



Göz ve Kulak Enfeksiyonlarında Dirençli Etken Ürettiğinde, Topikal Majistral Antibiyotikli Damla Uygulanabilir mi?

Can Topical Magistral Antibiotics Drops be Applied When Resistant Agents Grow in Eye and Ear Infections?

Fatma Dilşad Aksoy^(iD), Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu^(iD)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Soru: Göz ve kulak enfeksiyonlarında dirençli etken ürettiğinde, topikal majistral antibiyotikli damla uygulanabilir mi? **Dr. Öykü Şen**

Makale atfı: Aksoy FD, Hacımustafaoğlu MK. Göz ve kulak enfeksiyonlarında dirençli etken ürettiğinde, topikal majistral antibiyotikli damla uygulanabilir mi? J Pediatr Inf 2024;18(1):48-50.

Yanıt

(Dr. Fatma Dilşad Aksoy,
Dr. Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu)

Giriş ve genel bilgiler: Bazı göz (keratit, konjonktivit, dakriosistit gibi) ve kulak enfeksiyonlarında (kronik süpüratif otit, timpanostomi tüpü otorezi, dış kulak yolu enfeksiyonları gibi) topikal antibiyotikli damla (ve/veya topikal pomad) tedavileri verilebilir. Piyasada genelde reçete edilen antibiyotikli damlalar (tobramisin, gentamisin, netilmisin) genellikle %0.3 (3 mg/mL) konsantrasyondadır. Bu konsantrasyonlar, bazı dirençli keratit gibi enfeksiyonlarda enfeksiyonun sınırlandırılmasında yetersiz kalabilir (1). Keza bazı lokalize yüzeysel göz ve lokal süpüratif kulak enfeksiyonlarında üreyen etkenler, kullanılabilecek hazır ticari ilaçlara dirençli görülebilir. Bu gibi durumlar yenidoğan bebeklerde ve çocuklarda göz ve kulak enfeksiyonlarında, bazen yüzeysel deri enfeksiyonlarında veya enfekte kapalı boşluk irigasyonlarında ve destek tedavilerinde gündeme gelebilir. Bazen çoklu dirençli olan patojenler sistemik tedaviye yetersiz yanıt verebilir. Bu patojenler arasında en sık olarak; gram-pozitif koklar (MRSA dahil), gram-negatif

koklar, gram-negatif bakteriler (*pseudomonas*, *klebsilla* gibi), non-tüberküloz mikobakteriler, fungal etkenler, bazen amipler sayılabilir. Bu durumda patojene ve antimikrobiyal duyarlılığa uygun (örneğin vankomisin, linezolid, kolistin, imipenem-silastatin, amfoterisin B vorikonazol, trimetoprim/sulfametoksazol gibi) topikal tedavi gereksinimi doğabilir. Veya mevcut piyasada bulunan standart ticari antibiyotikli damlardan (örneğin gentamisin 3 mg/mL, %0.3 konsantrasyonda) daha yüksek konsantrasyonda (örneğin gentamisin için 14 mg/mL, %1.4 konsantrasyonda) topikal tedavi gerekebilir.

Rutinde önerilen ve piyasada satılan hazır ticari damlalara göre daha yüksek konsantrasyonlarda hazırlanan majistral göz damlalarına güçlendirilmiş (fortifiye) göz damlaları denir (1,2). Bu tip hazırlama damlalar rutin olmasa bile bazı hasta gruplarında tedavi alternatifi olabilir. Maliyetinin relatif olarak yüksekliği, kontaminasyon riski, koruyucu içermediği için (prezervatifsiz) daha kısa raf ömürlü olmaları ve soğukta (+4°C gibi) saklanma gereksinimleri gibi dezavantajları olabilir (1). Ayrıca uzun süre veya sık aralıklarla kullanımda, korneal epitel hücrelerine iyileşmeyi geciktirici veya toksik etkileri olabilir (3,4). Ancak majistral fortifiye göz damlaları, bazı

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Mustafa Kemal Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa-Türkiye

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi: 13.02.2024

Kabul Tarihi: 27.02.2024

Çevrim içi Yayın Tarihi: 19.03.2024

©Telif Hakkı 2024 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

durumlarda ciddi bakteriyel keratitlerde standart tedavi olarak düşünülür (4,5). Majistral göz kulak damlalarını hazırlarken bazı hususlara dikkat etmek gerekir. Seçilen majistral damlaların içeriği, hedef patojen ve antibiyotik duyarlılığına göre planlanmalıdır. Eczacı veya doktor tarafından steril şartlarda hazırlanmalı, hazırlama tarihi belirtilmeli ve +4°C'de muhafaza edilmelidir. Homojenliği sağlamak için kullanmadan önce çalkalanmalıdır (1,2,6). Majistral damlalar, ticari olarak satılan parenteral antibiyotik/antifungal ilaçların sıvı veya liyolize formları kullanılarak hazırlanabilir. Majistral damlalar hazırlanırken, taşıyıcı sıvı olarak; steril yapay gözyaşı (göz damlalarında; vankomisin, sefazolin seftriakson, seftazidim, amikasin gibi) veya enjeksiyonluk steril su (kolistin, imipenem-silastatin, amfoterisin B, vorikonazol gibi) veya serum fizyolojik (vankomisin gibi) kullanılabilir. Bazı durumlarda doğrudan parenteral kullanıma hazır antibiyotik (linezolid 2 mg/mL, trimetoprim/sulfametoksazol 16/80 mg/mL, amikasin 40 mg/mL gibi) doğrudan damlalıklı şişeye hazır-

