

20284

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

**ENDOFTALMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİBAKTERİYEL  
İLAÇLARIN GÖZ İÇİ SIVILARINDA TAYİNİ**

UZMANLIK TEZİ


DR. A.NİHAL DEMİRCAN

ADANA - 1991

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	.....	1
GENEL BİLGİLER	.....	2-6
GEREÇ VE YÖNTEM	.....	7-9
SONUÇLAR	.....	10-16
TARTIŞMA	.....	17-20
ÖZET	.....	21
KAYNAKLAR	.....	22-24



*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam Prof. Dr. Gülhan Slem başta olmak üzere, Prof. Dr. İter Varinli'ye, Doç. Dr. Ö. Faruk Köker'e, tez hocam ve ağabeyim Doç. Dr. T. Reha Ersöz'e, Yrd. Doç.Dr. Gülhanım Hacıyakupoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Müslime Yalaz'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.*

## GİRİŞ VE AMAÇ

Göz hastalıklarının tedavisinde lokal ilaç uygulamasının etkinin yüksekliği ve komplikasyonların azlığı açısından sistemik tedaviye göre üstünlüğü mevcuttur. Topikal, subkonjonktival, intravitreal ve yumuşak kontakt lensle yapılan uygulamalar bilinen tedavi yöntemleridir. Son yıllarda yapılan araştırmalar kollajen shield, iontoforez ve lipozomal enkapsülasyon gibi yeni tekniklerin eskiden bu yana kullanılan lokal tedavi yöntemlerine alternatif olabileceğini göstermektedir.<sup>1,2</sup>

Günümüzde göz enfeksiyonlarında, özellikle endoftalmilerde, antibakteriel etkisi güçlü antibiyotikler kullanılmaya başlanmıştır.

Endoftalmi tedavisinde yararlanılan vankomisin ve aminoglikozidlerin sistemik uygulamalarının sonucunda toksik etkilerinin görülmesi nedeniyle lokal uygulama tercih edilmelidir. Ancak topikal ve lokal enjeksiyon yollarının sağlayabildiği humor aköz ve vitreus ilaç düzeylerinin terapötik seviyeye ulaşip ulaşmadığı, kollajen shield ve kontakt lens üzerinden ilaç tatbikinin hangi durum ve konsantrasyonlarda üstünlük sağladığının saptanması gereklidir.

Bu çalışmada değişik yöntemlerle uygulanan antimikrobiale ajanların göz içinde oluşturduğu konsantrasyonlar deneysel ve klinik olarak incelenerek değişik tedavi yöntemleri ile sağlanan terapötik düzeyler araştırıldı. Deneysel çalışmada tavşanda sistemik, subkonjonktival, topikal ve kollajen shieldle uygulanan vankomisinin humor aköz ve vitreusa penetrasyonu incelendi. İkinci bölümde insanda topikal, disposable yumuşak kontakt lensle ve subkonjonktival uygulanan tobramisininin humor aköze penetrasyonu incelendi.

## GENEL BİLGİLER

### Endoftalmi

Endoftalmi enfeksiyon, travma, immün ve toksik mekanizmalarla oluşur. Endojen ve eksojen kökenli olmak üzere başlıca iki gruba ayrılır.

Endojen endoftalmiler septisemi, multifokal sistemik enfeksiyon, ilaç alışkanlığı ve immunsupressif tedavi uygulananlarda görülür. % 50 olguda bilateraldir. Genellikle fungal olup *Candida albicans* en sık görülen fungus tipidir. Bakteriel olanlarda *Stafilokokus aureus*, *Streptokokus pneumonia*, Gr - basillus suşları görülebilir.

Eksojen endoftalmiler posttravmatik, erken ve geç dönem postoperatif, bakteriel veya fungal keratit komplikasyonu olarak gelişebilir. Eksojen endoftalmilerin en sık rastlanan tipi postoperatif endoftalmiler olup görülme oranı % 62'dir.<sup>3</sup> Erken postoperatif endoftalmilerde neden operasyon sırasında göz içine penetre olan mikroorganizmalardır. Enfeksiyon kaynağı göz kapakları, konjonktiva, gözyaşı, kontamine cerrahi aletler veya solüsyonlar, cerrahların florası olabilir. Ayrıca alkolik, diabetik, immunsupressif kişilerde de postoperatif endoftalmi riski yüksektir. Operasyondan önce uygulanan profilaktik sistemik, topikal veya subkonjonktival antibiyotiğin endoftalmi insidansını azalttığı savunulmaktadır.<sup>4,5,6</sup> Erken endoftalmi operasyondan 24-48 saat sonra görülür. Erken dönem postoperatif endoftalmilerden *Stafilokokus aureus*, *Stafilokokus epidermidis*, *Streptokokların* multipl suşları ve Gr - basiller sorumludur. Postoperatif geç dönem endoftalmi immunkompleks, toksik, kimyasal reaksiyon ve neoplazmdan kaynaklanabilir. Bu tip endoftalmilerde etken sıklıkla *Stafilokok* ve *Streptokok*, daha az oranda Gr - basillerdir. İlk kez 1986'da *Propionibacterium acne*'nin neden olduğu kronik postoperatif endoftalmi tanımlanmıştır.<sup>6,7</sup> Geç dönem mikrobial endoftalmi operasyon sırasında inoküle olan düşük virulanslı mikroorganizmanın geç dönem etkisi veya yeni kapanan konjonktival defekten ve transkonjonktival yoldan gecikmiş inokülasyona bağlı gelişebilir.

Posttravmatik endoftalmilerde travmanın enflamatuvar yanıtı olayı maskeleyebileceği için tanı güçtür. En sık görülen mikroorganizmalar *Stafilokokus epidermidis* (% 24) ve özellikle göz içi yabancı cisimlerde *Bacillus cereus*'tur (%22).<sup>3,4,8,9</sup> *Stafilokokus epidermidis* endoftalmisi en iyi prognoza sahiptir. Enfeksiyon inokülasyondan 4-9 gün sonra belirginleşir. *Bacillus cereus* panoftalmiye kadar gidebilen virulan endoftalmiye neden olur. Retinal nekroza neden olan toksin salgılar. Posttravmatik endoftalminin yanı sıra ilaç alışkanlığı olanlarda da görülür.<sup>5,9</sup>

Eksojen endoftalmilerde Gr + bakteriler (Stafilokokus aureus, epidermidis, Streptokokus) %70-75, Gr - mikroorganizmalar ise (Pseudomonas, Proteus, Klebsiella, Enterobakter) %10-20 oranında görülürler.<sup>4,10,11</sup>

#### **Endoftalmi tedavisi:**

Endoftalmi tedavisinde erken tanı, spesifik ve toksik olmayan antimikrobial tedavi ve antienflamatuar ajanlar başarıyı sağlayan faktörlerdir.

Eksojen endoftalmilerin tedavisi standart değildir. Şiddetli olgularda parsplana vitrektomi ve intravitreal antibiyotiğin yanı sıra subkonjonktival, topikal ve intravenöz tedavi de gereklidir. Stafilokokus epidermidis gibi patojenitesi az mikroorganizmanın neden olduğu endoftalmilerde acil vitrektomi ve intravitreal antibiyotik gerekmez. Parenteral, subkonjonktival ve topikal antibiyotik tedavisi yeterlidir.<sup>5</sup>

Fungal endoftalmilerin dışındaki eksojen endoftalmilerde yüksek doz sistemik, lokal ve topikal steroid de kullanılır. Enflamasyondan kaynaklanan retinal harabiyeti azaltmak için intravitreal steroid enjeksiyonu da önerilmektedir.<sup>3,5,6</sup>

Son yıllarda eksojen endoftalmi tedavisinde vankomisin aminoglikozid kombinasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır.

