

# Topikal, Oral ve Kombine Kullanılan Ofloksasinin Retina Altı Sıvısına Geçişi

Osman ÇEKİÇ<sup>1</sup>, Coşar BATMAN<sup>1</sup>, Ümit YAŞAR<sup>2</sup>, Nursabah E. BAŞCI<sup>2</sup>, Yüksel TOTAN<sup>1</sup>, Özlem ASLAN, Solmaz ÖZALP<sup>1</sup>, Atilla BOZKURT<sup>2</sup>, Orhan ZİLELİOĞLU<sup>1</sup>, S. Oğuz KAYAALP<sup>2</sup>

## ÖZET

Bu çalışma ofloksasinin topikal, oral veya kombine kullanımından sonra retina altı sıvısına (RAS) geçişlerini ve buradaki düzeylerini ölçmek ve ofloksasinin ideal kullanım yolunu öğrenmek için planlanmıştır. Klasik dekolman ameliyatı yapılacak olan 31 hasta çalışma kapsamına alınarak üç gruba ayrıldı: Bunlardan 9 tanesine, ofloksasin %0.3 preparatı ilk 3 saat 30 dakika arayla 2 damla ve sonraki 3 saat 60 dakika arayla 2 damla damlatıldı. Onbir hasta ameliyattan 8 saat önce tek doz 400 mg ofoksasin aldı. Diğer 11 hastaya ise belirtilen topikal ve oral dozlar birlikte uygulandı. Ameliyat esnasında toplanan RAS örneklerindeki ofloksasin analizleri, high performance liquid chromatography metodu kullanılarak gerçekleştirildi. RAS ofloksasin düzeyleri, topikal kullanımdan sonra  $0.39 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$  (ortalama  $\pm$ SEM), oral kullanımdan sonra  $1.60 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$  ve kombine kullanımdan sonra ise  $2.47 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$  olarak ölçüldü. RAS ilaç konsantrasyonları, oral ve kombine kullanımda topikal kullanıma oranla belirgin olarak yüksekti (sırasıyla  $P=.0002$  ve  $P=.0002$ ). Oral ve kombine kullanımda ölçülen RAS ilaç düzeyleri arasında fark bulunmadığından ( $P=.0844$ ), belirttiğimiz doz şemasıyla iki kullanım yoluyla da RAS ofloksasin düzeyleri için oküler biyoyaralanımın eşit olduğu anlaşıldı. Bu çalışmada, topikal ilaç kullanımına oral ofloksasin de eklendiğinde RAS'a ofloksasin geçişinin 6 kat arttığı görülmüştür.

**ANAHTAR KELİMELELER** : florokinolon, ofloksasin, retina altı sıvısı

## SUMMARY

### PENETRATION OF TOPICAL, ORAL AND COMBINED USE OF FLOXACIN INTO SUBRETINAL FLUID

This study was conducted to assess the subretinal fluid (SRF) penetration of ofloxacin and to investigate the levels of drug following topical or oral administration alone and after combined topical and oral administration and to learn ideal application way for ofloxacin. Thirty-one patients undergoing conventional retinal reattachment surgery were divided into three groups: Nine patients received 2 drops of 0.3% ophthalmic solution of ofloxacin every 30 minutes for 3 hours and every 60 minutes for the next 3 hours, 11 patients received a single oral dose of 400 mg ofloxacin 8 hours before surgery, and other 11 patients received combined topical and oral drug administration. SRF samples were collected and analysed for ofloxacin levels by a method using high-performance liquid chromatography. Mean SRF level of ofloxacin was  $0.39 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$  after topical,  $1.60 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$  after oral and  $2.47 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$  after combined ofloxacin administration. SRF levels of the drug after oral and combined administration were significantly higher than that after topical administration ( $P=.0002$  and  $P=.0002$ , respectively) while there was no significant difference among oral and combined administration ( $P=.0844$ ). Ocular bioavailability of ofloxacin in SRF after oral and combined administration is equivalent when the drug was applied as described above. Topical ofloxacin can penetrate SRF, however this level does not exceed the MIC so for most of certain bacterial species that frequently cause intraocular infections. The addition of oral ofloxacin to topical therapy increased SRF penetration 6 fold in this study. **Ret-vit 1999; 7: 208-213.**

