirler⁴⁷. Invitro koşullarla, invivo ortam arasında fark olmasına rağmen, laboratuardaki inhibitör konsantrasyon arasında oldukça fazla yakınlık vardır⁴⁸.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2-3 kg ağırlığındaki 15 albino tavşanın 30 gözü kullanıldı. Xylazine hidroklorid 12 mg/kg (Rompun, Bayer) ve ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı) 60 mg/kg intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı. Tedavi işleminden hemen önce topikal oksibuprokain hidroklorür (Benoxinate %0.4, Thilo) damlatılarak yüzeysel anestezi sağlandı. Tavşanlar rastgele seçilerek altı çalışma grubuna ayrıldı. Birinci gruba transkorneal tobramisin sülfat iyontoforez, ikinci gruba transskleral tobramisin sülfat iyontoforez, üçüncü gruba kontrol olarak elektrik akımı verilmeden mock iyontoforez, dördüncü gruba tobramisin sülfat emdirilmiş yumuşak kontakt lens, beşinci gruba subkonjonktival tobramisin sülfat ve altıncı gruba topikal fortifiye tobramisin sülfat uygulandı.

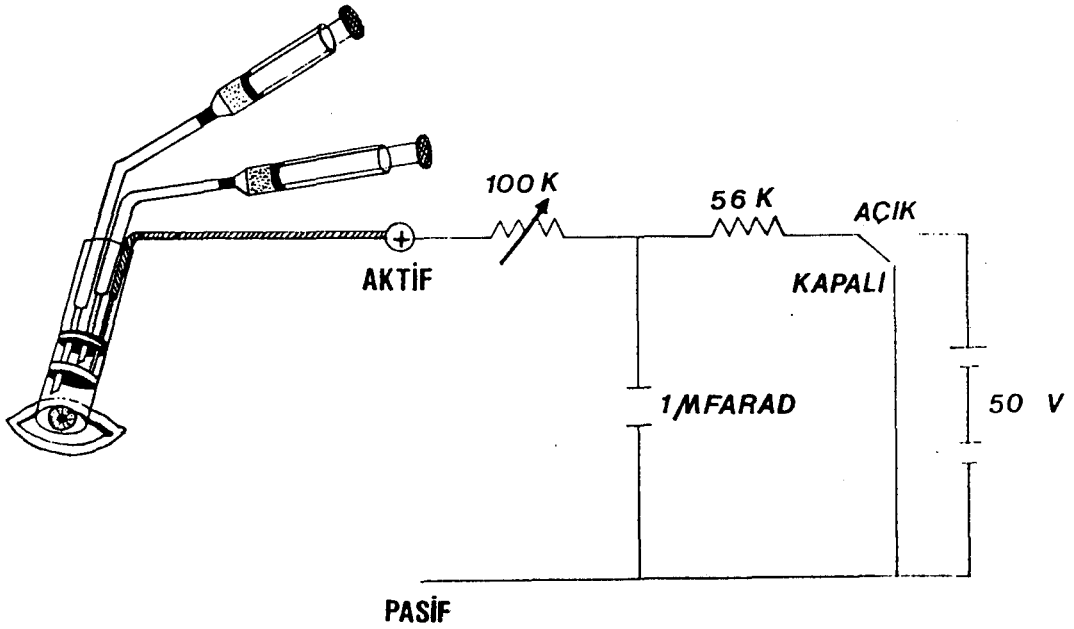
Transkorneal iyontoforez Rootman¹¹ ve Barza⁴⁹'dan modifiye edilen bir aparat yardımı ile yapıldı (Şekil 8). Plastik bir enjektörün uç kısmı düzgün bir şekilde kesilerek iç çapı 11mm olan ve korneaskleral limbusu kaplayacak bir silindir elde edildi. Silindirin uç kısmı epitel harabiyeti oluşturmaması için düzeltildi ve yuvarlatıldı. 10 mm çapındaki platin elektroda (anot (+)) bağlandı ve plastik bir kapak yardımı ile sabitlendi. Oluşan hava kabarcıklarını almak ve kenarlardan sızan solusyonu yerine koyabilmek için enjektöre bağlı iki silikon tüp lastik kapaktan geçirilerek tedavi solusyonu ile teması sağlandı. Plastik kap tobramisin sülfat'ın intravenöz formundan



Şekil 8: Transkorneal iyontoferez için kullanılan aparat.

- A. Pasif elektrot (katot).
- B. Aktif elektrot (anot)
- C. Oluşan hava kabarcıklarını almak için kullanılan enjektör.
- D. Tobramisin sülfat solüsyonunun verildiği enjektör.
- E. Platin elektrot.
- F. Plastik kapak.

(Tobel, Nobel) distile su ile 25 mg/ml olacak şekilde hazırlanan solusyon ile dolduruldu. Aparatı göze hafifçe bastırmak, tedavi solusyonunun kenarlardan sızmasını önlemek için yeterli oldu. Anot (+), solusyondaki platin elektroda bağlanırken, serum fizyolojik ile ıslatılmış pete sarılmış platin elektrot, katot (-) olarak ipsilateral kulağa klips yardımı ile tutturuldu. Bir stimülatörden (Nihon Kohden, 4401) sağlanan 50 voltluk doğru akım, 5 dakika süre ile Şekil 9' da görülen elektrik devresi yardımı ile 0.8 mA akım geçecek şekilde uygulandı. Akım şiddeti şoku önlemek için yavaş yavaş artırıldı ve yine yavaş yavaş azaltıldı.



Şekil 9: İyontoforez için kullanılan elektrik devresi.

Transskleral iyontoforez, subkonjonktival 0.5 cc 20 mg tobramisin sülfat enjeksiyonundan sonra oluşan blebe 1 mm. genişliğinde ince bir platin elektrot sokularak uygulandı. 5 dakika süre ile 50 volt gerilim altında 0.8 mA akım geçirildi. Kontrol olarak mock iyontoforez, birinci gruptaki şartlarda elektrik akımı geçirilmeden yapıldı. İyontoforezden sonra gözler kornea ödemi ve lens opasitesi yönünden incelendi.

% 79 su içerikli, +11 dioptrilik hidrofilik yumuşak kontakt lensler (CW-79, Bausch & Lomb) % 0.3 lük topikal damla (Tobrex, Alcon) ve paranteral formdan hazırlanan 15 mg/ml lik tobramisin sülfat ile 1 saat banyo edildi. İki gün önceden niktitan membranları lokal anestezi altında çıkarılmış olan tavşanların gözlerine takıldı. Niktitan membranların çıkarılması ile kontakt lenslerin göze daha iyi oturmaları sağlandı. Lensler gözde iki saat süre ile tutulurken anestezi altındaki tavşanların göz kırpmaya refleksi az olduğundan kurumayı önlemek için göz kapakları flaster yardımı ile kapatıldı.

Subkonjonktival enjeksiyon olarak 0.5 cc, 20 mgr tobramisin sülfat uygulandı. Enjeksiyon üst temporal kadrana yapıldı.

Topikal olarak 15mg/ml fortifiye tobramisin sülfat 15 dakika aralıklarla, bir damla olacak şekilde 2 saat süreyle damlatıldı. Tüm gruplarda tedavi tamamlandıktan sonra gözler, yüzey epitelde bulunan ve adnexlere bulaşan tobramisin sülfatı uzaklaştırmak için serum fizyolojik ile yıkandı.

Tedavi bitiminden bir saat sonra deney gruplarındaki hayvanlar, yüksek doz pentobarbital intrakardiyak verilerek öldürüldüler. Hümör aköz örnekleri limbusdan girilerek 25 no' lu ppd iğnesi ile alındı. Ön kamaraya periferik saydam korneadan girildi; aspirasyon sırasında lens, iris ve korneaya hasar verilmemesine dikkat edildi. Ortalama 150 µl hümör aköz aspire edildi.

Vitreus örnekleri limbusun 2-3 mm gerisinden pars-planadan 18 no' lu iğne ile girilerek santral vitreus kavitesinden alındı. Ortalama 0.5-1.0 ml vitreus aspire

edildi. Hümör aköz ve vitreus örnekleri alınırken aspirasyon işlemi, göz dokusundan çıkılmadan önce sonlandırıldı.

Korneal örnekler, jilet ve kornea makası yardımı ile korneaskleral limbusdan çepeçevre kesilerek alındı. Üzerindeki damlalar kurutulduktan sonra hassas terazi ile kornea ağırlıkları saptandı. Kornea örnekleri, üzerine 3 cc steril fosfat buffer solusyonu ilave edilerek korundu. Kornea, hümör aköz ve vitreus örnekleri plastik polistirilen tüplere kondu. Tüm örnekler çalışılincaya kadar ağızları kapatılarak -7 °C de saklandı. Korneal örnekler tüp içinde çok küçük parçalara ayrılarak ultrasonik parçalanma işlemine tabi tutuldu. Sonikasyon işlemi 60 Watt şiddette 2 dakika süre ile uygulandı. (Branson Sonic Power Compony Sonifier B.R., Danburu, Connecticut). Kornea ve vitreus örnekleri 5 dakika süre ile 3000 devirde santrifüje (Nüve, NF 615, İstanbul) edildi ve üstte kalan süpernatanttan antibiyotik tayini yapıldı. Hümör aköz örnekleri herhangi bir işleme tutulmadan antibiyotik tayini için kullanıldı.