#### **Vankomisin:**

İlk kez 1965 yılında Streptomyces orientalisten elde edilen vankomisin glikopeptid yapısındadır. Bakterisid etkilidir. Bakterilerde hücre duvarında polimer peptidoglikan biosentezini inhibe eder, sitoplazmik membran yapısını bozar, RNA sentezini durdurur.

Stafilokokus aureus, Stafilokokus epidermidis, Stafilokokus pyogenes, Pneumococcus, Streptokokus viridans, Streptokokus foecalis, Bacillus, Corynebacterium, Clostridium ve Enterokoklara etkilidir. Vankomisin tedavisinde genellikle direnç gelişmez, diğer antibiyotiklerle de çapraz rezistans göstermez.

Aminoglikozid ve sefalosporinlerle sinerjik etki gösterir. Aminoglikozidle kombine edildiğinde özellikle methisilline duyarlı ve dirençli Stafilokokus aureus enfeksiyonları için çok etkilidir. Böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılır.<sup>12</sup>

İntestinal sistemde absorpsiyonu zayıf, lokal enjeksiyonu da ağırlı olduğundan oral ve intramüsküler kullanılmaz. Sistemik kullanımı intravenöz yoldan olup serum proteinine bağlanma oranı % 55'tir.<sup>13</sup> Nörotoksik ve nefrotoksik etkisi görülebilir. Vankomisinin diğer yan etkileri flaşing, hipotansiyon, kardiyak arrest, azotemi, ototoksikite, trombositopeni, nütropeni, flebit ve allerjik reaksiyonlardır.<sup>12,14,15,16,17</sup>

Sistemik uygulandığında göze penetrasyonunun az olması ve toksik etkileri nedeniyle göz enfeksiyonlarında lokal uygulama , özellikle bakteriel endoftalmilerde intravitreal enjeksiyon önerilmektedir.<sup>17</sup> Subkonjonktival enjeksiyon sonrası krut gelişebilir.<sup>17</sup>

**Tobramisin:**

1967'de kullanıma giren tobramisin *Streptomyces tenebrarius*dan elde edilen aminoglikozid grubu antibiyotiktir.<sup>18</sup> Bakterisid etkilidir. Bakteri hücrelerine aktif transportla girer, m-RNA'daki bilgilerin yanlış okunmasına neden olarak protein sentezini bozar. Böylece bakteri membranının fonksiyonu bozulur; hücre içi sodyum, potasyum, aminoasitler ve diğer esansiyel elemanlar hücre dışına çıkarak bakteri ölümüne neden olur.<sup>19</sup>

Gr - aerob basillere (E-Coli, Enterobakter, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Salmonella, Shigella, Serratia), Gr + koklardan Stafilokokus aureus ve Stafilokokus epidermidis ve Hemofiluz influenzaya etkilidir. Anaeroblara karşı etkisizdir. Moleküllerinin polar olması nedeniyle çok az lipofilik özellik gösteren tobramisin'in gastrointestinal sistemden emilimi çok azdır. Sistemik etki için parenteral uygulanır. Serum proteinlerine çok az bağlanır, böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılır. Genellikle beta laktam antibiyotikle kombine kullanımı önerilmektedir. Ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite ve allerjik yan etkileri vardır.<sup>17,19</sup> Topikal uygulamada özellikle fortifiye şeklinde diğer aminoglikozidlerde de görülen kornea ülseri ve konjonktiva nekrozuna kadar giden toksik etkisi görülür.<sup>20</sup>

Sistemik uygulama sonrası göze penetrasyonu zayıf olan tobramisin yapı ve hassasiyet bakımından gentamisine benzemesine rağmen aralarında bazı farklar vardır;<sup>17</sup> Tobramisin Pseudomonas, Enterobakter, Klebsiella ve Proteus'a karşı gentamisinden daha çok etkilidir. Gentamisin'in uzun süreli topikal ve sistemik kullanımında direnç geliştiği halde bakteri enzimlerine daha az duyarlı olan tobramisinde bu görülmez. Tobramisin'in nefrotoksik etkisi gentamisine göre daha azdır.

**Antibiyotiklerin göze lokal uygulama yolları :**

Sistemik ilaçların göz içine penetrasyonunun az olması nedeniyle antibiyotikler genellikle lokal uygulanmaktadır. Antibiyotikler göz enfeksiyonlarında topikal, subkonjonktival, posterior subtenon, kontakt lens veya kollajen shieldle, intravitreal, iontoforez veya lipozomal enkapsülasyonla kullanılabilir.

**Topikal tedavi:**

Konjonktivit ve keratit gibi yüzeysel göz enfeksiyonlarında sık kullanılan topikal tedavi uygulama kolaylığı olan bir yöntemdir. Ancak damlatılan ilacın göz içine penetrasyonunun az olması, ciddi enfeksiyonlarda kullanılan fortifiye formlarının kısa aralıklarla uygulanmasının hastayı rahatsız etmesi gibi dezavantajları olabilir.

**Subkonjonktival enjeksiyon:**

Göz içinde yeterli terapötik seviyenin sağlanabildiği bir yöntemdir. Sık fortifiye damla yerine günde 1 kez subkonjonktival enjeksiyon daha etkili olabilir. Enjeksiyon sırasında oluşan ağrı yöntemin dezavantajıdır.

**Yumuşak kontakt lens ve kollajen shieldler:**

İlk kez 1987'de kullanım alanına giren disposable kontakt lenslerin su içeriği % 38-58 arasındadır. 1,2 hafta gibi uzun süre kullanılabilen bu lensler enfeksiyon riskinin azlığı, lens solusyonlarından kaynaklanan toksik reaksiyonun ve dev papiller konjonktivit az görülmesi nedeniyle diğer yumuşak kontakt lenslere göre daha üstündür.<sup>21,22</sup>

Topikal ilaç uygulamasında humor aköz ve korneada ilaç konsantrasyonunu artırdığı bilinen terapötik yumuşak kontakt lensler ilk kez Kaufman ve Gasset tarafından kullanılmıştır.<sup>1,23</sup> 20 yılı aşkın süredir topikal ilaç uygulamasının yanı sıra keratoplasti, refraktif cerrahi, herpetik keratit sonrası rekürren epitel erozyonlarında kullanılan terapötik yumuşak kontakt lenslerin yerini 1980'lerden itibaren kollajen shieldler almaya başlamıştır. Kollajen shieldler ilk kez 1985'te Fyodorov tarafından radial keratotomi ve diğer ön segment cerrahilerinde uygulanmıştır.

Vücut proteininin yaklaşık 1/3'ünü oluşturan kollajen çok az doku reaksiyonu yarattığı için biomedikal materyal olarak kullanılmaktadır. Özellikle sütür malzemesi yapımında geniş kullanım alanına sahiptir. Oftalmolojide ilk kez 1961'de geçici kanalikül obstrüksiyonunda denenen kollajen günümüzde topikal ilaç uygulamasında, kornea yanıklarında, eksternal göz bandajı olarak, kapak onarımı, dekolman ve vitreus replasmanında da kullanılmaktadır.

Kollajen shield primer olarak tip I, az miktarda da tip II kollajenden oluşan domuz sklerasından elde edilir. Ayrıca sığır ve insan plesantasından elde edilen shieldler de mevcuttur. Domuz sklerasından yapılan shieldler insan korneasına benzer yapıda olduğundan immunojenik veya allerjik reaksiyona çok az neden olur. Çapı 14,5 mm, radiusu 9 mm, kalınlığı 0,0127 -0,071 mm'dir. Cobalt 60 kullanılarak gamma irradiasyonla steril edilir. 12,24,72 saatte eriyen 3 ayrı tipi mevcuttur. 3 tipinde de oksijen geçirgenliği,



kalınlık ve su konsantrasyonu % 63 su içeren hidrojel kontakt lenslerle benzerlik göstermektedir.<sup>24,25</sup> Proteolizis ve hidrolizis kombinasyonu ile biodegrade olurlar.