**KEY WORDS** : fluoroquinolone, ofloxacin, subretinal fluid

1. SSK Ankara Hastanesi 2. Göz Kliniği
2. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD.

## GİRİŞ

Ofloksasin, geniş etki spektrumlu ve hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı kullanılabilen yeni kuşak bir flo-rokinolon grubu antibiyotiktir.<sup>1</sup> Oral ve intravenöz kullanımının yanısıra, topikal kullanım için de %0.3'lük solüsyonları bulunmaktadır.<sup>2</sup> Sistemik kullanımda biyoyaralanımı %90'nın üzerinde olup, proteine bağlanma oranıyla biyotransformasyonu minimaldir ve dokulara geçişi mükemmeldir.<sup>3</sup> Geniş antimikrobiyal spektrumu, oküler penetrasyonunun iyi ve kullanımının da emniyetli olması nedeniyle topikal formülasyonu da kullanıma girmiş bulunmaktadır.<sup>4,5</sup>

Topikal, oral, intravenöz veya kombine topikal ve sistemik ofloksasin kullanımının kornea, hüner aköz ve vitreusa geçişleri daha önce araştırılmış olup,<sup>6-11</sup> ofloksasinin herhangi bir yolla kullanımının retina altı sıvısına (RAS) penetrasyonu ile ilgili bir bilgi literatürde yer almamaktadır. Antibiyotiklerin RAS düzeyleri, dekolmanla birlikte olan penetran travma gibi inflamasyonun eşlik ettiği durumlarda önemli olabilir.

Bu çalışmanın amacı, ofloksasinin topikal, oral ve kombine kullanımdan sonra RAS'da ulaştığı konsantrasyonu öğrenmek ve ideal kullanım yolunu ortaya çıkarmaktır.

## METERYAL VE METOD

Çalışmaya klasik retina dekolman ameliyat indikasyonu olan 31 hasta alındı. Hastalar üç gruba ayrılarak 9 tanesine topikal ofloksasin %0.3, 11 tanesine oral ofloksasin, diğer 11 tanesine de topikal ve oral kombine ofloksasin kullanıldı. Ameliyatlar lokal anesteziyle gerçekleştirildi. Bütün hastalarda, konjunktiva limbustan açıldıktan sonra delik ve yırtıklara kriyokoagülasyon yapıldı ve sörklajla 360 derece skleral çöktürme uygulandı. RAS örnekleri, skleral çöktürmeden sonra ve boşaltıcı ponk-

siyon sırasında drene olan sıvının intravenöz kateter ucuna geçirilen bir enjektörün aspirasyonu ile elde edildi. Bu örneklere hemoraji bulaşmamasına azami gayret gösterildi. Toplanan materyaller, analiz safhasına kadar derin dondurucuda -70 °C'de bekletildi.

Hamileler, 18 yaşından küçükler, diyabet, merkezi sinir sistemi veya renal hastalığı bulunanlar, teofilin, varfarin, nonsteroid antiinflatuar veya siklosporin gibi ilaç kullananlarla afakik veya psödoafakik hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Hastalar, araştırma sırasında test edilen ilaç seviyesine etkide bulunabilecek bir antibiyotik de kullanmadılar.

İlk gruptaki hastalara topikal ofloksasin %0.3, operasyondan 6 saat önce uygulanmaya başlanarak, ilk 3 saat her 30 dakikada bir 2 damla, sonraki 3 saat 60 dakikada bir 2 damla damlatıldı. Tüm materyaller son dozdan ortalama 30 dakika sonra toplandı. İkinci gruptaki hastalara, ameliyattan 8 saat önce tek doz 400 mg ofloksasin tablet verildi. Onbir kişilik üçüncü grup hastaya da bu iki yolun kombinasyonu uygulandı. Çalışma sırasında hastaların hiçbirinde ofloksasine bağlı bir yan etkiye rastlanmadı.