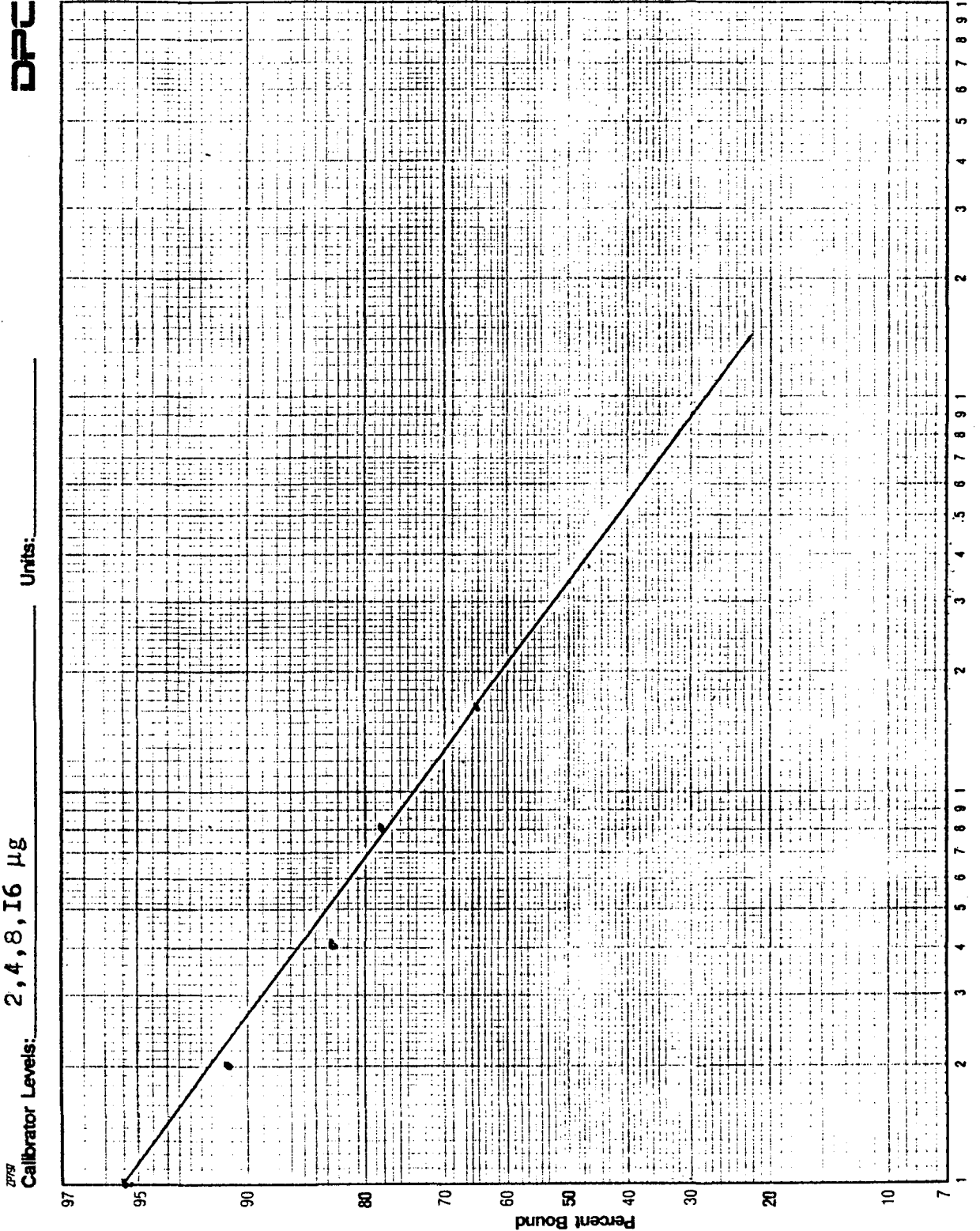
Örneklerdeki tobramisin sülfat konsantrasyonu radyoimmunoassay ile saptandı (Coat-A Count Tobramisin, Diagnostik Products Corporation, Los Angeles). Analiz için örneklerden 25 µl alınarak üzerine 10 ml dilüsyon solüsyonu ilave edildi, böylece örnekler 1/401 kez dilüe edildiler. Plastik kap içinde dilüe edilen örnekler sallanarak karıştırıldılar. Her tüpten 50 µL sıvı tobramisin antikoru kaplı tüplere konuldu. Üzerlerine 1 mL [¹²⁵I] tobramisin taşıyıcı solüsyonu ilave edildi. Vortex karıştırıcı da çalkalanan tüpler + 37 °C de 30 dakika süre ile su banyosunda tutuldular. Su banyosunu takiben boşaltılan ve 2 - 3 dakika kurutulan tobramisin antikoru kaplı tüpler 1 dakika süre ile gama sayıcı da ölçüldüler. (Sesa Mikro Assay 85, İstanbul). Kalibratör tüplerden elde edilen % bağlanma değerleri ile bulunan grafik yardımı ile örneklerin antibiyotik konsantrasyonu saptandı (Şekil 10). Kornea antibiyotik konsantrasyonları aşağıda görülen formül yardımıyla bulundu.

Kit: TOBRAMİSİN

Technician: _____

Assay Date: _____ µg/ml

DPC



ŞEKİL 10: Kalibratör tüplerden elde edilen grafik.

$$\text{Kornea tobramisin konsantrasyonu} = \frac{\text{Kornea ağırlığı} + \text{Fosfat Buffer Volumu}}{\text{Kornea ağırlığı}} \times$$

Fosfat Bufferdaki tobramisin konsantrasyonu

Elde edilen sonuçlar tek yönlü varyans analizi ve Tukey W çoklu karşılaştırma yöntemi ile değerlendirildi⁵⁰.

BULGULAR

Transkorneal iyontoforez, transskleral iyontoforez, tobramisin emdirilmiş yumuşak kontakt lens, mock iyontoforez, subkonjonktival enjeksiyon ve topikal fortifiye damla tedavileri tamamlandıktan 1 saat sonra bulunan kornea antibiyotik değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Uygulamalardan 1 saat sonra elde edilen kornea tobramisin değerleri.

Tedavi Grupları	Kornea Ağırlıkları	% Bağlanma	Solüsyon İçindeki Tobramisin Konsantrasyonu µg/ml	Kornea Tobramisin Konsantrasyonu µg/g
TRANSKORNEAL İYONTOFOREZ	66	69.34	13.20	613.2
	60	65.47	16.00	816.0
	62	73.81	10.30	508.7
	54	71.27	11.60	656.0
	72	72.94	10.70	456.5
	60	66.86	15.20	775.2
TRANSSKLERAL İYONTOFOREZ	76	84.57	4.80	194.3
	78	89.14	3.00	118.4
	64	80.54	6.60	315.9
	65	84.64	4.80	226.3
	65	86.67	3.90	183.9
	78	75.81	8.80	347.3
TOBRAMISIN EMDİRİLMİŞ YUMUŞAK KONTAKT LENS	64	91.15	2.30	110.1
	62	93.14	1.70	83.9
	44	92.16	2.00	138.4
	54	88.47	3.20	180.9
	52	93.70	1.50	88.0
	60	89.26	2.90	147.9
SUBKONJONKTIVAL ENJEKSİYON	70	92.45	1.90	83.3
	74	91.27	2.30	95.5
	55	90.77	2.40	133.3
	55	95.08	1.10	63.7
MOCK İYONTOFOREZ	90	87.48	3.60	123.6
	91	88.44	3.20	108.7
	77	91.41	2.30	91.9
	94	90.19	2.60	85.6
TOPIKAL FORTIFIYE DAMLA	77	96.44	0.50	19.9
	60	96.15	0.60	30.6
	67	95.97	0.80	36.6
	72	96.18	0.60	25.6

Tedavi guruplarındaki kornea tobramisin konsantrasyonlarının istatistiksel karşılaştırılması Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Korneadaki tobramisin değerlerinin ilacın verilmiş yöntemine göre karşılaştırılması.

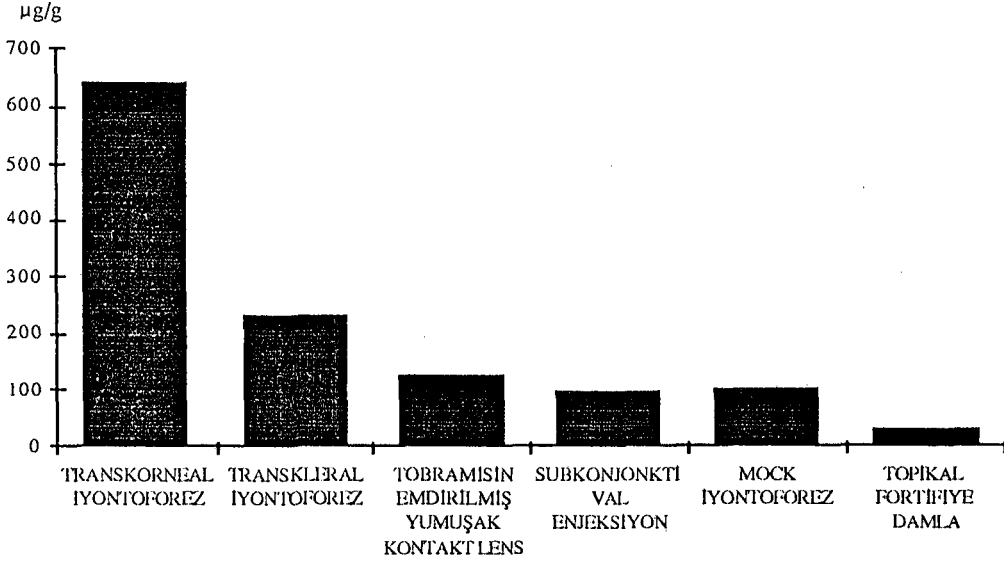
TEDAVİ GRUPLARI	GÖZ SAYISI	ORTALAMA	STANDART HATA	KARŞILAŞTIRMA		
TRANSKORNEAL İYONTOFOREZ	6	639.17	57.55			C
TRANSSKLERAL İYONTOFOREZ	6	231.17	35.55		B	
YUMUŞAK LENS	6	125.67	15.50	A		
SUBKONJONKTİVAL ENJEKSİYON	4	95.00	15.18	A		
MOCK İYONTOFOREZ	4	102.75	8.77	A		
FORTİFİYE DAMLA	4	31.00	4.92	A		

$$F_{(5;24)} = 44.16 \text{ p} < 0.001$$

Transkorneal iyontoforez ile korneada ortalama $639.17 \pm 57.55 \mu\text{g/g}$ konsantrasyon elde edilirken, transskleral iyontoforezde $231.17 \pm 35.55 \mu\text{g/ml}$, antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lensle $125.67 \pm 15.50 \mu\text{g/ml}$, subkonjonktival enjeksiyonla $95.00 \pm 15.18 \mu\text{g/ml}$, mock iyontoforez ile $102.75 \pm 8.77 \mu\text{g/ml}$, topikal fortifiye damla ile $31.00 \pm 4.92 \mu\text{g/ml}$ tobramisin sülfat elde edildi.

Tobramisin emdirilmiş yumuşak kontakt lens, subkonjonktival enjeksiyon, mock iyontoforez ve topikal fortifiye tobramisin damla yöntemleri ile korneada elde edilen antibiyotik düzeyleri arasında istatistiksel farklılık bulunamadı ($p > 0.05$). Transskleral iyontoforez ile, subkonjonktival enjeksiyon, mock iyontoforez,

antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lens ve topikal fortifiye damla uygulamasına göre korneada yüksek oranda antibiyotik konsantrasyonu sağlandı ($p<0.001$). Transkorneal iyontoforez ile korneada diğer uygulama şekillerinden daha fazla oranda tobramisin elde edildi ($p<0.001$). Altı değişik yöntem ile elde edilen korneadaki tobramisin değerleri Şekil 11' de gösterilmiştir.