Kollajen bandaj lensler epitel migrasyonunu hızlandırarak yara iyileşmesini sağlar, kornea ödemi azaltır, fibroblast aktivitesini artırarak kornea yüzeyinin regülaritesinde rol oynar. Klinik ve deneysel çalışmalarda akut kornea epitel travmalarında çok faydalı olduğu gösterilmiştir. İnsanda penetran keratoplasti, radial keratotomi, epikeratofaki ve katarakt operasyonu sonrası yara iyileşmesini artırıcı etkisi tespit edilmiştir.<sup>1</sup> Kollajen shieldlerin topikal, subkonjonktival, yumuşak kontakt lensle ilaç uygulama gibi eskiden bu yana bilinen tedavi yöntemlerinin yanı sıra iontoforez, pump gibi yeni tekniklerden de üstün olduğu savunulmaktadır.<sup>2</sup> Topikal antibiyotiklerin yanı sıra antifungal, antienflamatuvar, immunsupressif ve antikoagulan ilaçların göze uygulanmasında da kullanılmaktadır.<sup>2,26,27,28</sup> Tavşanlarda proliferatif diabetik retinopati, proliferatif vitreoretinopati ve glokom operasyonu geçiren gözlerde postoperatif fibrin formasyonunun heparinle hidrate edilen kollajen shieldlerle önlenebileceği gösterilmiştir.<sup>28</sup> Yine tavşanlarda yapılan bir çalışmada penetran keratoplasti sonrası siklosporin solüsyonunda bekletilen kollajen shield göze uygulandığında greft red süresinin uzadığı gösterilmiş ve etkili bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.<sup>27</sup> Groden ve White ise penetran keratoplasti sonrası yara iyileşmesinde bandaj yumuşak lenslerin 24 saatlik kollajen shieldlerden daha etkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>29</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Birinci bölüm:

Çalışmamızın birinci bölümü tavşanlar üzerinde gerçekleştirildi ve kollajen shieldle, topikal, subkonjonktival ve sistemik uygulanan vankomisin tavşanın humor aköz ve vitreusuna penetrasyonu araştırıldı.

Çalışma için ortalama 1200-1500 gr ağırlığında tavşan kullanıldı. Anestezi sağlamak için 40mg/kg pentobarbital sodyum (intramüsküler) kullanıldı.

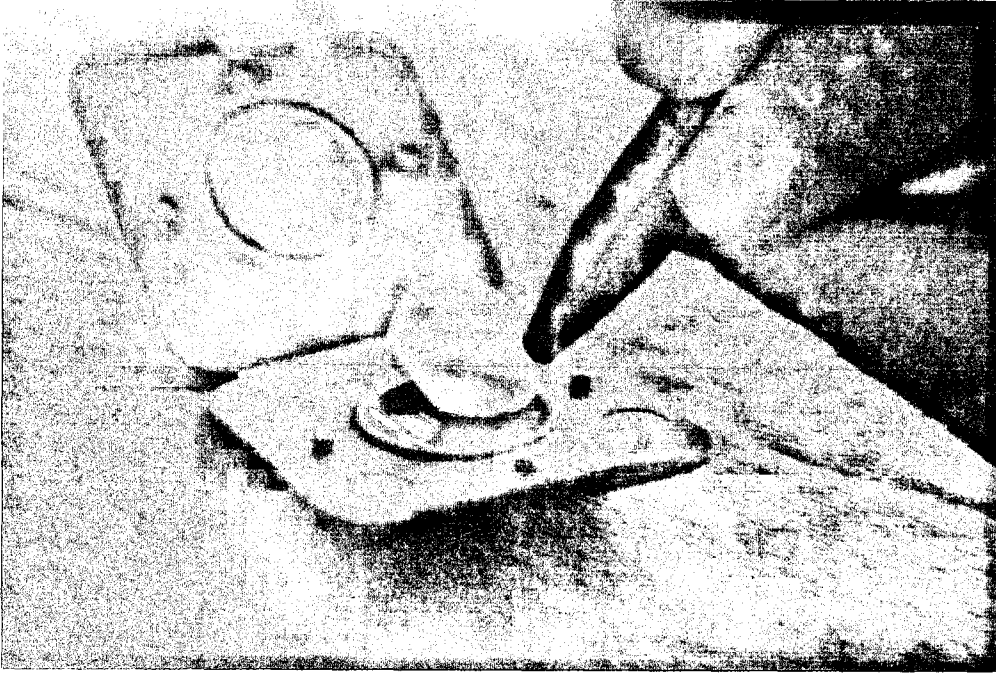
**1.GRUP:** 4 adet 12, 4 adet 24 ve 4 adet 72 saatlik tip I ve II orijinli kollajen shield türü (Bio-Cor, Bausch&Lomb) 25mg/ml vankomisin hidroklorid solusyonu içinde 30 dakika bekletildi (*Resim 1*). Shieldler pentobarbital sodyum ile sedasyon sağlanan 6 tavşanın 12 gözüne yerleştirildi (*Resim 2*). Bunların düşmesini engellemek için göz kapakları orta hatta 1 adet 6/0 atravmatik ipekle suture edildi. Gözlere idame damla tedavisi uygulanmadı. 12 saatlik shieldler 6, 24 saatlikler 12, 72 saatlikler ise 36 saat sonra gözden alındı. Pentobarbital sodyum ile anestezi yapıldıktan sonra 26 no'lu insülin enjektörü ile 75-100 µl humor aköz alındı. Enükleasyon yapılarak 100 µl vitreus aspire edildi.

**2.GRUP:** 3 tavşanın 6 gözüne 4 saat süreyle 15 dakika ara ile bir damla 31 mg/ml vankomisin damlatıldı. Örnekler son damladan 15-30 dakika sonra alındı.

**3.GRUP:** 12 tavşanın birer gözüne pentobarbital sodyum ile anestezi sağlandıktan sonra 25 mg/ml vankomisin üst kadranda limbustan 3-4 mm uzaktan subkonjonktival enjekte edildi. 2,4 ve 6 saat sonra humor aköz ve vitreus örnekleri alındı.

**4.GRUP:** 3 adet tavşana 15 mg/kg intravenöz vankomisin uygulandıktan 2 saat sonra iki gözünden humor aköz, vitreus ve kulak veninden kan örnekleri alındı.

Alınan humor aköz, vitreus ve kan örnekleri ependorf tüpleri içinde -70°C'de saklandı. Vankomisin konsantrasyonu Floresan Polarizasyon immunoassay (Abbot, TDX) ile ölçüldü. TDX ile ölçülebilen en düşük ilaç konsantrasyonu 0,03 µg/ml idi. Vankomisin seviyeleri arasındaki ilişki Wilcoxon rank pair testi ile değerlendirildi.



**Resim 1:** Kollajen shieldin vankomisinle hidrate edilmeden önceki görüntüsü.



**Resim 2:** Vankomisinle hidrate edilen kollajen shieldin tavşan gözüne uygulanması.

**İkinci bölüm:**

Bu bölümde insan gözünde ticari olarak hazırlanan % 0,3'lük tobramisin'in fortifiye edilmeksizin direkt olarak, yumuşak kontakt lens üzerinden damla şeklinde göze tatbik edildiğinde ve 20 mg'lık subkonjonktival enjeksiyon sonrası humor aközde oluşturduğu konsantrasyon araştırıldı. Ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu yapılan, sistemik ve okuler patolojisi olmayan senil kataraktlı 61 olgunun 61 gözü çalışma kapsamına alındı.

**1.GRUP:** 20 olgunun opere edilecek gözüne ameliyattan 12-19 saat önce başlayarak saat başı, 2-7 saat öncesinden ise 10 dakika ara ile birer damla % 0,3 tobramisin damlatıldı.