Ofloksasin düzeyleri, Başcı ve ark.<sup>12</sup> tarafından ilk defa tanımlanan bir HPLC (high pressure liquid chromatography) metodu ile ölçüldü. HPLC'de kullanılacak olan metanol ve asetronitril Baker'dan (Phillipsburg, NJ, USA), sitrik asit ve pipemidik asit ise Sigma'dan (ST.Louis, MO, USA) elde edildi. Ofloksasin %0.3 damla, inaktif madde olarak %0.005 benzalkonyum klorid ve da sodyum asetat, asetik asit, mannitol (%4.6), disodyum EDTA (%0.05), hidroklorik asit sodyum hidroksit (pH yaklaşık 6.4) ve steril su içermektedir. Ofloksasin (1 mg/ml) ve internal standart olarak kullanılan pipemidik asitin (1 mg/ml) stok solüsyonları sırasıyla HCl (0.01 N) ve NaOH (0.2 M) ile hazırlandı. Pipemidik asit (1 µg/ml)

içeren ofloksasin solüsyonları standart solüsyon olarak kullanılmıştır. Tüm solüsyonlar, pipemidik asitin ışığa duyarlılığından dolayı ışıktan korunmuştur.

HPLC sistemi, Varian 9100 autosampler, Varian 9002 çözücü dağıtım sistemi ve Waters 470 Floresans Detektör and Waters 746 bilgi işlemcisinden oluşmuştur. Ayırım. Radikal-Pak kolon tutacı (RCM 8x10, Waters) ile sıkıştırılan Novapak C 18 kolonu (İç çapı 100x8 mm, partikül büyüklüğü 4 µm, Waters) ile gerçekleştirildi. Bu kolon sistemi, Bondesil C18 içeren kolon öncesi bir modüle (Guard-Pak, Waters) bağlanmıştır. Detektörün ekситasyon dalgaboyu 290 nm ve emisyon dalgaboyu sınırı 500 nm idi. İlaç konsantrasyonu standart ofloksasin solüsyonları ile oluşturulan kalibrasyon eğrisi esas alınarak ofloksasinin tepe değerlerinden µg/ml olarak hesaplandı.

Verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğunun anlaşılmasından sonra ise, grupların ikişerli karşılaştırmaları Mann-Whitney U testiyle yapıldı.

## SONUÇLAR

Gruplara ait hasta özellikleri ve ortalama RAS ofloksasin düzeyleri Tablo 1'de hastalardan ölçülen tüm RAS ofloksasin dü-

zeyleri ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 3'te ise gözde sık rastlanılan bazı mikroorganizmaların ofloksasinine karşı hassasiyetleri yer almaktadır. RAS ofloksasin düzeyi topikal ofloksasin grubunda  $0.39 \pm 0.06$  µg/ml (ortalama ± SEM), oral ofloksasin grubunda  $1.60 \pm 0.26$  µg/ml, kombine topikal-oral ofloksasin grubunda ise  $2.47 \pm 0.38$  µg/ml olarak bulundu (Tablo 1). Şekil 1'de grupların ortalama ilaç düzeylerinin grafik olarak karşılaştırılması yer almaktadır. Üç grup arasında ofloksasin seviyeleri yönünden anlamlı fark vardı (P = .0001). Topikal gruptaki RAS ofloksasin düzeyi, oral ve kombine gruptaki RAS ofloksasin düzeyinden belirgin olarak düştü (sırasıyla P= .0002 ve P = .0002). Topikal-oral kombine ofloksasin kullanılan gruptaki RAS ilaç düzeyi, oral ofloksasin kullanılanlardan yüksek bulduysa da bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (P= .0844).