Şekil 11: Korneaki tobramisin sülfatın ortalama değerleri.

Farklı antibiyotik uygulamaları ile hümör aközde elde edilen tobramisin sülfat değerleri Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III: Hümör aközdeki tobramisin sülfat değerleri.

TEDAVILER	HUMOR AKOZ	
	% Bağlanma	Tobramisin konsantrasyonu µg/ml
TRANSKORNEAL İYONTOFOREZ	37.78	61
	30.13	89
	34.26	73
	31.59	88
	31.05	85
	35.48	67
TRANSSKLERAL İYONTOFOREZ	42.83	46
	38.16	58
	43.10	48
	36.83	66
	46.10	37
	36.97	54
YUMUŞAK LENS	51.13	32
	60.73	20
	52.92	24
	47.79	36
	49.85	34
	45.61	41
SUBKONJONKTİVAL ENJEKSİYON	53.17	28
	61.12	20
	52.37	30
	54.06	26
MOCK İYONTOFOREZ	49.52	34
	44.60	42
	59.16	22
	44.37	43
TOPIKAL FORTIFIYE DAMLA	86.38	4
	86.73	4
	75.90	9
	108	0

Hümör aközdeki tobramisin değerlerinin istatistiksel karşılaştırması Tablo IV'de gösterilmiştir.

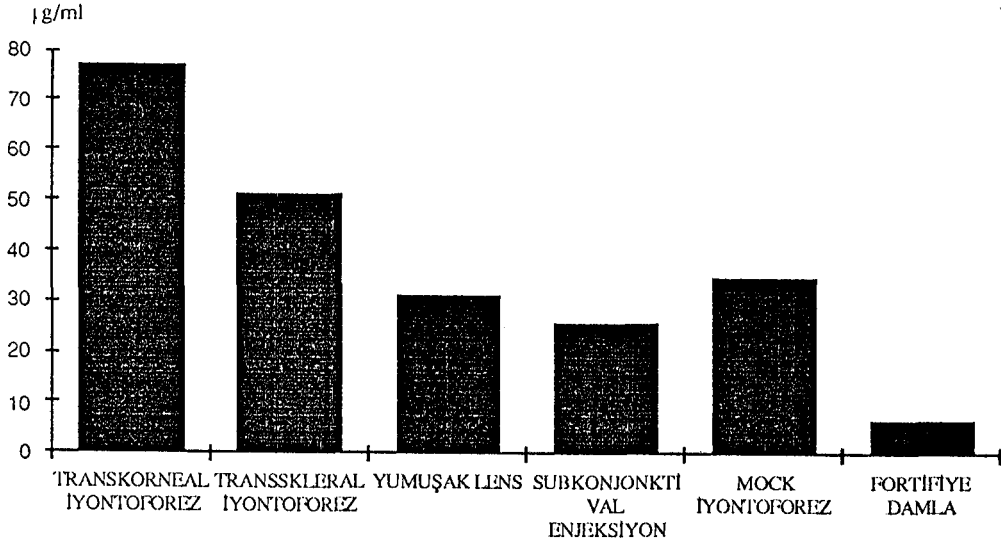
Tablo IV: Hümör aköz tobramisin değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

TEDAVİ GRUPLARI	GÖZ SAYISI	ORTALAMA	STANDART HATA	KARŞILAŞTIRMA			
TRANSKORNEAL İYONTOFOREZ	6	77.17	4.83				D
TRANSSKLERAL İYONTOFOREZ	6	51.50	4.13			C	
YUMUŞAK LENS	6	31.17	3.19		B		
SUBKONJONKTİVAL ENJEKSİYON	4	26.00	2.16		B		
MOCK İYONTOFOREZ	4	35.25	4.85		B		
FORTİFİYE DAMLA	4	6.75	1.60	A			

$$F_{(5;24)} = 37.69 \text{ p} < 0.001$$

Transkorneal iyontoforez ile hümör aközde $77.17 \pm 4.83 \mu\text{gr/ml}$, transskleral iyontoforez ile $51.50 \pm 4.13 \mu\text{gr/ml}$, tobramisin emdirilmiş yumuşak lens ile $31.17 \pm 3.19 \mu\text{gr/ml}$, subkonjonktival enjeksiyon ile $26 \pm 2.16 \mu\text{gr/ml}$, mock iyontoforez ile $35.25 \pm 4.85 \mu\text{gr/ml}$, topikal fortifiye damla ile $6.75 \pm 1.60 \mu\text{gr/ml}$ tobramisin değerleri elde edildi. Subkonjonktival enjeksiyon, mock iyontoforez ve tobramisin emdirilmiş yumuşak kontakt lens uygulama yöntemleri arasında istatistiksel fark bulunamazken her üç yöntemle elde edilen antibiyotik konsantrasyonu topikal fortifiye damladan anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0.001$). Transskleral iyontoforez ile hümör aközde elde edilen tobramisin sülfat miktarı ise yumuşak kontakt lens, subkonjonktival enjeksiyon ve mock iyontoforezden anlamlı ölçüde yüksek olarak saptandı ($p < 0.001$). Transkorneal iyontoforez ile hümör aközde diğer uygulama yöntemlerinden anlamlı derecede yüksek oranda tobramisin elde edildi ($p < 0.001$).

Hümör aközde elde edilen tobramisin değerleri Şekil 12' da gösterilmiştir.



Şekil 12: Hümör aközdeki tobramisin sülfatın ortalama değerleri.

Tobramisinin farklı uygulamaları sonucunda vitreusta elde edilen değerleri tablo V'de gösterilmiştir.

Tablo V: Vitreus tobramisin değerleri.

TEDAVILER	VITREUS	
	% Bağlanma	Tobramisin konsantrasyonu µg/ml
TRANSKORNEAL İYONTOFOREZ	81.70	6
	75.93	9
	81.97	6
	86.48	4
	89.34	3
	94.17	2
TRANSSKLERAL İYONTOFOREZ	63.70	16
	68.47	14
	62.13	19
	53.01	24
	76.08	9
	63.28	16
YUMUŞAK LENS	95.71	0.9
	104	0
	108	0
	102	0
	113	0
	101	0
SUBKONJONKTİVAL ENJEKSİYON	89.13	3
	89.49	3
	81.24	6
	79.10	7
MOCK İYONTOFOREZ	96.05	0.7
	94.83	1
	114	0
	102	0
TOPIKAL FORTİFİYE DAMLA	103	0
	109	0
	110	0
	104	0

Farklı uygulama yöntemleri sonucu vitreusta elde edilen tobramisin sülfat düzeylerinin karşılaştırılması tablo VI'da gösterilmiştir.

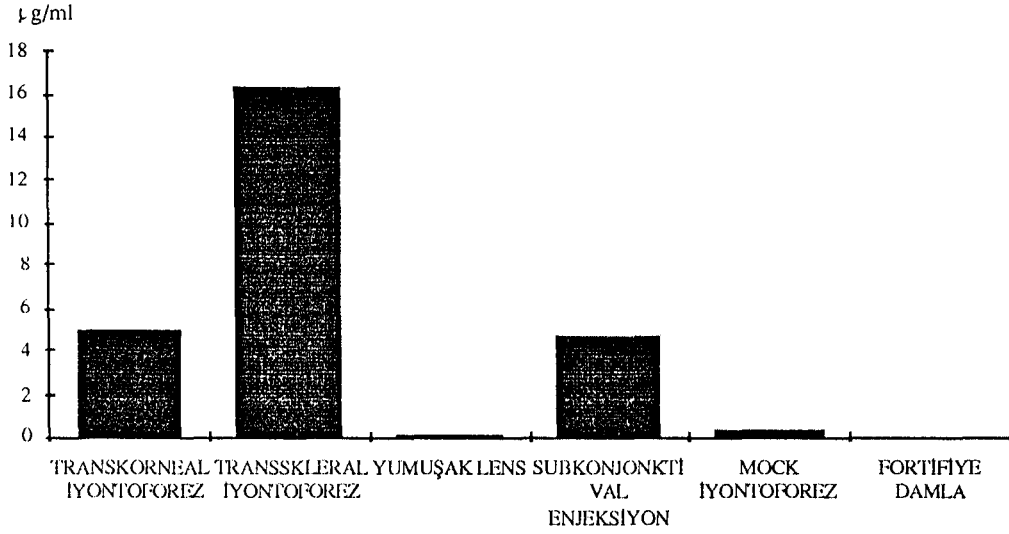
Tablo VI: Vitreus tobramisin sülfat değerlerinin karşılaştırması.

TEDAVİ GRUPLARI	GÖZ SAYISI	ORTALAMA	STANDART HATA	KARŞILAŞTIRMA		
TRANSKORNEAL İYONTOFOREZ	6	5.0	1.03		B	
TRANSSKLERAL İYONTOFOREZ	6	16.33	2.04			C
YUMUŞAK LENS	6	0.15	0.15	A		
SUBKONJONKTİVAL ENJEKSİYON	4	4.75	1.03		B	
MOCK İYONTOFOREZ	4	0.43	0.25	A		
FORTİFİYE DAMLA	4	0.00	0.00	A		

$$F(5; 24) = 30.66 \text{ p} < 0.001$$

Transkorneal iyontoforez ile vitreusta, ortalama $5.00 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$, transskleral iyontoforez ile $16.33 \pm 2.04 \mu\text{g/ml}$, tobramisin emdirilmiş yumuşak kontakt lens ile $0.15 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$, subkonjonktival enjeksiyon ile $4.75 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$, mock iyontoforez ile $0.43 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ lik tobramisin konsantrasyonu elde edilmiştir. Topikal fortifiye damla ile vitreusta tobramisin sülfat saptanamamıştır. Mock iyontoforez ve tobramisin emdirilmiş yumuşak lens arasında vitreus konsantrasyonları açısından fark bulunamamıştır. Transkorneal iyontoforez ve subkonjonktival enjeksiyonlar arasında vitreusa antibiyotik ulaştırma açısından fark bulunamazken, bu uygulama yöntemleri ile mock iyontoforez ve antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lensten istatistiksel olarak önemli oranda fazla tobramisin elde edilmiştir ($p < 0.001$). Transskleral iyontoforez ile vitreusta diğer uygulama yöntemlerine göre anlamlı ölçüde yüksek tobramisin sülfat değerleri bulunmuştur ($p < 0.001$).

Farklı uygulama yöntemleri ile elde edilen ortalama tobramisin değerleri Şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13: Vitreustaki tobramisin sülfatın ortalama değerleri.