**2.GRUP:** 17 olgunun opere edilecek gözüne ameliyattan 2-7 saat önce % 58 su içeren disposable yumuşak kontak lens (Acuvue, Johnson&Johnson) takıldı ve 10 dakika ara ile birer damla % 0,3 tobramisin topikal uygulandı. Kontakt lenslerin ameliyat öncesi uykuda uygulanmasının konjonktiva ve korneada yaratabileceği yan etkiler göz önüne alınarak bu grupta ilaç uygulaması ameliyattan 2-7 saat önce başlatıldı.

**3.GRUP:** 24 olgunun opere edilecek gözüne ameliyattan 15-75 dakika önce, peribulber anestezi yapıldıktan hemen sonra 20 mg tobramisin saat 5-7 arasından, limbustan 4-5 mm uzaktan subkonjonktival enjekte edildi. Hanon balonu ile (40 mm Hg) göz içi basıncı düşürüldü.

Olgularda ameliyata başlarken ön kamaradan 26 no'lu insülin iğnesi ile 100-150  $\mu$ l humor aköz alındı ve ependorf tüpleri içinde -70°C'de saklandı. Humor aközlerdeki tobramisin seviyeleri Floresan Polarizasyon İmmunoassay (Abbot, TDX) ile ölçüldü. TDX ile ölçülebilen en düşük tobramisin konsantrasyonu 0,02  $\mu$ g/ml idi. İlaç seviyeleri arasındaki ilişki Wilcoxon rank pair testi ile değerlendirildi.

**Floresan polarizasyon immunoassay (TDX):**

Bu teknik aynı ortamda bulunan polarize ışığı emen floresan işaretli antijen ile düzeyi ölçülecek antijenin özgül antikor ile reaksiyona girme yarışı esasına dayanmaktadır. İlaç düzeyi ölçülecek örneklerden 75-100  $\mu$ l mikropipetle alınarak TDX aletinin test kuvvetlerine aktarıldı. Bunlar ve floresan işaretli antijen paketindeki solüsyonlar alete yerleştirilerek ilaç konsantrasyonları ölçüldü.

## SONUÇLAR

### Birinci bölüm:

1. GRUP: 12 saatlik kollajen shield uygulanan gözlerde vankomisin ortalama humor aköz seviyesi  $4,49 \pm 3,85 \mu\text{g/ml}$  idi. Vitreus seviyesi sadece bir gözde ölçülebilir düzeyde bulundu (Tablo 1). 24 saatlik grupta ortalama humor aköz konsantrasyonu  $0,95 \pm 0,28 \mu\text{g/ml}$  idi. İki gözde vitreus seviyesinin ölçülebilir düzeyin altında olduğu görüldü. 72 saatlik kollajen shield uygulanan gözlerden ikisinden alınan humor aköz miktarı  $75 \mu\text{l}$ 'nin altında olduğu için ilaç düzeyi ölçülemedi. Kalan iki gözdeki ortalama humor aköz konsantrasyonu ise  $0,65 \pm 0,53 \mu\text{g/ml}$  idi. Bu grupta sadece bir gözden alınan vitreusta vankomisin konsantrasyonu ölçülebilir düzeyde bulundu (Tablo 1). 1. grupta en yüksek humor aköz düzeyi 12 saatlik kollajen shield uygulanan gözlerde tespit edildi, ilaç konsantrasyonunun shield uygulama süresi uzadıkça azaldığı görüldü. Kollajen shield uygulanan tüm gözlerin ortalama vankomisin konsantrasyonu ise  $2,31 \pm 2,92 \mu\text{g/ml}$  idi.

2. GRUP: Bu grubu oluşturan topikal vankomisin uygulanan gözlerde ortalama humor aköz seviyesi  $55,84 \pm 21,83 \mu\text{g/ml}$  idi (Tablo 2). Bu grupta ortalama vitreus seviyesi  $0,59 \pm 0,75 \mu\text{g/ml}$  olup minimal inhibitör konsantrasyonu sınırlarında idi (MİK:  $0,5-1 \mu\text{g/ml}$ ).

3. GRUP: Vankomisin subkonjonktival yolla verildiği 12 gözün oluşturduğu 3. grupta ortalama humor aköz seviyesi  $10,31 \pm 9,39 \mu\text{g/ml}$  olup bu değer 2. saatte  $14,21 \pm 13,30 \mu\text{g/ml}$ , 4. saatte  $5,62 \pm 2,14 \mu\text{g/ml}$ , 6. saatte  $9,54 \pm 6,10 \mu\text{g/ml}$  olarak bulundu. En yüksek seviye 2 saat sonra alınan humor aközlerde tespit edildi. Bu grupta 6 gözde vitreus konsantrasyonu ölçülebilir düzeyin altında idi (Tablo 3).

4. GRUP: Vankomisin intravenöz uygulandığı son grupta humor aköz konsantrasyonu  $1,14 \pm 0,52 \mu\text{g/ml}$  olup ilaç seviyesinin en düşük bulunduğu gözlerdi. Vitreus ilaç konsantrasyonu ise sadece bir gözde ölçülebilir düzeyde idi (Tablo 4). Bu tavşanlarda vankomisin ortalama kan konsantrasyonu  $25,09 \mu\text{g/ml}$  idi. İlacın humor aköz seviyesi kan düzeyinin  $1/20$ 'si kadardı.

**Tablo 1 :** 12, 24, 72 saatlik kollajen shield uygulanan tavşan gözlerinde vankomisin konsantrasyonları

KOLLAJEN SHİELD TİPİ	TAVŞAN NO.	GÖZ	SHİELDİN GÖZDE KALDIĞI SÜRE (Saat)	HUMOR AKÖZ KONSANT-RASYONU (µg/ml)	VİTREUS KONSANT-RASYONU (µg/ml)
12 SAATLİK	1	sağ	6	1,50	0,56
	1	sol	6	1,11	<0,03
	2	sağ	6	3,71	<0,03
	2	sol	6	2,66	<0,03
24 SAATLİK	3	sağ	12	0,97	0,30
	3	sol	12	0,56	0,18
	4	sağ	12	1,21	<0,03
	4	sol	12	1,05	<0,03
72 SAATLİK	5	sağ	36	ymö*	<0,03
	5	sol	36	1,03	0,60
	6	sağ	36	ymö	<0,03
	6	sol	36	0,28	<0,03

ymö\* : yetersiz miktarda örnek

**Tablo 2:** Topikal vankomisin (31 mg/ml) uygulanan tavşan gözlerinde ilaç konsantrasyonları

TAVŞAN NO	GÖZ	HUMOR AKÖZ KONSANTRASYONU (µg/ml)	VİTREUS KONSANTRASYONU (µg/ml)
7	sağ	56,72	1,55
7	sol	97,55	0,03
8	sağ	49,20	<0,03
8	sol	50,00	<0,03
9	sağ	33,30	1,53
9	sol	48,28	0,41