## TARTIŞMA

Topikal ofloksosinin oküler penetrasyonunun diğer florokinolonlardan daha iyi olup, kornea ve hüner aközde daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığı ispatlanmıştır<sup>5,7,8</sup>. Ofloksasinin lokal kullanımda gözyaşı film tabakasındaki faydalı klinik konsantrasyonu 240 dakika sürerken, gentamisin 20-120 dakika

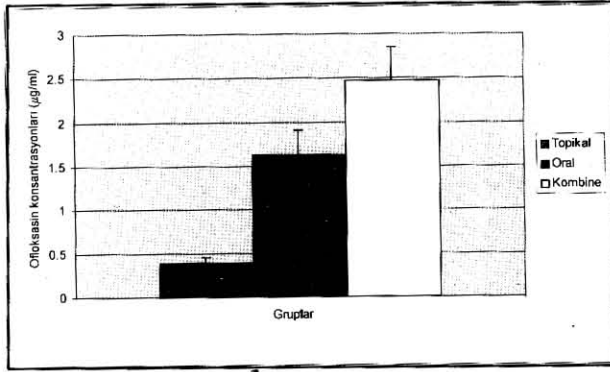
**Tablo 1.** Hastaların genel özellikleri ve retina altı sıvısı ofloksasin konsantrasyonları

	Topikal (n=9)	Oral (n=11)	Topikal+Oral (n=11)
Yaş	24-57	34-61	23-59
Ortalama	38.5	40.5	37
Cinsiyet			
Kadın	5	6	5
Erkek	4	5	6
Ofloksasin düzeyi (µg/ml)*	$0.39 \pm 0.06$	$1.60 \pm 0.26$	$2.47 \pm 0.38$

\* (ortalama±SEM)

**Tablo 2.** Çalışma kapsamındaki hastaların retina altı sıvısı ofloksasin konsantrasyonları ( $\mu\text{g/ml}$ )

Hasta no	Topikal (n=9)	Oral (n=11)	Topikal+oral (n=11)
1	0.16	0.94	1.87
2	0.34	1.13	4.78
3	0.73	1.29	2.29
4	0.61	3.65	1.11
5	0.29	2.16	1.56
6	0.32	0.98	3.41
7	0.29	1.02	1.18
8	0.41	2.12	3.01
9	0.33	0.99	4.02
10		1.11	2.88
11		2.19	1.05

**Şekil 1.**

Retina altı sıvısı ofloksasin konsantrasyonlarının gruplardaki düzeyleri

**Tablo 3.** Gözde sık rastlanılan bazı patojen mikroorganizmaların ofloksasinine karşı hassasiyetleri<sup>1,6-19</sup>.

Bakteri	Ortalama MIC90 ( $\mu\text{g/ml}$ )
Pseudomonas aeruginosa	3.1
Streptococcus pneumoniae	2.0
Staphylococcus aureus	0.5
Staphylococcus epidermidis	0.5
Proteus mirabilis	0.2
Escherichia coli	0.2

ve tobramisin'in ise 10 dakika sürmektedir.<sup>13</sup> Fizyolojik gözyaşı pH'sına yakın formülasyonu (pH 6.4) da topikal ofloksasinin çözünürlüğünü arttıran diğer faktördür<sup>10</sup>.

Bu çalışmada, belirtilen topikal doz şe-

masıyla RAS'da ortalama ofloksasin konsantrasyonu  $0.39 \mu\text{g/ml}$  olarak ölçüldü. Bu sonuç, topikal ofloksasinin vitreus düzeyi ile ilgili tek çalışmayı yapan Donnenfeld ve ark.'nın<sup>10</sup> ameliyattan 4 saat önce başlayıp yarım saatte bir 2 damla kullanarak elde ettikleri ortalama  $0.37 \mu\text{g/ml}$  vitreus ofloksasin değerleriyle benzerlik göstermektedir.