Transkorneal iyontoforez yapılan tüm gözlerde hafif korneal epitelyal ödem, hafif konjonktival hiperemi ve konjonktiva damarlarında dolgunluk gözlemlendi. Hafif muköz sekresyon transkorneal ve transskleral iyontoforez yapılan gözlerde izlenirken, mock iyontoforez uygulanan gözlerde görülmedi. Transkorneal iyontoforez yapılan iki gözde, mock iyontoforez yapılan bir gözde kornea periferinde minimal epitel hasarı saptandı. Kornea ve lenste opaklaşma görülmedi. İriste patoloji gözlenmedi.

TARTIŞMA

Topikal uygulanan bir antibiyotiğin klinik önemini belirlemede en önemli faktörlerden birisi ilaca karşı korneanın geçirgenliğidir. Kornea permeabilitesini çeşitli faktörler etkiler, bunlar kornea tabakalarının yapısı ve doğası, antibiyotiğin yapısı ve doğası, ilacın formüle ediliş biçimi ve göze uygulama şeklidir²⁵.

Rasyonel bir tedavi için klinik ortamda antibiyotiğin mikroorganizmaya en etkili formda verilmesi gereklidir. Antibiyotikler göz enfeksiyonlarında sistemik, topikal, perioküler veya intraoküler olarak kullanılabilirler.

Antibiyotiklerin kemoterapötik etkilerini göstermesindeki temel prensiplerden birisi seçici toksik etkidir. İlaçlar patojenik bakteriye karşı toksik etki gösterirken, vücut hücrelerine karşı nontoksiktir. İdeal olarak bu iki etki birbirinden bağımsızdır, ancak pratikte antibiyotikler memeli hücrelerine karşı değişik derecelerde toksik etki gösterirler. Sistemik olarak verilen bir ilaç biokimyasal özelliklerine bağlı olarak, bütün vücuda yayılır. Böylece enfekte olmayan vücut bölümleri de ilaçla karşı karşıya gelir ve yan etkiler ortaya çıkar. Genel toksik etkiyi çıkaracak düzeyde verilen antibiyotikler oküler dokulara oldukça düşük konsantrasyonlarda ulaşabilirler⁹. Leibowitz⁹ ve arkadaşları, tavşanlarda I.V. tedaviden sonra keratit tedavisi için korneada yeterli antibiyotik konsantrasyonunun oluşmadığını bildirmişlerdir. Davis⁵¹. ve arkadaşları da

yaptıkları çalışmalarla keratit tedavisinde sistemik antibiyotik uygulamasının yerinin olmadığını kabul etmişlerdir. Bugün genel olarak keratit tedavisinde sistemik antibiyotik kullanımının yeri olmadığı kabul edilmektedir^{3,9,48}. Endoftalmilerde inflamasyondan dolayı bozulan kan göz bariyeri nedeni ile sistemik olarak verilen antibiyotik geçişi bir miktar artabilmektedir⁵². Göz enfeksiyonlarının tedavisinde sistemik antibiyotik kullanımı kısıtlı olduğundan araştırmamıza dahil etmedik.

Oftalmolojide göz enfeksiyonlarının tedavisinde topikal uygulama sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak klasik olarak bulunabilen pek çok göz damlasının konsantrasyonu şüpheli deneysel bilgilere dayandırılarak oluşturulmuştur⁴⁷. Bazı yazarlar, hazır ticari antibiyotikli göz damlalarının göze damlatıldıktan sonra dokularda ve göz içinde istenilen MIC değerine ulaşamadıklarını iddia etmektedirler^{47,53}. Bu nedenle, parenteral formlardan yararlanarak, çeşitli taşıyıcı sıvılar ile yüksek konsantrasyonda antibiyotik içeren fortifiye göz damlaları hazırlanması önerilmektedir³⁸. Kuppferman ve Leibowitz⁴⁷ klasik topikal damlalarda bulunan konsantrasyonun dört katı kullanıldığında, *Pseudomonas Aeruginosa*'nın korneadan daha çabuk elimine edilebildiğini bildirmişlerdir. Baum ve arkadaşları⁵³ tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada klasik % 0.3'lük gentamisin 6 saat süre ile 30 dakikada bir damlatılmasından bir saat sonra korneada 1 µgr/g'lık konsantrasyon elde etmişler ve bu değer pek çok mikroorganizmayı elimine etmek için yeterli olmadığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada da % 1.5 mg/ml'lik tobramisin 15'er dakika aralıklarla 2 saat damlatılması ile 1 saat sonra korneada ortalama 31.00 ± 9.83 µg/g, hümeör aközde 6.75 ± 3.20 µg/ml'lik değerler elde edildi. Vitreusta ise tobramisin sülfat saptanamadı. Böylece topikal fortifiye damla ile tavşan gözlerinde ön segmentte *Pseudomonas*

Aeruginosa için 2-100 µg/ml olarak bildirilen MİC değerleri arasında bir değer elde etmiş olduk¹².

Gilbert⁴ ve arkadaşları tavşan gözlerinde % 1.1' lik tobramisin'in bir damlasından 15 dakika sonra korneada 11.0 ± 4.9 µg/g'lık değer bulurken, hü-mör aközde ise tobramisin saptamamışlardır. Willhelms² ve arkadaşları, % 1.36 lık tobramisin'in 2 saat, 15 dakikada bir damlatılmasıyla korneada 26 µg/g. lık tobramisin saptamışlardır. Rootman⁵ ve arkadaşları ise 1.36 mg/ml. lik tobramisin'in 4 saat süre de, yarım saatte bir damlatılması ile korneada antibiyotik saptayamazken, hü-mör aközde 0.4 ± 0.4 µg/g. lık tobramisin değeri bildirmişlerdir. Baum ve Barza⁶, ise Pseudomonas Aeruginosa ile enfekte tavşanlarda 8 saat, saatte bir damlatılan % 1.36 lık gentamisin ile 2.21 ± 0.08 µg/g. lik kornea değeri elde ederken, hü-mör aközde 44.2 ± 6.4 µg/ml. değerler elde etmişlerdir. Sloan ve arkadaşları¹⁰ ise % 2lik gentamisin'in 1 saat, 15 dakikada bir damlatılması ile hü-mör aközde 9.6 µg/ml lik değeri bildirmişlerdir.

Yukarıda da görüldüğü gibi aminoglikozid antibiyotiklerin göze penetrasyonunu saptamak üzere yapılan çalışmalarda değişik oranlar bildirilmektedir¹². Topikal olarak kullanılan bir antibiyotiğin ölçülebilen biyolojik aktivitesi oküler inflamasyona, doku ağırlığına ve ölçüm tekniğine bağlı olarak değişmektedir. Bu üç değişken çalışmalar arasındaki farklılığın nedeni olabilir. İnflame gözler antibiyotiği daha iyi absorbe ederler, ancak enflamasyon doku ödemeine neden olur; böylece dokuda artan sıvı miktarına ve artan ağırlığa bağlı olarak yüksek konsantrasyonda antibiyotik ölçülmüş olabilir. Topikal olarak uygulanan antibiyotiğin etkinliğini enfekte dokunun yeri, uygulanan damlanın sıklığı ve süresi, oküler inflamasyonun derecesi ve enfeksiyon

ajanının antibiyotiğe duyarlılığı ve enfeksiyon sahibinin rezistansı belirler⁵⁴.

Aminoglikozid antibiyotiklerin topikal uygulanması ile lokal olarak yüksek kornea ve hümör aköz değerleri elde edilebilir. Bu şekilde korneada istenilen terapötik etki elde edilirken diğer dokulardaki antibiyotik konsantrasyonu düşük kalmaktadır. Antibiyotiklerin lokal olarak uygulanması ile sistemik etkiden korunulmaktadır. Antibiyotiklerin etkinliklerini arttırmak için klasik dozlardan daha yüksek konsantrasyonda, fortifiye damla olarak bile kullanılsa, mikroorganizmaları korneadan eradike etmek için gerekli olan total ilaç miktarı, perioküler enjeksiyon ve sistemik enjeksiyon yöntemlerine göre daha azdır.

Etkili konsantrasyon oluşturmak için damlaların en fazla yarım saatte bir damlatılması, hastayı hospitalize etmeyi gerektirmesi, yoğun bir hemşire bakımı ve emek harcamaya neden olması ve hastanın uyku dengesini bozması topikal uygulamanın dezavantajları olarak görülmektedir.

Perioküler antibiyotik enjeksiyonu postoporetif dönemde enfeksiyondan korunmak amacı ile ve keratitlerde tedavi amacı ile sıklıkla kullanılır. Perioküler enjeksiyon, subkonjonktival, subtenon veya retrobulber olarak yapılabilir. Perioküler aminoglikozid enjeksiyonu ile sistemik kullanıma göre daha yüksek intraoküler konsantrasyonlar elde edildiği ise bilinmektedir⁵¹. Subkonjonktival ve subtenon enjeksiyonlar arasında farklılıklar bildirilsede Barza ve arkadaşları²⁹ iki yöntemin etkinliğinin eşit olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir. Perioküler enjeksiyondan sonra ilaçların göze penetrasyonu konusunda çeşitli spekülasyonlar vardır. Tavşanlarda yapılan bir deneyde subkonjonktival olarak verilen hidrokortizonun, konjonktivadaki enjeksiyon deliğinden geri çıkarak gözyaşı ile karıştığı ve korneaya bu şekilde penetre

olduğu bildirilmiştir. Leibowitz ve arkadařları⁹, 25 No'lu iğne ile enjeksiyon yapıldıktan sonra enjeksiyon yerinden antibiyotiğin sızarak göz yaşına karıştığını ve subkonjonktival enjeksiyonun antibakteriyel etkinliğinin buradan kaynaklandığını iddia etmektedirler. Leibowitz'e göre 30 No'lu iğne kullanıldığında ve enjeksiyon yapıldıktan hemen sonra gözün yıkanması ile subkonjonktival enjeksiyonun korneadaki bakterilere karşı etkisi görülmemektedir. Konjonktivada bir defekt yoksa penetrasyonun skleradan diffüzyon yolu ile olduğu bildirilmiřtir²⁹. Ancak skleradan difüzyon yolu ile geçiş daha az olmakta, enjeksiyon bölgesindeki sklera ve koroidea da ilaç konsantrasyonu yüksek olurken, diğer bölgelerde yeterli düzeyde ilaç konsantrasyonu bulunmamaktadır.

Subkonjonktival veya subtenon olarak verilen radyoopak bir madde enjeksiyon bölgesinde kalırken, retrobulber yapılan madde ortibaya doğru yayılmaktadır²⁹. Baum ve arkadařları³⁰ retrobulber enjeksiyondan sonra düşük antibiyotik konsantrasyonu saptanmasının nedenini, tavşanların zengin bir orbital pleksusa sahip olmasına ve buradaki kan damarlarından diffüzyon yolu ile uzaklaştırılmasına bağlamışlardır.