**Tablo 3:** Subkonjonktival vankomisin (25 mg/ml) uygulanan tavşan gözlerinde ilaç konsantrasyonları

TAVŞAN NO.	İLAÇ UYGULAMA SÜRESİ (Saat)	HUMOR AKÖZ KONSANTRASYONU ( $\mu\text{g/ml}$ )	VİTREUS KONSANTRASYONU ( $\mu\text{g/ml}$ )
10	2	8,01	<0,03
11	2	34,14	<0,03
12	2	6,60	0,39
13	2	8,10	<0,03
14	4	3,30	0,10
15	4	6,06	0,16
16	4	7,52	1,08
17	4	ymö*	0,92
18	6	5,23	<0,03
19	6	13,86	<0,03
20	6	ymö	<0,03
21	6	ymö	0,05

ymö\* : yetersiz miktarda örnek

**Tablo 4:** Sistemik (iv, 15 mg/kg) vankomisin uygulanan tavşanlarda ilacın göz içi ve kan konsantrasyonları

TAVŞAN NO.	GÖZ	HUMOR AKÖZ KONSANTRASYONU ( $\mu\text{g/ml}$ )	VİTREUS KONSANTRASYONU ( $\mu\text{g/ml}$ )	KAN KONSANTRASYONU ( $\mu\text{g/ml}$ )
22	sağ	1,97	<0,03	26,13
22	sol	1,46	<0,03	
23	sağ	1,14	<0,03	29,47
23	sol	0,49	0,35	
24	sağ	0,86	<0,03	19,69
24	sol	0,94	<0,03	

En yüksek ilaç seviyesi topikal uygulama sonrası elde edildi, bu gözlerdeki ortalama humor aköz konsantrasyonu diğer 3 gruba göre anlamlı olarak yüksek idi. Subkonjonktival ilaç enjekte edilenlerde humor aköz seviyesi de kollajen shield ve intravenöz uygulananlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Kollajen shieldle elde edilen humor aköz seviyesi ortalaması sistemik uygulamaya göre yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (*Tablo 5*).

**Tablo 5:** Vankomisin'in ortalama humor aköz konsantrasyonlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi

	Subkonjonktival	Topikal	Sistemik
Kollajen shield	p=0,003	p=0,001	p=0,480
Subkonjonktival		p=0,003	p=0,002
Topikal			p=0,005

#### ikinci bölüm:

**1.GRUP:** % 0,3 tobramisin'in topikal uygulandığı 20 hastadan oluşan 1. grupta ortalama humor aköz seviyesi  $0,29 \pm 0,44 \mu\text{g/ml}$  idi. Bu gözlerden sadece birisinde ilacın humor aköz düzeyi minimal inhibitör konsantrasyonunun (MİK:  $1-1,6 \mu\text{g/ml}$ ) üstünde bulundu (*Tablo 6*).

**2.GRUP:** % 0,3 topikal tobramisin'in disposable yumuşak kontakt lensle kombine edildiği olgularda ortalama humor aköz seviyesi  $0,22 \pm 0,40 \mu\text{g/ml}$  idi. Bu grupta da ilacın humor aköz düzeyi sadece bir gözde minimal inhibitör konsantrasyonunun üstünde idi (*Tablo 7*). Tobramisin'in topikal ve kontakt lensle uygulandığı iki grupta da ilaç damlatma süresi ile humor aköz konsantrasyonu arasında bir ilişki tespit edilemedi.



**Tablo 6:** Topikal tobramisin (% 0,3) uygulanan olgularda ilacın humor aköz konsantrasyonları

Olgu no	İlaç damlatma süresi (saat)	Son damladan sonra humor aköz alınana kadar geçen süre (dk)	Humor aköz konsantrasyonu ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	2,5	30	0,27
2	2	30	0,42
3	3	30	0,31
4	7	20	0,10
5	3	50	1,98
6	4	10	0,11
7	4	30	0,10
8	3,5	50	0,12
9	6,5	50	0,12
10	5,5	40	0,69
11	2	45	0,19
12	2,5	15	0,05
13	4,5	50	0,05
14	3	30	0,44
15	3,5	35	0,18
16	3	30	0,07
17	3,5	30	0,15
18	2	30	0,07
19	2,5	70	0,11
20	2,5	25	<0,02

**Tablo 7:** Disposable yumuşak kontakt lensle birlikte topikal tobramisin (% 0,3) uygulanan olgularda ilacın humor aköz konsantrasyonları

Olgu no	İlaç damlatma süresi (saat)	Son damladan sonra humor aköz alınana kadar geçen süre (dk)	Humor aköz konsantrasyonu ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	7	30	0,30
2	3	60	0,08
3	4	35	0,38
4	3	15	1,70
5	4,5	30	0,02
6	4,5	40	0,28
7	5,5	40	0,06
8	3	35	0,06
9	5	20	0,04
10	6	30	0,02
11	2,5	40	0,02
12	2,5	35	0,02
13	5,5	45	0,02
14	4	25	0,11
15	4	35	0,04
16	2	45	0,24
17	2,5	40	0,36

**3. GRUP:** Subkonjonktival tobramisin enjekte edilen 3. grupta ortalama humor aköz konsantrasyonu  $2,97 \pm 2,80 \mu\text{g/ml}$  olup tüm gözlerde MİK'nun üstünde idi (Tablo 8).

En yüksek tobramisin düzeyi subkonjonktival enjeksiyon yapılan gözlerde bulundu. Bu gözlerdeki ortalama ilaç konsantrasyonu diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek idi. Topikal ve kontakt lensle ilaç uygulananlarda humor aköz seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p = 0,09$ ).

**Tablo 8:** Subkonjonktival tobramisin (20 mg) uygulanan olgularda ilacın humor aköz konsantrasyonları

Olgu no	Subkonjonktival enjeksiyondan sonra humor aköz alınana kadar geçen süre (dk)	Humor aköz konsantrasyonu ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	30	0,03
2	30	3,83
3	45	1,06
4	60	3,20
5	35	6,57
6	30	0,75
7	30	6,55
8	50	0,26
9	75	0,34
10	10	0,54
11	30	6,80
12	40	0,14
13	20	0,10
14	30	1,41
15	60	3,44
16	15	4,51
17	40	0,27
18	30	0,10
19	20	9,76
20	30	3,88
21	25	6,34
22	55	5,26
23	35	3,32
24	55	2,80

## TARTIŞMA:

Topikal ve subkonjonktival yollarla uygulanan vankomisin metisillin ve gentamisine dirençli yüzeysel göz enfeksiyonları ve endoftalmilerde başarılı sonuçlar verebileceği klinik çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>30,31,32</sup> Vankomisine dirençli mikroorganizmalar bildirilmesine rağmen bunlara henüz endoftalmilerde rastlanmamıştır.<sup>3</sup> Topbaş ve arkadaşları 7 olgudan oluşan eksojen endoftalmili çalışma grubunda Stafilokokus epidermidis tespit ettikleri 3 hastaya pars plana vitrektomiyle birlikte intravitreal gentamisin-vankomisin uygulamışlar ve ikisinde başarılı sonuç elde etmişlerdir.<sup>33</sup> Vankomisinin intravitreal uygulamasıyla ilgili deneysel çalışmalar da mevcuttur; bu çalışmaların sonunda araştırmacılar Gr + mikroorganizmalar tarafından oluşturulan endoftalmilerde vankomisinin intravitreal uygulanacak ilk antibiyotik olabileceğini vurgulamışlardır.<sup>6,34</sup> Pflugfelder ve arkadaşları afakik ve vitrektomize pigmente tavşan gözlerinde 2 mg intravitreal dozun retina için toksik olmadığını göstermişler ve travmatik endoftalmilerde Bacillus cereus için MİK'ları aynı olan vankomisinde klindamisin kadar etkili bir antibiyotik olduğunu belirtmişlerdir.<sup>6</sup>

Topikal tedavide yumuşak kontakt lenslerin ilacın penetrasyonunu artırarak yüksek göz içi seviyesi sağladığı bilinmektedir. Ancak kollajen shieldlerin topikal ilaç uygulamasında yumuşak kontakt lenslerden daha üstün olduğu düşünülmektedir, hidrate olduğunda yumuşar, kornea üstüne yerleştirildiğinde kolaylıkla onun şeklini alır.<sup>35</sup> Kollajen shieldlerin topikal ilaç uygulamasında göz içi konsantrasyonunu artırdığı ve tedavide tek başına topikal uygulamadan daha etkili olduğu deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır.<sup>13,35,36,37,38</sup> Unterman ve arkadaşları kollajen shieldle uygulanan tobramisin kornea ve humor aköz seviyesinin subkonjonktival yapılan gözlerle eşit veya daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>1</sup> Phinney ve arkadaşları gentamisin, vankomisin ve ikisinin karışımında bekletilen kollajen shieldlerin topikal tedavi ile kombine edildiğinde tavşanda gözyaşı, kornea ve humor aköz ilaç seviyesinin sık ilaç damlatılan gözlerden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>13</sup>

