

TOBRAMİSİNİN TAVŞAN GÖZÜ İÇİNE PENETRASYONU

Dr. Nihat ÇAĞLAR x
Dr. Gülay MANGA GÜLLÜLÜ xx
Dr. Orhan BAYKAL xxx
Dr. Selahattin ÇELEBİ xxxx
Dr. Murat KAYA xxxxx

ÖZET :

Ofiyalmolojide, aminoglikosid grubu ilaçlar, tedavi ve profilaksi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu gruptan olan tobramisin sülfat, Pseudomonas aeruginosaya karşı etkili olduğundan, ayrı bir öneme sahiptir. Yapılan bu çalışmada; tobramisin ayrı tavşan gruplarına, lokal, lokal+subkonjonktival ve lokal+subkonjonktival+ intramüsküler tatbik edilerek serum, hü-mör aköz ve vitreustaki seviyesi incelendi. Çalışma sonunda, hü-mör aközdeki antibiyotik seviyesi oldukça yüksek bulunurken, vitreustaki değerlerin düşük olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler : Tobramisin, Hü-mör Aköz, Vitreus, Serum,

GİRİŞ :

Tobramisin, aminoglikosid grubundan bir antibiyotik olup, aynı grup içindeki gentamisine, yakın benzerlik gösterir (1). Yapılan çalışmalarda, gentamisinden daha az nefrotoksik olduğu tesbit edilirken, ototoksik etkisinin gentamisin ve kanamisinle aynı olduğu görülmüştür. Ayrıca, Pseudomonas aeruginosaya karşı gentamisinden 4 kat daha etkilidir (1,2). Suda eriyebilen tobramisinin spektrumunu oldukça geniş olup, başta Pseudomonas olmak üzere; Stafilokokus, Proteus, E. coli ve Klepsiella-enterobakter grubunu içermektedir (4). Adı geçen mikroorganizma hızla seyreden keratit oluşturması ve bazı endoftalmilere sebep olması bakımından önem arz etmektedir. Kontakt lens kul-

x	Atatürk Üniv. Tıp. Fak. Göz. Hast. Anabilim Dalı Yard. Doç. Dr.
xx	" " " " " " " " " " "
xxx	" " " " " " " " " Uz. Dr.
xxxx	" " " " Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uz. Dr.
xxxxx	" " " " Göz Hast. Anabilim Dalı Uzm. Dr.

lanımının yaygınlaşmasıyla, bu etkene bağlı keratitin daha da arttığı gözlenmektedir (5).

Tavşanlar üzerinde yapılan bu çalışmada, tobramisin lokal, lokal+ subkonjonktival ve lokal+ subkonjonktival+ intramüsküler uygulanarak, bu antibiyotığın göz içi ve serumdaki seviyesi, Disk Diffüzyon Yöntemi ile tesbit edildi.

GEREÇ VE YÖNTEM :

Ortalama ağırlıkları 2-3 kg olan tavşanlar, her biri 6 adet tavşandan oluşan 3 gruba ayrıldı. Bütün tavşanların tek gözlerine, 8 saat süre ile yarım saatte bir 2 damla % 3'lük tobramisin damla (Tobrex) tatbik edildi. İlk gruba yalnız lokal tatbikat yapılırken, ikinci gruba sıvı numuneleri alınmadan 1 saat önce, 10 mg tobramisin (Nebcin) yapıldı. Üçüncü gruba ise, subkonjonktival uygulamadan 4 saat önce, 10 mg intramüsküler tobramisin tatbik edildi. Bütün gruplardan, ilk lokal ilaç tatbikatından yaklaşık 8 saat sonra, numuneler alınmaya başlandı. Pentothal anestezisi altında, limbustan ön kamaraya 27 no'lu iğne ile girilerek 0.2 cc hümr aköz ve pars planadan girilip, 2 no'lu iğne ile 0.2 cc vitreus aspire edildi. Bu işlemlerin ardından, auricular venden 0.2 cc kan alındı. Alınan bu numunelerden, Disk Diffüzyon Yöntemi ile antibiyotik seviyesi tesbit edildi.