Baum ve arkadařları²⁹ tavşanlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada, subkonjonktival enjeksiyon ile normal tavşan gözlerinde tüm dokularda yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlarken, retrobulber enjeksiyon ile elde edilen antibiyotik konsantrasyonları daha düşük düzeylerde kalmıştır. Enfekte gözlerde ise vitreus, arka sklera ve koroid-retina antibiyotik konsantrasyonlarını her iki yöntemlede birbirlerine yakın olarak bildirmişlerdir. Subkonjonktival ve subtenon enjeksiyonların eşit etkinlikte kabul edilmesi ve subkonjonktival enjeksiyonun retrobulber enjeksiyona göre

daha yüksek antibiyotik penetransı oluşturması nedeniyle araştırmamızda perioküler enjeksiyon olarak subkonjonktival şekli uyguladık. Subkonjonktival enjeksiyon ile kornea periferinde daha yoğun ilaç konsantrasyonu saptanırken, santral korneada daha düşük konsantrasyonda ilaç bulunmaktadır. Merkezi korneada daha düşük konsantrasyon olmasına rağmen subkonjonktival enjeksiyon ile tüm kornea bölgelerinde minimum inhibitör konsantrasyon geçilmektedir. Bu bilgilere bağlı olarak korneadaki enfeksiyonun lokalizasyonu nerede olursa olsun, subkonjonktival enjeksiyon yerinin önemli olmadığı sonucu çıkabilir⁽³²⁾.

Çalışmamızda 20 mg tobramisin subkonjonktival enjeksiyonundan bir saat sonra korneada ortalama $95 \pm 15.18 \mu\text{g/g}$, hümör aközde $26.0 \pm 2.16 \mu\text{g/ml}$, vitreusta $4.75 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$ lik değerler elde edildi. Wilhelmus ve arkadaşları² insanlarda 20 mg tobramisin subkonjonktival uygulaması ile ikinci saatte hümör aközde $23 \mu\text{g/ml}$ lik konsantrasyon elde edildiğini bildirmişlerdir. Grossman ve arkadaşları⁵⁵ 20 mg gentamisin subkonjonktival uygulanması ile korneada birinci saat sonunda $71.8 \mu\text{g/g}$, hümör aközde $12.4 \mu\text{g/ml}$, vitreusta $2.2 \mu\text{g/ml}$ lik konsantrasyonlar elde etmişlerdir. Oakley ve arkadaşları³² da 30 mg gentamisin subkonjonktival uygulaması ile korneada birinci saatte $55 \mu\text{g/g}$, hümör aközde $4.4 \mu\text{g/ml}$ lik antibiyotik konsantrasyonu elde etmişlerdir. Rubinstain⁷, tavşanlarda 10 mg gentamisin subkonjonktival verimi ile $3 \mu\text{g/ml}$ lik vitreus değeri bildirmiştir. Subkonjonktival tobramisin enjeksiyonu sonucu kornea, hümör aköz ve vitreus değerlerini literatürle karşılaştırdığımızda her üç örnekte de daha yüksek antibiyotik değerleri elde ettiğimiz görülür. Bu, kullandığımız yöntem bağlı olarak gelişmiş olabilir. Tobramisin subkonjonktival enjeksiyon şeklinde uygulanması ile topikal fortifiye damlaya göre korneada yaklaşık 3 kat, hümör aközde ise yaklaşık 4 kat fazla

antibiyotik değeri sağlandı. Vitreusta ise topikal fortifiye damla ile antibiyotik saptanamazken, subkonjonktival enjeksiyon ile vitreusa geçişin sağlanabildiği görüldü.

Enjeksiyonun ağrılı olması, enjeksiyon yerinde subkonjonktival hemoraji ve enflamasyona neden olması, enjeksiyonun bir hekim tarafından yapılmasının gerekliliği, topikal damlaya göre daha pahalı olması, enjeksiyon sırasında ilacın göz içine verilebilme riskinin olması, subkonjonktival enjeksiyon yönteminin dezavantajlarıdır. Ayrıca subkonjonktival ilaç uygulamasından sonra kan dolaşımında ilaç saptanabilmesi ve bu şekilde kullanılan ilaç miktarının topikal kullanıma göre daha fazla olması ile sistemik yan etkileri de görülebilir⁽²⁸⁾.

Terapötik yumuşak lensler kornea incilmesi ile birlikte seyreden enfeksiyöz ülserlerde, postoperatif dönemde sütün yetersizliğinde ve keratoplasti sonrasında epitelizasyonu hızlandırmak amacıyla kullanılabilir⁵⁶. Terapötik kontakt lens varlığında topikal olarak uygulanan ilaçların ön segmente geçişinin nasıl etkilendiği tam olarak bilinmemektedir. Pilocarpin, gentamisin ve floresein ile yapılan çalışmalar da hidrofilik yumuşak kontakt lenslerin, bu maddelerin oküler penetrasyonu için taşıyıcı bir sistem olarak rol oynadığı gösterilmiştir^{41,45}. Bu etkinin ise yumuşak kontakt lensin topikal uygulanan maddelerin oküler yüzeyle temasını uzatarak gerçekteleştiği düşünölmektedir. Ancak ilacın penetrasyon miktarı, ilacın lens tarafından absorpsiyonuna ve serbest bırakılmasına, ilacın konsantrasyon derecesine ve molekül ağrılığına, kontakt lensin yapısına ve doğasına baęlıdır⁴¹.

Yüksek su içerikli kontakt lenslerin ilacı absorpsiyon miktarı fazladır. Bu nedenle çalışmamızda yüksek su içerikli CW79 kontakt lensleri kullanılmıştır.

Çalışmamızda yumuşak kontakt lensin 2 saat gözde bırakılması ile korneada $125.67 \pm 15.50 \mu\text{g/g}$ lık, hüümör aközde ise $31.17 \pm 3.19 \mu\text{g/ml}$ vitreusta $0.15 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ lik değerler elde edildi.

Matoba ve McCulley⁴¹ çalışmalarında yüksek su içerikli yumuşak lenslerin topikal fortifiye tobramisinini geçişini dördüncü saatte istatistiksel olarak önemli derecede arttırdığını göstermişlerdir. Matoba ve arkadaşları, 15 dakikada bir damlatılan fortifiye tobramisin ile 2 saatte, lens takılmayan grupta $60 \mu\text{g/ml}$ lik, lens takılan grupta $110 \mu\text{g/ml}$ lik kornea değerleri elde etmişlerdir. Çalışmamızda kontakt lens kullanan grupta kornea değerlerimiz birbirlerine benzerken, Matoba, lens takılmayan grupta yaklaşık iki katımız kornea tobramisin konsantrasyonu bildirmiştir. Hull⁵⁷ ve arkadaşları ise prednisolon ile yaptıkları çalışmada önceden ilaçla ıslatılmış yumuşak kontakt lensle topikal damlaya göre 2-3 kat fazla ön segment konsantrasyonu elde etmişlerdir. Çalışmamızda yumuşak kontakt lens ile elde ettiğimiz kornea değerleri topikal fortifiye damlaya göre 4.05 kat, subkonjonktival enjeksiyona göre 1.32 kat daha fazla oldu. Yumuşak kontakt lens ile elde ettiğimiz hüümör aköz değerleri topikal fortifiye damlaya göre 4.61 kat, subkonjonktival enjeksiyona göre 1.19 kat fazla oldu. Yumuşak kontakt lens ile elde ettiğimiz vitreus değeri ise ihmal edilebilir düzeylerde kaldı.

Araştırmamızda kontakt lens takıldıktan sonra anestezi altındaki tavşanların göz kırpma reflekslerinin azlığı göz önüne alınarak kurumayı önlemek için göz kapakları flasterle kapatıldı. Bu nedenle göz kapak hareketlerinin olmaması ve refleks göz yaşı salgılanmasının az olması, ön segmente ilaç penetrasyonunu arttırmış olabilir.

Terapötik lensin takıldıktan sonra hastanın ağrısında ileri derecede azalma

olması ve hastanın gözünü açabilmesi, ön segmente yüksek konsantrasyonda ilaç geçebilmesi bu yöntemin antibiyotik uygulanmasında tercih edilebilecek bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

Terapötik bandaj lenslerin uygulama alanları giderek genişlemektedir. Keratokonjonktivitis sikkalı hastalarda, ekposure keratitlerde, derin korneal ülserlerde hastalara sık topikal medikasyon uygulanması gerekmektedir. Hidrofilik lenslerin korneal hastalıklarda kullanılmaya başladığı ilk zamanlarda preservatif içeren damlaların lensde konsantre edilerek korneaya toksik olabileceğinden korkulurdu⁵⁸. Bu yüzden bandaj lens takılıp sık topikal medikasyon gereken hastaların tedavisi çeşitli problemler doğurmuştu. Ancak son çalışmalar ve klinik deneyler preservatif içeren damlaların bandaj lenslerin üzerine damlatılmasıyla herhangi bir toksik etkiye bulunmadığını göstermiştir. Lemp⁵⁸, bandaj lens kullanan ve en az iki saatte bir suni gözyaşı damlatmak zorunda olan keratokonjonktivitis sikkalı hastaları izlemiş ve bu hastaların kornea epiteli ve endotellerinde herhangi bir değişiklik saptayamamıştır. Yine lenslerin spektrofotometrik incelemelerinde lensler üzerinde preservatif madde bulunamamıştır. Lemp preservatif içeren topikal damlaların güvenle kullanılabilceğini bildirmiştir. Sekonder enfeksiyon gelişme şansı da yumuşak kontakt lens kullanılan olgularda düşünülmesi gereken yönlerden birisidir.

Son zamanlarda domuz sklera kollajeninden elde edilen, ıslatıldığında belli bir sürede gözde çözünen ve terapötik bandaj lenslerin bir versiyonu olarak sunulan kollajen shildslerin de ilaç penetrasyonunu arttırabileceği bildirilmiştir^{59,60}. Kollajen shildslerin göze ilaç penetrasyonunu arttırması yanında çözünen kollajenin kornea yara iyileşmesini de hızlandırabileceği bildirilmektedir³⁹. Bu nedenle oftalmolojide oldukça yeni olan kollajen shildslerin kullanımları konusunda araştırmalara gereksinim vardır.