Çalışmamızda kollajen shield kullanılanlarda humor aköz seviyesi topikal ve subkonjonktival ilaç uygulananlardan daha düşük bulundu. Ancak biz vankomisinde bekletilen shieldlerin idame tedavisi olmaksızın tek başına ilaç penetrasyonuna etkisini araştırdık. Kollajen shield kullanılan gözlerde uygulama süresi uzadıkça ilaç konsantrasyonunun azaldığı görüldü. Hobden ve arkadaşları pseudomonas keratiti oluşturulan tavşan gözlerinde terapötik tobramisin seviyesini korumak için kollajen shield

üzerine eklenen topikal tedaviyle, belli bir süre sonra shieldin yenilenmesinin aynı şekilde etkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>38</sup>

Pflugfelder ve arkadaşları Gr + endoftalmilerde vankomisin MİK'nun 0,5-1,0 µg/ml olduğunu belirtmişlerdir.<sup>16</sup> Biz lokal tedavi edilen gözlerin yanı sıra sistemik ilaç uyguladıklarımızda da ortalama humor aköz seviyesini MİK'nun üstünde bulduk. Ancak tavşan kornea ve sklerasının inceliği, diğer yapısal farklılıklar elde edilen sonuçların insanda tam anlamıyla geçerli olmayacağını düşündürebilir.

Özellikle Gr - bakterilere karşı etkili aminoglikozidler vankomisinle birlikte endoftalmi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Vankomisin-aminoglikozid kombinasyonunun sistemik kullanımında nefrotoksik etkileri gösterilmekle birlikte bunun sinerjik olduğu konusu tartışmalıdır.<sup>34,39,40</sup> Yapılan deneysel çalışmalarda bu iki ilacın ayrı ayrı veya birlikte intravitreal enjeksiyonunda özellikle tekrarlayan dozlarda retinada pigment epiteli ve dış segment fotoreseptörlerinde toksik etki yaptığı gösterilmiştir.<sup>16,34,41,42,43,44</sup>

Vankomisinde olduğu gibi sistemik uygulanan aminoglikozidlerin göz içine penetrasyonunun zayıf olması göz enfeksiyonlarında bu ilaçlarında lokal kullanımının daha uygun olduğunu göstermektedir. Davis ve arkadaşları yaptıkları iki ayrı deneysel çalışmada Pseudomonas keratitinde intramüsküler tobramisin de topikal tedavi kadar etkili olduğunu göstermişlerdir, araştırmacılar tedaviye erken başlamanın, damlanın sık aralıklarla ve konsantre olarak uygulanmasının ve kornea epitel bütünlüğünün bozulmasının başarı oranını artırdığını göstermişlerdir.<sup>45,46</sup>

Tobramisinin Pseudomonas aeruginosa için MİK'u 1,0-1,6 µg/ml'dir.<sup>47,48</sup> Bizim çalışmamızda tek başına ve disposable yumuşak kontakt lenle kombine topikal tobramisin uygulanan gözlerde ortalama humor aköz seviyesi MİK'nun altında idi. Yoğun topikal tedavinin humor aköze penetrasyonunun az olmasının yanı sıra tobramisinin yüzeysel punktat keratit, reepitelizasyonda gecikme, kornea ülseri, konjonktivada hiperemi, kemozis ve nekroz gibi toksik etkilerinin olması bu tekniğin çok fazla tercih edilmemesine nedendir. Ayrıca topikal uygulamada göz yaşı ve kapaklar dışarı atma yolu ile ilacın penetrasyonunu azaltır. Konjonktiva ve korneadaki keratinizasyon, vaskülarizasyon, enflamasyon, ilacın lipid ve aközdeki çözünürlüğü, preservatifi topikal tedavide penetrasyonu etkileyen diğer faktörlerdir.<sup>49,50,51</sup>

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar yumuşak kontakt lenslerin topikal uygulanan ilaçların göz içine penetrasyonunu artırdığını ortaya çıkarmışlardır.<sup>52</sup> Tutkun ve arkadaşları yumuşak kontakt lens uygulanan gözlerde gentamisin humor aköze penetrasyonunun tek başına topikal ilaç uygulananlardan yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>53</sup> Matoba ve McCulley ise tavşanlarda yaptıkları çalışmada yumuşak lensin su konsantrasyonu arttıkça

ilaç penetrasyonunun da daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.<sup>54</sup> Tobramisin kollajen shieldle uygulandığında da yüksek göz içi konsantrasyonu sağlanan çalışmalar mevcuttur: Sawuch ve arkadaşları normal tavşan gözlerinde yaptıkları çalışmada kollajen shieldle uygulanan tobramisinin humor aköze penetrasyonunun topikale göre 30 kat fazla olduğunu bulmuşlardır.<sup>36</sup> Hobden ve arkadaşları da Pseudomonas keratitinin tedavisinde % 4 tobramisinle hidrate edilen kollajen shieldlerin 30 dakikada bir topikal uygulanan % 4 tobramisin kadar etkili olduğunu göstermişler ve shieldle ilaç uygulamanın yoğun topikal ve subkonjonktival tedaviye alternatif olabileceğini vurgulamışlardır.<sup>37</sup> % 58 su içeren disposable yumuşak kontakt lens kullanılan çalışmamızda tobramisin düzeyi topikal ve subkonjonktival uygulamaya göre düşük bulundu. Tek başına topikal ilaç uygulanan grupta konsantrasyonun kontakt lens kullanılanlara göre yüksek olmasının nedeni tobramisinin ameliyattan 12-19 saat önce damlatılmaya başlanmasının yaratabileceği muhtemel kümülatif etki olabilir. İlaç seviyesinin düşük bulunmasının bir nedeni de yumuşak lensin göze uygulanmadan önce antibiyotik içinde bekletilmemesi ve su konsantrasyonunun diğer çalışmalarda kullanılan lenslere göre az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda subkonjonktival tobramisin enjekte edilen gözlerde ortalama humor aköz seviyesi topikal uygulanan gruba göre yüksek olup MİK'nun üstünde idi. Akova ve arkadaşları da subkonjonktival enjekte edilen gentamisininin humor aköz düzeyini topikal ve sistemik ilaç uygulanan gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.<sup>55</sup> Barza ve arkadaşları ise tavşanlarda subkonjonktival gentamisininin kornea, sklera, koroid, retina ve iris dokularındaki düzeylerinin posterior subtenon (retrobulber) enjeksiyona göre daha yüksek olduğunu ve bu seviyelerin enflame ve normal gözlerde farklılık göstermediğini ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada enflame gözlerde ilacın humor aköz ve vitreus seviyelerinin iki enjeksiyonda da eşit olduğunu göstermişlerdir. Retrobulber enjeksiyonda ilaç seviyesinin düşük olmasını orbital vasküler pleksusdan sistemik absorpsiyonla açıklamışlardır.<sup>56</sup> Çalışmamızdaki gerek insan gerek tavşan gözlerinde enflamasyonun olmaması nedeniyle enflamasyonun değişik uygulama yollarının sağladığı ilaç penetrasyonunu ne şekilde etkilediği araştırılmamıştır.