Disk Diffüzyon Yöntemi :

Tobramisin (Nebcin) ampullerinden alınan antibiyotikler sulandırılarak, antibiyotik disk kağıtlarına emdirildi. Antibiyotikler, 0.1-1 µg arası 2 µg aralıklarla sulandırılarak ayrı ayrı disk kağıtlarına emdirildi. Kurutulan bu diskler standart olarak kullanıldı. Daha önce alınan sıvı numunelerinden 0.015 cc, her antibiyogram disk kağıdına emdirildi. Antibiyotik diskleri, göz sıvısı diskleri ve tavşan serumundan hazırlanan diskler aynı şartlarda kurutuldu. Stafilokokus albus, DST (Antibiyogram besi yeri) agar besi yerine sürüldü. Hazırlanan diskler plakalara dizildi. 18 saat 37°C etüvde bekletildi. Daha sonra disklerin oluşturdukları zonlar standartlara göre değerlendirildi (6.7).

BULGULAR :

Birinci gruptaki tavşanlara yarım saatte bir % 0.3'lük tobramisin tatbik ettikten 8 saat sonra numuneler alındı. Tesbit ettiğimiz antibiyotik seviyeleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Lokal tatbikat sonrası elde edilen değerler ($\mu\text{g/ml}$).

Tavşan No.	Serum Se.	Hümör Ak. Se.	Vitreus Se.
1	0	1.0	0
2	0	2.0	0.3
3	0.4	1.5	0.3
4	0.2	1.0	0.4
5	0	1.0	0.2
6	0	1.5	0

İkinci gruba, lokal tatbikata ilaveten mayi numuneleri alınmadan ortalama 1 saat önce, subkonjonktival 10 mg tobramisin yapıldı. Tesbit edilen sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Lokal+subkonjonktival tatbikattan sonra bulunan değerler ($\mu\text{g/ml}$).

Tavşan No.	Serum Se.	Hümör Ak. Se.	Vitreus Se.
7	8.0	3.5	0.5
8	7.0	4.0	0.4
9	8.0	2.5	0.8
10	9.0	2.5	1.8
11	8.0	3.0	0
12	6.0	2.0	1.0

Üçüncü gruba ise mayi numuneleri alınmadan ortalama 5 saat önce, lokal ve subkonjonktival tatbikata ilaveten intramusküler 10 mg tobramisin yapıldı. Tablo 3'de sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 3: Lokal+subkonjonktival+intramusküler tatbikatiyle bulunan değerler ($\mu\text{g/ml}$).

Tavşan No. -	Serum Se.	Hümör Ak. Se.	Vitreus Se.
13	10.0	3.5	1.0
14	12.0	4.5	1.5
15	10.0	2.5	0.6
16	9.0	5.0	1.0
17	6.5	3.5	1.0
18	7.0	4.0	0.8

TARTIŞMA :

Aminoglikosid türevleri, oküler enfeksiyonların tedavi ve profilaksisinde oldukça sık olarak kullanılan ilaçlardır (3). Gentamisin ve tobramisin, bu grubun en çok bilinenleridir. Tobramisin *Pseudomonas* suşlarına daha fazla etkili olup, aynı zamanda, vestibüler disfonksiyonuna nadiren yol açmaktadır (4).

Topikal antibiyotik uygulaması, oftalmolojide sıklıkla kullanılmaktadır. Buna ilaveten bazı durumlarda subtenon ve subkonjonktival uygulama da yapılmaktadır. Ayrıca, araştırmalar kritik vakalarda I.V. ve I.M. uygulamayı tavsiye etmişlerse de bu tatbikatların üstünlükleri tartışmaya açıktır (8,9). Yapılan bu çalışmada, topikal uygulamaya ilaveten subkonjonktival ve intramüsküler tatbikatın, penetrasyona ne denli etkili olduğu ortaya çıkarılmak istendi.

Baum ve arkadaşları, gentamisini lokal ve subkonjonktival uygulamışlar, çalışmalarının sonuçlarına göre subkonjonktival uygulamanın daha iyi penetrasyon sağladığını tesbit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada, bu uygulamayla göz yaşına daha fazla antibiyotik geçtiğini gözlemişlerdir (10).

Davis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, keratitlerde, intramüsküler tobramisin uygulamasının topikal uygulama kadar yararlı olduğu görülmüştür. Ayrıca, tobramisin, gentamisin, karbenisilin ve polimisin B sülfat üzerinde yaptıkları çalışmada, adı geçen antibiyotiklerin kombine kullanımının tek tek kullanıma karşı bir üstünlüğü olmadığını tesbit etmişlerdir (11).