İyontoforezin göz hastalıklarında ayrıntılı olarak araştırılıp geniş olarak kullanılması 1940'lı yıllarda Von Sallmann ile başlar^{61,62}. Daha sonra bu yöntem geliştirilerek konjonktival cerrahi için lokal anestezi amacı ile⁶³; göz kapağı operasyonlarında lokal anestezi amacı ile⁶⁴; fungal enfeksiyonlarda ketakanazolun göze penetrasyonunu arttırmada⁶⁵; floreseinin göz içine geçişinin artırılarak çeşitli oküler fonksiyonların incelenmesinde⁶⁶; metilen mavisi ile skleranın boyanması ve laser sklerostomi yapılmasında⁶⁷, filtrasyon cerrahilerinden sonra fibrozisi azaltmak amacı ile 5-florourasil veriminde⁶⁸; kornea opasitelerinin kortikosteroid iyontoforeziyle azaltılmasında⁶⁹; keratitlerde ve endoftalmilerde çeşitli antibiyotiklerin göz içine geçişini arttırmak amacı ile kullanılmaktadır⁴⁹.

Göz içine ilaç penetrasyonunu arttırmak amacı ile transkorneal veya transskleral iyontoforez uygulanabilir. Transkorneal iyontoforez ile ön segmentte, transskleral iyontoforez ile vitreusta yüksek ilaç konsantrasyonu elde edilebilmektedir.

Çalışmamızda 5 dakika süre ve 0.8 mA'lik elektrik akımı ile yapılan transkorneal iyontoforez sonucu korneada $639.17 \pm 57.55 \mu\text{g/g}$, hümör aközde $77.17 \pm 4.83 \mu\text{g/ml}$, vitreusta $5.00 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$ ' lik tobramisin değeri elde edildi. Transkorneal iyontoforez koşullarında elektrik akımı verilmeden yapılan mock iyontoforez sonucu korneada $102.75 \pm 8.77 \mu\text{g/g}$, hümör aközde $35.25 \pm 4.85 \mu\text{g/ml}$, vitreusta $0.43 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ ' lik tobramisin değerleri elde edildi. Rootman ve arkadaşlarının⁵ albino taşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 10 dakika süre ile 0.8 mA akımın 25 mg/ml lik tobramisin solusyonundan geçirilmesi ile kornea stromasında $880.2 \pm 45.4 \mu\text{g/g}$, hümör aközde $312.8 \pm 34.2 \mu\text{g/ml}$, 5 dakikalık iyontoforez sonucu kornea stromasında $607.6 \pm 99.8 \mu\text{g/g}$, hümör aközde ise $145.3 \pm 25.8 \mu\text{g/ml}$

lik değerler bildirmişlerdir. 5 dakikalık iyontoforez sonucu Rootman ve arkadaşlarının elde ettiği kornea stroma tobramisin konsantrasyonları ile çalışmamızda elde ettiğimiz kornea konsantrasyonları birbirine benzerken, bizim hümör aköz değerlerimizin, Rootman ve arkadaşlarının değerlerine göre daha düşük düzeyde olduğu görüldü. Hobden ve arkadaşları⁷⁰ ise enfekte kornealarda 25 mg/ml lik tobramisinin 0.8 mA ve 10 dakika süre ile iyontoforezi sonucu, korneada 641.4 ± 13.98 $\mu\text{g/g}$ lık ilaç konsantrasyonu elde etmişlerdir. Aynı çalışmada mock iyontoforezle $171.0 \pm 31,10$ $\mu\text{g/g}$ lık kornea ilaç değeri bildirmişlerdir. Hobden ve arkadaşları korneal enfeksiyonun, iyontoferez yönteminde ilaç penetrasyonunu etkilemediğini bildirmişlerdir. Mock iyontoforezle elde ettiğimiz 102.75 ± 8.77 $\mu\text{g/g}$ lık kornea konsantrasyonumuz Hobden⁷⁰'e göre daha düşük düzeyde bulunmuştur. Bu da bizim silindirik kabı 5 dakika süre ile tutmamıza bağlı olabilir. Grossman ve arkadaşlarının⁵⁵ 0.2 mA ve 10 dakika süreyle uyguladıkları iyontoforez sonucu korneada 283 ± 185 $\mu\text{g/g}$, hümör aközde 41.8 ± 10.3 $\mu\text{g/ml}$, vitreusta ise 0.4 ± 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ' lik gentamisin düzeyleri bildirmişlerdir. Grossman ve arkadaşlarına göre transkorneal iyontoforez ile vitreusa çok düşük miktarda antibiyotik geçirilebilmektedir.

Transkorneal iyontoforez ile elde ettiğimiz sonuçları diğer yöntemler ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırdığımızda, korneada topikal fortifiye damlaya göre 20.6 kat, subkonjonktival enjeksiyona göre 6.73 kat, antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lense göre 5.09 kat ve mock iyontoforeze göre 6.22 kat yüksek değer elde edildi. Transkorneal iyontoforez ile hümör aközde topikal fortifiye damlaya göre 11.43 kat, subkonjonktival enjeksiyona göre 2.97 kat, antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lense göre 2.48 kat ve mock iyontoforeze göre 2.19 kat yüksek geçiş sağlandı. Vitreusta elde edilen değer ise subkonjonktival enjeksiyon ile elde edilen tobramisin

değerine benzerlik göstermekte idi. Elektrik akımı verilmeden yapılan mock iyontoforezde topikal fortifiye damla ve subkonjonktival enjeksiyon ile elde edilen kornea konsantrasyonlarından daha yüksek değerler elde edilmesi mock iyontoforez sırasında, daha yüksek konsantrasyonda 25 mg/ml lik tobramisin solusyonu kullanmamıza ve 5 dakika süre ile gözle temasta tutmamıza bağlı olabilir.

Transkorneal iyontoforez yapılan gözlerde hafif korneal epitelyal ödem, hafif konjonktival hiperemi ve konjonktival damarlarda dolgunluk ve hafif muköz sekresyon görüldü. Transkorneal iyontoforez yapılan iki gözde, mock iyontoforez yapılan bir gözde kornea periferinde minimal epitel hasarı saptandı. Kornea ve lenste opaklaşma görülmedi; iriste de herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Çalışmamızda iyontoforezin kornea endoteline olan etkisini inceliyemedik ancak, Rootman ve arkadaşları⁵ yaptıkları bir çalışmada, iyontoforez sonrası ışık ve elektron mikroskopisi incelemesinde, stroma ve endotelde bir patolojiye rastlamazken, kornea epitel hücrelerinde epitel ödemi ve fokal hücre yıkımları göstermişlerdir. Erlanger⁷¹ 30 yıllık süre içinde 100.000 den fazla hasta üzerinde yaptığı çalışmalarda iyontoforezden sonra ilacın cinsine, uygulanan akımın süresine ve şiddetine göre beliren kornea opaklaşmaları saptamıştır. Grossman ve arkadaşları⁵⁵ da transkorneal iyontoforezden sonra görülen kornea opaklaşmalarının elektrik akımından çok ilaç tarafından oluşturulduğunu iyontoforezin endotele ve kornea kalınlığına etki etmediğini bildirmişlerdir. Von Sallmann⁶¹ ise insan kornealarında 5 dakika süre ile 2 mA akımın güvenli olarak uygulanabileceğini bildirmiştir. Çalışmamızda kornea opasitesi gözlemedik, 3 olguda kornea periferinde görülen minimal epitel hasarını kullanılan aparata bağladık.

Sonuç olarak transkorneal iyontoforez yöntemi ile kornea ve hüümör aközde

gözün en korkulan patojeni olan *Pseudomonas Aeroginosa* için belirtilen 2 - 100 $\mu\text{g/ml}$ ' lik MİC değerleri geçilmiş oldu ve transkorneal iyontoforezin ucuz, hızlı, etkin güvenilir ve noninvaziv bir yöntem olduğu görüşü elde edildi¹².

Transskleral iyontoforez özellikle vitreusta yüksek konsantrasyonda ilaç elde edebilmek istenildiğinde etkin bir yöntem olarak bildirilmektedir^{49,72}. Sklerada daha yüksek bir akım sağlayabilmek için elektrodun gözle temas ettirilen kısmının dar olması önerilmektedir^{21,72}. Biz de çalışmamızda transskleral iyontoforezi 20 mg tobramisin sülfatın subkonjonktival olarak verilmesinden sonra, subkonjonktival alana 1mm. genişliğinde ince bir platin elektrot sokarak uyguladık. 5 dakika süre ile 0.8 mA akım uygulanarak yapılan transskleral iyontoforez sonucu korneada $231.17 \pm 35.55 \mu\text{g/g}$, hümor aközde $51.50 \pm 4.13 \mu\text{g/ml}$, vitreusta $16.33 \pm 2.04 \mu\text{g/ml}$ 'lik değerler elde edildi.

Barza⁷² ve arkadaşları, maymunlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada, 100 mg/ml lik gentamisinden 1.5 mA akımın 10 dakika geçirilmesiyle, tedaviden 24 saat sonra vitreusta $28 \mu\text{g/ml}$ lik değer elde etmişlerdir. Yine Barza ve arkadaşlarının⁴⁹ tavşanlar üzerinde yaptıkları bir başka araştırmada, 10 dakika süre ve 0.8 mA lik akım uygulaması ile yapılan transskleral iyontoforez sonucu vitreusta $48 \mu\text{g/ml}$ lik gentamisin konsantrasyonu elde etmişlerdir. Grossman ve arkadaşlarının⁵⁵ tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 10 dakika ve 2 mA akım şiddetiyle yapılan transkorneal iyontoforez sonucu hümor aközde $18.7 \pm 8.8 \mu\text{g/ml}$, vitreusta $8.3 \pm 8.6 \mu\text{g/ml}$ 'lik gentamisin değerleri elde etmişlerdir. Transskleral iyontoforez sonucu elde ettiğimiz sonuçlar Barza'ninkilerden düşük, Grossman ve arkadaşlarından ise yüksek olarak bulundu.

Lens-iris bariyeri ve hümör aközün arka-ön hareketinden dolayı ön segmente uygulanan ilaçların vitreusa ulaşmadığı bildirilmektedir⁴⁹. Afakik gözlerde ise klasik tedavi usulleri ile ön vitreusta yeterli konsantrasyon oluşturulabilirken, arka vitreusta yeterli konsantrasyon elde edilemediği savunulmaktadır. Bu nedenle özellikle endoftalmilerde antibiyotiklerin intravitreal olarak uygulanması önerilmektedir⁷. Barza'nın bildirdiği ve bizim çalışmamızda elde ettiğimiz vitreus antibiyotik konsantrasyonları terapötik etki için yeterlidir. Barza ve arkadaşları²¹ tavşanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, endoftalmilerde transskleral iyontoforezin, intravitreal antibiyotik enjeksiyonundan daha etkili olduğunu iddia etmişlerdir.