Sonuç olarak tavşanda yüksek göz içi konsantrasyonu sağlamak için kollajen shieldin hızlı eriyen türünün kullanılması ve fortifiye topikal antibiyotik idamesiyle kombine edilmesi gerekliliği ortaya çıktı. Topikal ilaç uygulanan gözlerde humor aköz konsantrasyonunun en yüksek, vitreus seviyesinin de MİK sınırlarında olması fortifiye vankomisininin sık aralıklarla damlatılmasının tavşanda subkonjonktival enjeksiyona tercih edilebilir bir alternatif olabileceğini de gösterdi.

İnsan gözünde tek başına ve disposable yumuşak kontakt lensle % 0,3 tobramisin

uygulandığında terapötik seviyede ilaç konsantrasyonunun sağlanamadığı görüldü.

Çalışmamızda ortaya çıkan veya açıklanması gereken noktalar şu şekilde özetlenebilir:

1- Tavşanlarda sık uygulanan fortifiye topikal vankomisinle yüksek göz içi konsantrasyonu elde edildi.

2- Kollajen shieldler tavşan gözüne uygulandığında kornea ve konjonktivada reaksiyon yaratmamaktadır. Shieldin 3 tipiyle de humor aközde MİK'nun üstünde vankomisin seviyesi sağlanmasına rağmen en yüksek ilaç konsantrasyonu 12 saatlik shield uygulanan gözlerde bulundu.

3- İnsan gözlerinde % 0,3'lük topikal tobramisin'in yeterli humor aköz seviyesi elde edilemedi. Bu nedenle ilacın fortifiye şeklinin humor aközde oluşturduğu konsantrasyonları içeren yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

4- Çalışmamızda kullanılan disposable yumuşak kontakt lensler diğer terapötik lenslere göre daha ekonomiktir. Bu lenslerin ilaç penetrasyonunda terapötik lenslere göre üstünlüğü olup olmadığını araştırmak için % 0,3 'lük ve fortifiye tobramisin'in kullanıldığı karşılaştırmalı çalışmalar yapılmalıdır.

## ÖZET

Hayvan ve insan modellerinde gerçekleştirilen bu çalışmada son yıllarda endoftalmi tedavisinde genellikle kombine olarak kullanılan vankomisinle aminoglikozid grubundan tobramisinin göz içine penetrasyonu deneysel ve klinik olarak araştırıldı.

Çalışmanın deneysel olan birinci bölümünde 24 tavşanın 36 gözünde kollajen shieldle, topikal, subkonjonktival ve intravenöz uygulanan vankomisinin humor aköz ve vitreusa penetrasyonu incelendi. Topikal uygulama ile ortalama humor aköz seviyesi diğer 3 gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. İlacın subkonjonktival yolla verildiği gözlerdeki humor aköz konsantrasyonu kollajen shieldle ve intravenöz ilaç uygulananlara göre anlamlı olarak yüksek idi. Kollajen shield kullanılan gözlerle sistemik yolla ilaç uygulananların humor aköz konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Vankomisin vitreus düzeyi tüm gözlerde humor aköze göre düşük olup sadece topikal ilaç uygulananlarda minimal inhibitör konsantrasyonu sınırlarında idi. Çalışmanın sonunda kollajen shield ile uygulanan vankomisin tedavisinde yüksek göz içi konsantrasyonu elde etmek için kollajen shieldin hızlı eriyen türünün kullanılması ve idame fortifiye damla ile kombine edilmesi gerektiği ortaya çıktı.

İkinci bölümde ise kliniğimizde ekstrakapsüler katarakt ameliyatı yapılan, sistemik ve okuler patolojisi olmayan senil kataraktlı 61 olguda % 0,3 tobramisin topikal ve disposable kontakt lensle, 20 mg tobramisin subkonjonktival uygulanarak humor aköze penetrasyonu incelendi. En yüksek humor aköz seviyesi subkonjonktival enjeksiyon yapılan gözlerde olup diğer 2 gruba aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Tobramisin humor aköz seviyesi bu gruptaki tüm gözlerde minimal inhibitör konsantrasyonunun üstünde idi. İlacın topikal ve disposable yumuşak kontakt lensle kullanıldığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu iki gruptaki gözlerden sadece birer tanesinde humor aköz düzeyi minimal inhibitör konsantrasyonunun üstünde idi. Sonuç olarak tobramisin % 0,3'lük konsantrasyonu ile yeterli göz içi konsantrasyonu elde edilemediğinden fortifiye şeklinin tek başına ve yumuşak kontakt lens üstünden uygulandığı yeni çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı düşünüldü.



## KAYNAKLAR:

- 1- Shofner RS, Kaufman HE, Hill JM: New horizons in ocular drug delivery. *Ophthalmol Clin Nort Am* 2: 15-24, 1989.
- 2- Friedberg ML, Pleyer U, Mondino BJ: Device drug delivery to the eye (Collagen shields, iontophoresis and pumps). *Ophthalmol* 98: 725-732, 1991.
- 3- Levin MR, D'Amico DJ: Traumatic endophthalmitis. Shingleton BJ, Hersh PS, Kenyon KR (eds): *Eye Trauma*. St. Louis: Mosby-Year Book, Chap 23, pp242-252, 1991.
- 4- Forster RK: Endophthalmitis. Duane TD, Jaeger EA (eds): *Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Harper and Row Publishers, Vol 4, Chap 24, 1986.
- 5- Parke IIDW, Brinton GS: Endophthalmitis. Tabbara KF, Hyndiuk RA (eds): *Infections of the eye*. Boston/Toronto: Little, Brown and Company, pp563-585, 1986.
- 6- Pflugfelder SC, Flynn HW, Kattan H: Recent developments in prevention, diagnosis, and treatment of endophthalmitis. *Ophthalmol Clin North Am* 3: 475-485, 1990.
- 7- Roussel TJ, Culbertson WW, Jaffe NS: Chronic postoperative endophthalmitis associated with *Propionibacterium acnes*. *Arch Ophthalmol* 105: 1199-1201, 1987.
- 8- Brinton GS, Topping TM, Hyndiuk RA, Aaberg TM, et al: Posttraumatic endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 102: 547-550, 1984.
- 9- Schemmer GB, Driebe WT: Posttraumatic *Bacillus cereus* endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 105: 342-344, 1987.
- 10- Kazokoğlu H, Saatçi O: İntraoküler yabancı cisimler ile beraber görülen endoftalmiler ve tedavileri. *TOD XXIII. Ulus Kong Bül*t (1989), Cilt 2. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi, s538- 541, 1989.
- 11- Moore A: Endophthalmitis. Taylor D (ed): *Pediatric Ophthalmology*. Boston: Blackwell Scientific Publications, pp114-118, 1990.
- 12- Cooper GL, Given DB: *Vancomycin A comprehensive review of 30 years of clinical experience*. USA, Park Row Publishers, Inc. A John Wiley and Sons Medical group company, 1986.
- 13- Phinney RB, Schwartz SD, Lee DA, Mondino BJ: Collagen-Shield delivery of gentamicin and vancomycin. *Arch Ophthalmol* 106: 1599-1604, 1988.
- 14- Mellor JA, Kingdom J, Cafferkey M, Keane CT: Vancomycin toxicity: a prospective study. *J Antimicrobial Chemotherapy* 15: 773-780, 1985.
- 15- Sorrell TC, Collignon PJ: A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy. *J Antimicrobial Chemotherapy* 16: 235-241, 1985.
- 16- Pflugfelder SC, Hernandez E, Fliesler SJ, Alvarez J, et al: Intravitreal vancomycin (Retinal toxicity, clearance and interaction with gentamicin). *Arch Ophthalmol* 105: 831-837, 1987.
- 17- Baum JL: Antibiotic use in ophthalmology. Duane TD, Jaeger EA (eds): *Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Harper and Row Publishers, Vol 4, Chap 26, 1986.
- 18- Houghton DC, Plamp IIIICE, DeFehr JM, Bennett WM, et al: Gentamicin and tobramycin nephrotoxicity (A morphologic and functional comparison in the rat). *Am J Pathology* 93: 137-146, 1978.