Oral ofloksasinin vitreusa geçişi ile ilgili çalışmalar daha önce yapılmıştır<sup>10,14</sup>. Verbracken ve ark.<sup>14</sup> İki kez 12 saat arayla verilen ve son dozu ameliyattan 2 saat önce tekrarlanan 200 mg oral ofloksasinin vitreusta ortalama  $0.62 \mu\text{g/ml}$ , 400 mg oral ofloksasinin ise  $1.75 \mu\text{g/ml}$  ilaç düzeyi oluşturduğunu bildirmiştir. Bu çalışmadaki ikinci kullanım şekliyle ulaşılan ofloksasin vitreus konsantrasyonu, bizim çalışmamızda ameliyattan 8 saat önce 400 mg oral ofloksasin kullanılan hastalarda ölçülen ortalama RAS ofloksasin düzeyine ( $1.60 \mu\text{g/ml}$ ) yakındır. Bu durumda RAS ilaç konsantrasyonunun vitreus ilaç düzeylerine benzer olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda, belirtilen doz şemasıyla oral ofloksasin kullanımı, topikal uygulamaya göre yaklaşık 4 kat daha fazla RAS ilaç düzeyi oluşturmuştur.

İnflamasyon durumunda, oküler yapılarıdaki ilaç konsantrasyonu artar<sup>15</sup>. Bizim çalışmamız, inflame olmayan gözlerde gerçekleştirildiğinden, ölçülen ilaç düzeylerinin inflamasyonlu gözlerde biraz daha fazla çıkabileceğini hatırd tutmak gerekir. Diyabet, oküler kompartmanlardaki ilaç düzeyini etkileyen diğer bir faktördür<sup>16</sup>. Bizim hastalarımızdan hiç biri diyabetik değildi. Bunlardan başka, aynı antibiyotiklerin topikal ve sistemik olarak birlikte kombine kullanımlarının vitreustaki ilaç düzeylerini arttıracığı bilinmektedir<sup>17</sup>. Bu çalışmada, topikal ilaca ek olarak oral ofloksasin kullanımı, ortalama RAS ofloksasin konsantrasyonunu 0.39 µg/ml'den 2.47 µg/ml'ye çıkararak yaklaşık 6 kat arttırdı. Donnenfeld ve ark.,<sup>10</sup> inflame gözlerde topikal ofloksasinle elde edilen 0.37 µg/ml vitreus ilaç düzeyinin oral ofloksasin eklendikten sonra 2.55 µg/ml'ye yükseldiğini ve 7 kat fazla ilaç konsantrasyonuna ulaşıldığını bildirmiştir. Çalışma sonuçlarımızın, inflame gözlerle yapılan araştırma sonuçlarıyla paralellik göstermesi, bize, dekolman ameliyatı sırasında kan-retina bariyerinin kriyokoagülasyonla buzulduğunu,<sup>18</sup> bunun da RAS ilaç düzeyini arttırdığını düşündürmektedir.

Kombine ilaç kullanımı, tek başına oral ofloksasin kullanımından daha yüksek RAS ofloksasin düzeyi oluştursa da bu fark istatistik olarak anlamsız bulundu.

Öte yandan, endoftalminin en sık iki sebebi olan *S.aureus* ve *S.epidermidis*'in %90'nının inhibe edilmesi için gerekli olan ilaç konsantrasyonuna (MIC90),<sup>1,19</sup> topikal ilaç kullanılan gruptaki 9 hastanın sadece 2'sinde ulaşılırken, oral ve kombine ofloksasin kullananların tümünde bu konsantrasyon elde edilmiştir. Endoftalminin üçüncü sıradaki sebebi olan *S.pneumoniae* için gerekli MIC90 değerine,<sup>1,18</sup> RAS ofloksasin düzeyleri dikkate

alındığında topikal grupta hiç bir hastada ulaşılammıştır. Oral ilaç kullanılan grupta 11 hastanın 4'ünde, kombine ilaç kullanılan grupta ise 11 hastanın 6'sında *S.pneumoniae* için MIC90 değeri elde edilmiştir.