Transskleral iyontoforez sonucu, vitreusta subkonjonktival enjeksiyon yöntemine göre 3.44 kat, antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lense göre 109 kat, mock iyontoforeze göre 38 kat, transkorneal iyontoforeze göre ise 3.27 kat fazla tobramisin değeri saptanmıştır.

Çalışmamızda transkleral iyontoforez ile kornea ve hümör aközde klasik tedavi şekillerine göre daha yüksek konsantrasyonlar elde ettik. Bu, subkonjonktival alandan yapılan iyontoforez sonucu elektirik akımının konjonktival blep altında geniş bir alana yayılması nedeni ile olabilir.

Transkorneal iyontoforez, subkonjonktival enjeksiyon, antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lens ve mock iyontoforez ile elde edilen vitreus konsantrasyonları düşük de olsa bir miktar antibiyotiğin vitreusa geçebildiğini göstermektedir. Grossman ve arkadaşları⁵⁵ ile Peyman ve arkadaşlarının⁷³ bulguları da bu kanımızı

doğrulamaktadır.

İntravitreal antibiyotik enjeksiyonun ameliyathane şartlarında yapılmasının zorunluluğu, enjeksiyonun bir hekim tarafından yapılmasının gerekliliği düşünülürse, bakteriyel endoftalmi primer tedavisinde ilk seçenek olarak transskleral iyontoforez yöntemi düşünülebilir.

Çalışmamızda sonuç olarak, oftalmolojide dirençli olmayan suşlar için bildirilen MİC değerlerine topikal fortifiye damla, subkonjonktival enjeksiyon ve yumuşak kontakt lens uygulama yöntemleri ile ulaşılabilmekte, ancak dirençli suşlarda bu yöntemlerle kornea ve ön segmentte yeterli düzeyde antibiyotik elde edilememekte, vitreus içine ise yeterli penetrasyon sağlanamamaktadır. Bu nedenle transkorneal iyontoforezin dirençli suçların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde, transskleral iyontoforezin ise endoftalmi tedavisinde etkili bir yöntem olabileceği sonucuna vardık.

SONUÇ

Bu çalışmada tavşan gözleri üzerinde topikal fortifiye damla subkonjonktival enjeksiyon, antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lens, transkorneal iyontoforez, mock iyontoforez, transskleral iyontoforez ile kornea, hümör aköz ve vitreus da elde edilen tobramisin konsantrasyonları incelenmiştir.

Topikal fortifiye damla ile kornea ve hümör aközde ölçülebilir tobramisin konsantrasyonlarına ulaşılırken vitreusda tobramisin saptanamadı.

Subkonjonktival enjeksiyon ile kornea ve hümör aközde topikal fortifiye damlaya göre daha yüksek konsantrasyonlarda tobramisin bulundu ($p < 0.001$). Subkonjonktival enjeksiyon ile vitreusda düşük konsantrasyonda antibiyotik saptandı.

Antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lensle korneada elde edilen antibiyotik konsantrasyonları, subkonjonktival enjeksiyon ve topikal fortifiye damladan yüksek olmasına karşın, aralarında istatistiksel fark bulunamadı ($p > 0.05$). Hümör aközde ulaşılan antibiyotik konsantrasyonları karşılaştırıldığında antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lens uygulaması ile, topikal fortifiye damladan daha yüksek değerler saptandı ($p < 0.001$). Hümör aközde antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lens ile

subkonjonktival enjeksiyona göre daha yüksek deęer elde edilmesine raęmen aralarında istatistiksel fark bulunamadı ($p > 0.05$). Antibiyotik emdirilmiş yumuřak kontakt lensle vitreusa çok dūřuk konsantrasyonlarda tobramisinin penetre olduęu görüldü.

Uygulama yöntemleri arasında kornea ve hümör aközde en yüksek tobramisin deęeri transkorneal iyontoforez ile elde edildi ($p < 0.001$). Transkorneal iyontoforez sonucu vitreusa geçen antibiyotik miktarı dūřuk düzeylerde kaldı. Elektrik akımı verilmeden yapılan mock iyontoforez sonucu elde edilen kornea, hümör aköz ve vitreus deęerleri transkorneal iyontoforeze göre dūřuk seviyelerde kaldı ($p < 0.001$). Transkorneal iyontoforez yapılan gözlerde ciddi bir komplikasyon gözlenmedi.

Uygulama yöntemleri arasında vitreusta en yüksek tobramisin değeri transskleral iyontoforez ile elde edildi ($p < 0.001$). Subkonjonktival alan üzerinden yapılan transskleral iyontoforez ile kornea ve hümör aközde de klasik tedavi yöntemlerine göre yüksek değerler bulundu. Transskleral iyontoforez yapılan gözlerde ciddi bir komplikasyon gözlenmedi.

Tavşan gözlerinde tobramisine duyarlı bakterilerle oluşan onsegment enfeksiyonlarında klasik fortifiye damla ve subkonjonktival enjeksiyon tedavilerinin yeterli olabileceği, ancak tobramisine rezistan suşlarla olan enfeksiyonlarda transkorneal iyontoforezin, güvenilir, basit, hızlı ve etkili bir yöntem olduğu; antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lens ile antibiyotik geçişinin arttırılabileceği; klasik tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı endoftalmi olgularında, transskleral iyontoforezin tedavi seçeneklerinden biri olabileceği sonucuna varıldı.

ÖZET

Tavşanlarda topikal fortifiye damla, subkonjonktival enjeksiyon, antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lens, mock iyontoforez, transkorneal iyontoforez ve transskleral iyontoforezin etkinlikleri kornea, hümör aköz ve vitreus tobramisin düzeyleri ölçülerek saptanmaya çalışıldı.

Topikal fortifiye damla ile korneada 31.00 ± 4.92 $\mu\text{g/g}$, hümör aközde 6.75 ± 1.60 $\mu\text{g/ml}$ lik tobramisin konsantrasyonları elde edildi. Subkonjonktival enjeksiyon ile korneada 95 ± 15.18 $\mu\text{g/g}$, hümör aközde 26.00 ± 2.16 $\mu\text{g/ml}$ lik değerler; antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lens ile korneada 125.67 ± 15.67 $\mu\text{g/g}$ lik, hümör aközde 31.17 ± 3.19 $\mu\text{g/ml}$ lik değerler elde edildi. Yumuşak kontakt lens ile göze antibiyotik penetrasyonunun arttırılabileceği görüşüne varıldı. Klasik tedavi yöntemleri ile tobramisine duyarlı bakterilerle oluşan ön segment enfeksiyonlarının başarıyla tedavi edilebileceği sonucuna varıldı.

25 mg/ml' lik tobramisin ile 5 dakika ve 0.8 mA akım geçirilerek yapılan transkorneal iyontoforez sonucu korneada 639.17 ± 57.55 $\mu\text{g/g}$, hümör aközde 77.17 $\mu\text{g/ml}$ ' lik konsantrasyonlar elde edildi. Elektrik akımı verilmeden yapılan mock iyontoforez ile korneada 102.75 ± 8.77 $\mu\text{g/g}$, hümör aközde 35.25 ± 4.85 $\mu\text{g/ml}$,

vitreusta 0.43 ± 0.25 $\mu\text{g/ml}$ ' lik değerler elde edildi.

25 mg/ml' lik tobramisin ile 5 dakika ve 0.8 mA akım geçirilerek yapılan transskleral iyontoforez sonucu vitreusda 16.33 $\mu\text{g/ml}$ lik konsantrasyon elde edildi. Transkorneal ve transskleral iyontoforeze ait ciddi bir komplikasyon görülmedi. Transkorneal iyontoforezin gziin n segmentine, transskleral iyontoforezin vitreusa antibiyotik penetrasyonunu arttırmada etkili, güvenilir ve basit bir yöntem olduğu görüşüne varıldı.

KAYNAKLAR

1. Faris BM, Vwaydah MM. *Intraocular Penetration of Semisynthetic penicillins*. *Arch Ophthalmol*. 1974; 92: 501-505.
2. Wilhelmus KR, Gilbert ML, Osata MS. *Tobramycin in Ophthalmology* 1987; 32: 111-122.
3. Baum JL. *Antibiotic use in Ophthalmology*. In **Clinical Ophthalmolgy**. Vol 4, Ch. 26. Ed. Duane T.D., Harper and Row publishers, Philadelphia. 1986.
4. Gilbert ML, Wilhelmus KR, Osata MS. *Comperative bioavilability and efficacy of fortified topical tobramycin*. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1987; 28: 881-885.
5. Rootman DS, Jantzen JA, Gonzales JR, et al. *Pharmacokinetics and safety of transcorneal iontophoresis of tobramycin in the rabbit*. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1988; 29: 1397-1401.
6. Baum JL, Barza M. *Topical vs.subconjunctival treatment of bacterial corneal ulcers*. *Ophthalmolgy*. 1983; 90: 162-168.
7. Rubinstein E, Goldfarb J, Keren G, et al. *The penetration of gentamicin into the vitreous humor in man*. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1983; 24: 637-639.

8. Krachmer J-H, Purcel JJ. *Bacterial corneal ulcers in cosmetic soft contact lens wearers*. Arch. Ophthalmol. 1978; 96: 57-61.

9. Leibowitz HM, Ryan WJ, Kupferman A. *Route of antibiotic administration in bacterial keratitis*. Arch. Ophthalmol. 1981; 99: 1420-1423.

10. Sloan SH, Pettit TH, Litwack KD. *Gentamycin penetration in the aqueous humor of eyes with corneal ulcers*. Am.J. Ophthalmol. 1972; 73: 750-753.

11. Rootman DS, Hobden J-A, Jantzen J-A, et al. *Iontophoresis of tobramycin for the treatment of experimental pseudomonas keratitis in the rabbit*. Arch. Ophthalmol. 1988; 106: 262-265.

12. Hobden J-A, Callaghan RJO, Hill JM, et al. *Tobramycin iontophoresis into corneas infected with drug resistant pseudomonas aeruginosa*. Current Eye Res. 1989; 8: 1163-1169.

13. Phinney RB, Schwartz SD, Lee D.A, Mondino BJ. *Collagen shield delivery of gentamycin and vancomycin*. Arch. Ophthalmol. 1988; 106: 1599-1604.

14. İT. Tutkun, YA Akova, LK Bilgin ve ark. *Topikal gentamisin tedavisinde kontakt lens uygulaması*. T. Oft. Gaz. 1990; 20: 417-421

15. Waltman SR, Kaufman HE. *Use of hydrophilic contact lenses to increase ocular penetration of topical drugs*. Inv. Ophthalmol. 1970; 9: 250-255.

16. Duke-Elder, S. *Ocular therapeutics*. in System of ophthalmology Vol 7, ch 16, ed. Duke Elder S, Henry Kimpton, London, 1962.