- 19- Wilke Ayşe: Aminoglikozid grubu antibiyotikler. H. Erdal Akalın (ed): Antibiyotikler (Temel bilgiler ve klinik kullanımları). Ankara: Özyurt matbaası, s84-87, 1989.
- 20- Davison CR, Tuft SJ, Dart KG: Conjunctival necrosis after administration of topical fortified aminoglycosides. *Am J Ophthalmol* 3: 690-693, 1991.
- 21- Stein HA, Slatt BJ, Stein RM : Extended wear lenses.(in) Fitting guide for rigid and soft contact lenses. St. Louis: The C.V. Mosby Company, pp385-386, 1990.
- 22- Donshik PC, Key JE, Luistro AE: New developments in contact lenses. *Ophthalmol Clin North Am* 3: 625-637, 1990.
- 23- Temnycky GO, Lindahl KJ, Aquavella JV: Collagen bandage lenses. *Ophthalmol Clin North Am* 3: 639-650, 1990.
- 24- Weissman BA, Lee DA: Oxygen transmissibility, thickness, and water content of three types of collagen shields. *Arch Ophthalmol* 106: 1706-1708, 1988.
- 25- Weissman BA, Brennan NA, Lee DA, Fatt I: Oxygen permeability of collagen shields. *Invest Ophthalmol* 31: 334-337, 1990.
- 26- Schwartz SD, Harrison SA, Engstrom RE, Bawdon RE, et al : Collagen shield delivery of Amphotericin B. *Am J Ophthalmol* 109: 701-704, 1990.
- 27- Chen YF, Gebhardt BM, Reidy JJ, Kaufman HE: Cyclosporine-containing collagen shields suppress corneal allograft rejection. *Am J Ophthalmol* 109: 132-137, 1990.
- 28- Murray TG, Stern WH, Chin DH, MacGowan-Smith EA: Collagen shield heparin delivery for prevention of postoperative fibrin. *Arch Ophthalmol* 108: 104-106, 1990.
- 29- Groden LR, White W: Porcine collagen corneal shield treatment of persistent epithelial defects following penetrating keratoplasty. *CLAO Journal* 16: 95-97, 1990.
- 30- Fleischer AB, Hoover DL, Khan JA, Parisi JT, Burns RP: Topical vancomycin formulation for methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* blepharoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 101: 283-287, 1986.
- 31- Goodman DF, Gottsch JD: Methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* keratitis treated with vancomycin. *Am J Ophthalmol* 106: 1570-1571, 1988.
- 32- Lambert SR, Stern WH: Methicillin and gentamicin resistant *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis after intraocular surgery. *Am J Ophthalmol* 99: 725-726, 1985.
- 33- Topbaş S, Keskiöglü H, Yıldırım N, Yurdakul S: Eksojen kaynaklı endoftalmilerde parsplana vitrektomi sonuçlarımız. *TOD XXIV. Ulus Kong Bül* (1990), Cilt 1, Ankara: Yıldırım Ofset Basımevi, s92-94, 1990.
- 34- Oum BS, D'Amico DJ, Wong KW: Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside (An experimental study of combination and repetitive injections). *Arch Ophthalmol* 107: 1055-1060, 1989.
- 35- Hwang DG, Stern WH, Hwang PH, MacGowan-Smith LA: Collagen shield enhancement of topical dexamethasone penetration. *Arch Ophthalmol* 107: 1375-1380, 1989.
- 36- Sawusch MR, O'Brien TP, Dick JD, Gottsch JD: Use of collagen corneal shields in the treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 106: 279-281, 1988.
- 37- Hobden JA, Reidy JJ, O'Callaghan RJ, Insler MS, Hill JM: Quinolones in collagen shields to treat aminoglycoside-resistant *Pseudomonas* keratitis. *Invest Ophthalmol* 31: 2241-243, 1990.

- 38- Hobden JA, Reidy JJ, O'Callaghan RJ, Hill JM, et al: Treatment of experimental Pseudomonas keratitis using collagen shields containing tobramycin. Arch Ophthalmol 106:1605-1607, 1988.
- 39- Dean RP, Wagner DJ, Tolpin MD: Vancomycin-aminoglycoside nephrotoxicity. J Pediatr 106: 861-862, 1985.
- 40- Odio C, McCracken GH, Nelson JD: Nephrotoxicity associated with vancomycin-aminoglycoside therapy in four children. J Pediatr 105: 491-492, 1984.
- 41- Tabatabay CA, D'Amico DJ, Hanninen LA, Kenyon KR: Experimental drusen formation induced by intravitreal aminoglycoside injection. Arch Ophthalmol 105: 826-830, 1987.
- 42- Tabatabay CA, Young LHY, D'Amico DJ, Kenyon KR: Immunocytochemical localization of gentamicin in the rabbit retina following intravitreal injection. Arch Ophthalmol 108: 723-726, 1990.
- 43- Conway BP, Tabatabay CA, Campochiaro PT, D'Amico DJ, et al: Gentamicin toxicity in the primate retina. Arch Ophthalmol 107: 107-112, 1989.
- 44- Brown GC, Eagle RC, Shakin EP, Gruber M, Arbizio VV: Retinal toxicity of intravitreal gentamicin. Arch Ophthalmol 108: 1740-1744, 1990.
- 45- Davis SD, Sarff LD, Hyndiuk RA: Antibiotic therapy of experimental Pseudomonas keratitis in Guinea pigs. Arch Ophthalmol 95: 1638-1643, 1977.
- 46- Davis SD, Sarff LD, Hyndiuk RA: Topical tobramycin therapy of experimental Pseudomonas keratitis. Arch Ophthalmol 96: 123-125, 1978.
- 47- Woolfrey BF, Fox JM, Quall CO: A comparison of minimum inhibitory concentration values determined by three antimicrobial dilution methods for Pseudomonas aeruginosa. Am J Clin Pathol 75: 39-44, 1981.
- 48- Axelrod JL, Kochman RS, Horowitz MA, Youngworth L: Ceftazidime concentrations in human aqueous humor. Arch Ophthalmol 102: 923-925, 1984.
- 49- Insler MS, Helm CJ, George WJ: Topical vs systemic gentamicin penetration into the human cornea and aqueous humor. Arch Ophthalmol 105: 922-924, 1987.
- 50- Ellerhorst B, Golden B, Jarudi N: Ocular penetration of topically applied gentamicin. Arch Ophthalmol 93: 371-378, 1975.
- 51- Glasser DB, Gardner S, Ellis JG, Pettit TH: Loading doses and extended dosing intervals in topical gentamicin therapy. Am J Ophthalmol 99: 329-332, 1985.
- 52- Hayworth NAS, Asbell PA: Therapeutic contact lenses. CLAO Journal 16: 137-142, 1990.
- 53- Tutkun İT, Akova YA, Bilgin LK, Manav G, ve ark: Topikal gentamisin tedavisinde kontakt lens uygulaması. Türk Oft Gaz 20: 421-423, 1990
- 54- Matoba AY, McCulley JP: The effect of therapeutic soft contact lenses on antibiotic delivery to the cornea. Ophthalmology 92: 97-99, 1985.
- 55- Akova YA, Tutkun İT, Bilgin LK, Akarçay K, Eroğlu L: Subkonjonktival, topikal ve sistemik uygulanan gentamisin aköz humore geçişi. Türk Oft Gaz 20: 424-428, 1990.
- 56- Barza M, Kane A, Baum JL: Regional differences in ocular concentration of gentamicin after subconjunctival and retrobulbar injection in the rabbit. Am J Ophthalmol 83:407-413, 1977.