Sonuç olarak, topikal ofloksasinin RAS'a penetre olabildiği ama buradaki düzeyinin birçok oküler patojeni engellemek için yetersiz kaldığı anlaşıldı. Arka segmenti ilgilendiren inflamasyon durumlarında ya tek başına önerdiğimiz dozda oral ofloksasin kullanılmalı veya topikal ofloksasin yine önerdiğimiz doz şemasıyla oral ofloksasinle kombine edilmedi.

## KAYNAKLAR

1. Drew RH, Gallis HA, Ofloxacin: its pharmacology, pharmacokinetics, and potential for clinical application. *Pharmacotherapy* 1988;8:35-46
2. Todd Pa, Faulds D. Ofloxacin, a reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1991; 42:825-876.
3. Fitton A. The quinolones. *Clin Pharmacokinet* 1992;22(suppl) 1:1-11.
4. Gwon A. The Ofloxacin Study Group. Topical ofloxacin compared with gentamicin in the treatment of external ocular infection. *Br J Ophthalmol* 1992;76:714-718.
5. The Ofloxacin Study Group. Ofloxacin monotherapy for the primary treatment of microbial keratitis. A double-masked, randomized, controlled trial with conventional dual therapy. *Ophthalmology* 1997;104:1092-1099.
6. Price FW, Whitson WE, Gonzales J, Johns S. Corneal tissue levels of topically applied ofloxacin. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:898-902.
7. Durmaz B, Marol S, Durmaz R, Oram O, Hepşen F, Günel S. Aqueous humor penetration of topically applied ciprofloxacin, ofloxacin and tobramycin. *Drug Des* 1997;47:413-415.
8. Akkan AG, Mutlu İ, Özyazgan S, Gök A, Yigit U, Özünler Z, Şenses V, Pekel H. Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin into the aqueous humor of the uninflamed human eye. *J Chemother* 1997; 9: 257-262.

9. Von Gunten S, Lew D, Paccolat F, Vaudaux P, Brazitikos PD, Lcuenberger PM. Aqueous humor penetration of ofloxacin given by various routes. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:87-89.
10. Donnenfeld ED, Perry HD, Synder RW, Moadel K, Elsky M, Jones H. Intracorneal, aqueous humor, and vitreous humor penetration of topical and oral ofloxacin. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:173-176.
11. Fiscella RG, Shapiro MJ, Solomon MJ, Kurtz RM, Mui S, Labib S. Ofloxacin penetration into the eye after intravenous and topical administration. *Retina* 1997;17:535-539.
12. Başcı NE, Hanioglu-Kargı S, Sosyal H, Bozkurt A, Kayaalp SO. Determination of ofloxacin in human aqueous humour by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Pharm Biomed Anal* 1997;15:663-666.
13. Richman J, Zolezio H, Tang-Liu D. Comparison of ofloxacin, gentamicin, and tobramycin concentrations in tears and in vitro MIC's for 90% of test organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1602-1604.
14. Verbracken H, Verstraete A, Van de Velde E, Verschraegen G. Penetration of gentamicin and ofloxacin in human vitreous after systemic administration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234(suppl): 59-65.
15. Çağlar N, Güllülü GM, Çelebi S, Koçer İ. Sefazolin ve seftriaksonun tavşan gözü için penetrasyonu. *T Oft Gaz* 1991;21:384-386.
16. Cunha-Vaz J, Debreu JRF, Campos AJ, Figo GM. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br J Ophthalmol* 1994;117:87-89.
17. Seal DV, Bron AJ. Infections of the eye. In: O'Grady F, Lambert HP, Finch RG, Greenwood D (eds). *Antibiotic and Chemotherapy*. Churchill Livingstone. 7. Baskı, 1997, pp. 788.
18. Jaccoma EH, Conway BP, Campochiaro PA. Cryotherapy causes extensive breakdown of the blood-retinal barrier. A comparison with argon laser photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1728-1730.
19. Lamp KC, Bailey EM, Rybak MJ. Ofloxacin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22:32-46.