17. Sato, H, Takahashi H, Hanjo I. *Transtympanic iontophoresis of dexamethasone and fosfomycin*. **Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.** 1988; 114: 531-533.

18. Gibson LE, Cooke RE. *A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis*. **Pediatrics.** 1959; 23: 545-549.

19. Gangarosa LP, Hill JM, Thompson BL, et al. *Iontophoresis of Vidarabine monophosphate for herpes orolabialis*. **The J. of infectious Diseases.** 1986; 154: 930-934.

20. Fishman PH, Jay WM, Rissing P, et al. *Iontoperesis of gentamicin into aphakic eyes*. **Inv ophthalmol vis Sci.** 1984; 25: 343-345.

21. Barza M, Peckman C, Baum J. *Transscleral iontopheresis as an adjunctive treatment for experimental endophthalmitis*. **Arch Ophthalmol.** 1987; 105: 1418-1420.

22. Thomas P, *Basic Pharmacology in Pharmacology of the eye*. Ch.1. Ed. Thomas P. Lloyd-Luke, London, 1978.

23. Caprioli J. *The ciliary epithelia and aqueous humor in Physiology of the eye*. Ch. 7 Eds. Moses RA, Hart WM, The C.V. Mosby Company, Washington. 1987.

24. Kayaalp Oğuz. *Ilaçların biyolojik membranlarından geçişi ve absorpsiyon olayı*. **Tıbbi Farmakoloji** Cilt 1, konu 2. Nüve matbaası, Ankara 1981.

25. Benson H, Alto P. *Permeability of the cornea to topically applied drugs*. **Arch. Ophthalmol.** 1974; 91: 313-327.

26. Asseff CF. *Ocular penetration of pilocarpine in primates*. **Am J. Ophthalmol.** 1973; 75: 212-215.
27. Kayaalp Oğuz. *İlaç uygulama yerleri*. **Tıbbi Farmakoloji**, Cilt 1, konu 3. Nüve matbaası, Ankara 1981.
28. Litwack KD, Pettit T, Johnson L, et al. *Penetration of gentamicin: Administered intramuscularly and subconjunctivally into aqueous humor*. **Arch. Ophthalmol.** 1969; 82: 687-693.
29. Barza M, Baum J.L, Kane A. *Regional differences in ocular concentration of gentamicin after subconjunctival and retrobulbar injection in the rabbit*. **Am J. Ophthalmol.** 1977; 83: 407-413.
30. Barza M, Kane A, Baum J. *Intraocular penetration of gentamicin after subconjunctival and retrobulbar injection*. **Am. J. Ophthalmol.** 1978; 85: 541-547.
31. Barza M, Ernst C, Baum J, et al. *Effect of Lidocaine on the antibacterial activity of seven antibiotics*. **Arch Ophthalmol.** 1974; 92: 514-515.
32. Oakley DE, Weeks RD, Ellis PP. *Corneal distribution of subconjunctival antibiotics*. **Am. J. Ophthalmol.** 1976; 81: 307-312.
33. Talamo JH, D'Amico DJ, Hanninen LA, et al. *The influence of aphakia and vitrectomy on experimental retinal toxicity of aminoglycoside antibiotics*. **Am. J. Ophthalmol.** 1985; 100: 840-847.
34. Oum B S, D'Amico DJ, Wong K. *Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside*. **Arch. Ophthalmol.** 1989; 107: 1055-1060.

35. Cobo LM, Forster RK. *The clearance of intravitreal gentamicin*. **Am. J. Ophthalmol.** 1981; 92: 59-62,
36. Mishima S, Gasset A, Klyce SB et al. *Determination of tear volume and tear flow*. **Invest Ophthalmol.** 1966; 5: 264-276.
37. Davis SD, Sarff LD, Hyndruk RA. *Antibiotic therapy of experimental Pseudomonas keratitis in guinea pigs*. **Arch. Ophthalmol.** 1977; 95: 1638-1643.
38. N. Yıldırım, G. Usluer, İ. Özgüneş ve arkadaşları. *Çeşitli sıvılarla hazırlanan sefazolin sodyumun stabilitesi*. **Türk Mikrobiyoloji dergisi**. baskıda.
39. Robin J.B, Keys CL, Kaminsk LA, et al. *The effect of collagen shields on rabbit corneal reepithelization after chemical debridement*. **Invest Ophthalmol Vis. Sci.** 1990; 31: 1294-1300.
40. Gasset AR, Kaufman HE. *Therapeutic uses of hydrophilic contact lenses*. **Am. J. Ophthalmol.** 1970; 69: 252-259.
41. Matoba AY, McCulley JP. *The effect of therapeutic soft contact lenses on antibiotic delivery to the cornea*. **Ophthalmology.** 1985; 92: 97-99.
42. Ali Z, Insler MS. *A comparison of therapeutic bandage Lenses, tarsorrhaphy, and antibiotic and hypertonic saline on corneal epithelial wound healing*. **Ann. Ophthalmol.** 1986; 18: 22-24.
43. Kaufman HE, Votila MH, Gasset AR. et al. *The medical uses of soft contact lenses*. **Tr. Am. Acad. Opht. & Otol.** 1971; 75: 361-373.

44. Yvonnet T, Maddox BS, Bernstein H.N. *An evaluation of the bionit hydrophilic contact lens for use in a drug delivery system. Ann Ophthalmol* 1972; 4: 789-802.
45. Marmion V. J. Yurdakul S. *Pilocarpine administration by contact lens. Trans Ophthalmol Soc U K* 1977; 97: 162-163.
46. D' Amico RJ, Caspers - Vel L, Libert J, et. al.: *Comperative toxicity of intravitreal aminoglycoside antibiotics. Am J Ophthalmol* 100: 264 - 275, 1985.
47. Kupferman A, Leibowitz HM.: *Topical antibiotic therapy of Pseudomonas aeruginosa keratitis. Arch Ophthalmol* 1979; 97: 1699 - 1702.
48. Kupferman A, Leibowitz H. M.: *Topical antibiotic therapy of staphylococcal keratitis. Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1634 - 1637.
49. Barza M, Peckman C, Baum J.: *Transscleral iontophoreses of cefazolin, ticarcillin, and gentamicin in the rabbit. Ophthalmology* 1986; 93: 133 - 139.
50. Özdamar K. *Bioistatistik Bilim Teknik Yayınevi, İstanbul, 1989.*
51. Davis SA, Sarff LD, Hyndiuk RA, *Comparison of therapeutic routes in experimental pseudomonas keratitis. Am J Ophthalmol* 1979; 87: 710 - 716.
52. N. Akyol, H. C. Ünlüçerçi, İ. Aydın, A. Gülgör.: *Konvansiyonel yolla endoftalmi tedavisi. T Oft Gaz* 1990; 20: 324 - 328.

53. Baum J. L, Barza M, Shushan D, et. al.: *Concentration of gentamicin in experimental corneal ulcers*. **Arch Ophthalmol** 1974; 92: 315 - 317.

54. Ellerhost B, Golden B, Jarudin.: *Ocular penetration of topically applied gentamicin*. **Arch Ophthalmol** 1975; 93: 371 - 378.

55. Grossman RE, Chu DF, Lee D. A.: *Regional ocular gentamicin levels after transcorneal and transscleral iontophoresis*. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 1990; 31: 909 - 916.

56. N. Yıldırım, H. Başmak, S. Topbaş.: *Çeşitli kornea hastalıklarında kontakt lens uygulaması*. **Türk Oft Gaz**, (Baskıda).

57. Hull DS, Edelhausen HF, Hyndiuk RA. *Ocular penetration of prednisolone and the hydrophilic contact lens*. **Arch Ophthalmol**, 1974; 92: 413 - 416.

58. Lemp MA, *Bandage Lenses and the use of topical solutions containing preservatives*. **Annals of Ophthalmol** 1978; 10: 1319 - 1321.

59. Hwang DE, Stern W.H. Huwang PH et. al.: *Collagen shield enhancement of topical dexamethasone penetration*. **Arch Ophthalmol**, 1989; 107: 1375 -1380.

60. Hobden J. A Reidy J. J., O'Callaghan R. J, et al.: *Treatment of experimental pseudomonas keratitis using collagen shields containing tobramycin*. **Arch Ophthalmol**, 1988; 106: 1605 - 1607.

61. Sallmann L. V. *Sulfadiazine iontophoresis in pyocyanus infection of rabbit cornea*. **Am J Ophthalmol**, 1942; 25: 1292 - 1300.

62. Sallmann L. V. *Penicillin and sulfadiazine in the treatment of experimental intraocular infections*. **Arch Ophthalmol**, 1947; 31: 54 - 63.

63. Sisler HA, *Iontophoretic local anesthesia for conjunctival surgery. Annals of Ophthalmol*, 1978; 10: 597 - 598.
64. Meyer DR, Linberg J. V, Vasquez RJ, *Iontophoresis for eyelid anesthesia. Ophthalmic Surg*, 1990; 21: 845 - 849.
65. Grosmann R, Lee D. A. *Transscleral and transcorneal iontophoresis of ketoconazole in the rabbit eye. Ophthalmology*, 1989; 96: 724 - 729.
66. Maurice D. M. *Iontophoresis of fluorescein into the posterior segment of the rabbit eye. Ophthalmology*, 1986; 93: 128 - 132.
67. Latina MA, Dobrogowski M, March W F. et al. *Laser sclerostomy by pulsed dye laser and gonioscopy. Arch Ophthalmology*, 1990; 108: 1745 - 1750.
68. Kondo M, Araie M. *Iontophoresis of 5-Fluorouracil into the conjunctiva and sclera. Inv Ophthalmol Vis Sci*, 1989; 30: 583 - 585.
69. Y. T Yaylım, *Kornea opasitelerinin kortikosteroid iyontoforezi ile sağıtımı. XVI. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni*, Ed.ler: G. Haznedaroğlu, K. Andaç. Karınca Matbaacılık, İzmir, 1987.
70. Hobden J. A, Rootman DS, Hill J M, et al.: *Iontophoretic application of tobramycin to uninfected and pseudomonas infected rabbit corneas. Antimicrob Agents and Chemother*, 1988; 32: 978 - 981.
71. Erlenger G. *Iontophoreses a scientific and practical tool in ophthalmology. Ophthalmologica*, 1954; 128: 232 - 246.
72. Barza M, Peckman C, Baum J. *Transscleral iontophoresis of gentamicin in monkeys. Inv Ophthalmol Vis Sci*, 1987; 28: 1033 - 1036.
73. Peyman G. A, May BR, Homer PL et al.: *Penetration of gentamycin into the aphakic eye. Annals of Ophthalmol*, 1977; 9: 871 - 879.