Bu çalışmamızda, yarım saatte bir yapılan lokal uygulamayla hüümör aközde yüksek değer bulunurken, bu değerlerin serum ve vitreusta çok düşük olduğu gözlemlendi. Ayrıca söz konusu antibiyotik seviyeleri, intramüsküler ve subkonjonktival tatbikatın eklenmesiyle biraz daha artış gösteriyordu. Tobramisinin, *Pseudomonas* için minimum inhibisyon konsantrasyon değerinin 1.6 µg/ml olduğu kabul edilirse, bulunan değerlerin anlamı ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda, kısmen de olsa farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ancak, çalışma şartlarımızdan dolayı 0.1 µg/ml. den küçük değerleri tesbit etmek mümkün olmayıp, bunların hepsi (0) olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, hüümör aközdeki yüksek değerler, bize bilhassa tobramisine hassas bakterilerle oluşacak keratitlerde, bu antibiyotiği rahatlıkla kullanabileceğimizi teyid etmektedir.

SUMMARY :

THE PENETRATION OF TOBRAMYCIN INTO EYE OF THE RABBIT

Aminoglycosides are frequently used for both prophylaxis and treatment in ophthalmological practice. Among these, tobramycin sulphate has a special place. In this

study, we used three groups of rabbits utilizing topical, topical and subconjunctival, intramuscular with topical and subconjunctival applications of this drug. The levels of this drug were measured in the serum, aqueous humour and vitreous in each group. As a result in all groups, the level was found to be higher in the aqueous humour where as it was lower in the vitreous.

Key Words: Tobramycin, Aqueous Humour, Vitreous, Serum.

KAYNAKLAR :

- 1- Purnell, W.D., Mc Pherson, S.D.: The effect of Tobramycin on the rabbit eyes. *American Journal of Ophthalmology*, 77: 578-583, 1974.
- 2- Uwaydah, M.M., Faris, B.M.: Penetration of tobramycin sulphate in the aqueous humor of the rabbit, *Arch. Ophthalmol.* 94: 1173-1175, 1976.
- 3- Petounis, A., Papapanos, G., Karageorgiou, C.: Penetration of tobramycin sulphate into the human eye. *British Journal of Ophthalmology*. 62: 660-662, 1978.
- 4- Furgiuele, F.P., Judson, P., Smith, J.P., Baron J.G.: Tobramycin levels in human eyes, *American Journal of Ophthalmology*, 85: 121-123, 1978.
- 5- Laibson, P.R.: *Pseudomonas Aeruginosa*, In: *Current Ocular Therapy 3*. Eds: Fraunfelder, F.T., Roy, F.H.; W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990, pp. 35- 37.
- 6- Çetin, E.T.: Genel ve pratik mikrobiyoloji. Sermet Matbaası, İstanbul, 1973, s. 400-458.
- 7- Barry, A.L.: Antimicrobial susceptibility testing. In: *Infectious Disease*. Ed: Hoeprich, P.D. Vol. I. 3 rd. Edition. Horper and Row Publishers. Philadelphia. 1983, pp. 147-156.
- 8- Leibowitz, H.M., Ryan, W.J., Kupferman, A.: Route of antibiotic administration in bacterial keratitis. *Arch. Ophthalmol.* 99: 1420-1423, 1981.
- 9- Woo, F.L., Johnson, A.P., et al: Gentamycin, Tobramycin, Amikacin and Netilmicin levels in tears following intravenous administration. *Arch. Ophthalmol.* 103: 216-217, 1985.
- 10- Baum, J.L., Barza, M., Shustan, D., Weinstan, L.: Concentration of Gentamycin in Experimental corneal ulcers. *Arch. Ophthalmol.* 92: 315- 317, 1974.
- 11- Davis, S.D., Sarff. L.D., Hyndiuk, R.A.: Antibiotic therapy of experimental

pseudomonas keratitis in Guinea Pigs. *Arch. Ophthalmol.* 95: 1638-1643, 1977.

- 12- Wollfrey, B.F., Fox, J.M., et al: A comparison of minimal inhibitory concentration values determined by three antimicrobial dilution methods for *Pseudomonas aeruginosa*, *Am. J. Clin. Path.* 75: 39-44, 1981.
- 13- Paris, B.M., Uwaydah, M.M.: Intraocular penetration of semisynthetic penicillins. *Arch. Ophthalmol.* 92: 501-515, 1974.
- 14- Litwack, K.D., Petit, T., Johnson, B.L., et al.: Penetration of gentamycin: administered intramuscularly and subconjunctivally into aqueous humor. *Arch. Ophthalmol.* 82: 687-693, 1969.