lanarak verilebilir. Ayrıca ticari olarak satılan ve genellikle %0.3 konsantrasyondaki gentamisin veya tobramisin içeren anibiyo-tiklerin bulunduğu şişeye, daha yüksek antibiyotik konsantras-yonu (fortifiye; örneğin %1.4 konsantrasyon gibi) hedeflenerek, parenteral antibiyotik formundan mevcut şişeye ilave yapılabilir (1,2,7,8). Koruyucusuz hazırlanan topikal majistral göz damlala-rında, +4°C'de muhafaza edildiğinde, dört haftaya kadar konta-minasyon riskinin çok düşük olduğu belirtilmiştir (6). Suni göz-yaşıyla hazırlanan bazı fortifiye göz damlalarının (vankomisin 50 mg/mL, sefazolin 100 mg/mL, seftriakson 133 mg/mL); oda ısısında veya +4°C'de muhafaza edildiklerinde, 20 gün etkinlik-lerinde azalma olmadığı saptanmıştır. Ancak amikasin (20 mg/ mL) içeren damlalarda, oda ısısı veya +4°C'de >15 gün sonra etkinliklerinde azalma olduğu saptanmıştır. Yazarlar antimikro-biyal etkinlik açısından topikal majistral fortifiye göz damlaları-nın, oda ısısında veya +4°C'de 7-14 gün süreyle etkinliklerinde azalma olmadan kullanılabileceği yorumunu yapmışlardır (7).

Tablo 1. Bazı majistral ilaç damlalarının içerikleri (1,2,7-10)*

Etken madde	Konsantrasyon**	Sulandırma sıvısı
Tobramisin	%1.4 (14 mg/mL)	- Steril gözyaşı %0.3'lük ticari şişeye eklenebilir
Gentamisin	%1.4 (14 mg/mL)	- Steril gözyaşı %0.3'lük ticari şişeye eklenebilir
Amikasin	%4 (40 mg/mL)	- Steril gözyaşı, - Steril enjeksiyonluk su*** - Parenteral form kullanılabilir (Steril enjeksiyonluk su ile sulandırılabilir.)
Sefazolin	%5-10 (50-100 mg/mL)	- Steril gözyaşı - Steril enjeksiyonluk su
Seftazidim	%5 (50 mg/mL)	Steril enjeksiyonluk su
Seftriakson	%5-10 (50-100 mg/mL)	- Steril gözyaşı - Steril enjeksiyonluk su
İmipenem silastatin	%1 (10 mg/mL)	Steril enjeksiyonluk su
Vankomisin	%2.5-5 (25-50 mg/mL)	- Steril gözyaşı - Steril enjeksiyonluk su
Linezolid	%0.2 (2 mg/mL)	Doğrudan parenteral linezolid solüsyonu kullanılabilir
Kolistin	%0.19 (1.9 mg/mL) Kolistimetat sodyum olarak; 1 milyon ünite= 75 mg	Steril enjeksiyonluk su
TMP/SMX	%1.6/8 (16/80 mg/mL)	Doğrudan parenteral TMP/SMX solüsyonu kullanılabilir
Klindamisin	%5 (50 mg/mL)	Parenteral solüsyon kullanılarak hazırlanabilir
Amfoterisin B	%0.15 (göz)-%0.25 (kulak) (1.5-2.5 mg/mL)	- Steril gözyaşı - Steril enjeksiyonluk su
Vorikonazol	%1 (10 mg/mL)	Steril enjeksiyonluk su

*: Tablonun hazırlanmasında söz konusu ilaçların ülkemizdeki ruhsatlı kısa ürün bilgilerinden (KÜB) de yararlanılmıştır.

** : Uygun konsantrasyonda sulandırma oranlarına dikkat ederek, toplam 10 ml'lik damlalıklı tercihen koyu renkli ve/veya ışık geçirgenliği az şişede hazırlanıp +4°C'de muhafaza edilmesi uygun olacaktır. Her kullanım öncesi şişe çalkalanmalıdır.

***: Steril enjeksiyonluk su veya steril distile su.

Fortifiye göz damlaları, izleyen hekimin önerisine göre gereken sıklıkta (günde 2-12 kez gibi) verilebilir. Bazı durumlarda iki saatte bir damlatılabilir. Gereken durumlarda saatlik münavebelerle (örneğin her saat başı verilmek üzere vankomisin ve diğer saat başında tobramisin olmak üzere) verilebilir. Klinik yanıt alındıktan sonra verilme sıklığı hekimin önerisine göre yavaş yavaş azaltılabilir. Tam klinik düzelme sağlandıktan sonra özellikle korneal toksik etki riskini arttırmamak ve epitel iyileşmesini geciktirmemek için kesilir (4,5,9). Aminoglikozid içeren damlalarda, post antibiyotik etki ve farmakodinamik/farmakokinetik özellikleri nedeniyle doz aralıkları daha seyrek verilebilir. Örneğin göze; günde 2-6 kez 1-2 damla, gerektiğinde daha sık verilebilir. Kulağa ise günde 3-4 defa 2-3 damla, gerektiğinde daha sık verilebilir (4,9-11).

Kronik süperatif otit veya timpanostomi tüpü ilişkili purulan akıntılarda; vankomisin içeren majistral damlalar (25 mg/mL), kulak hijyeni sonrasında, günde üç defa üç damla olarak, iki haftaya varan sürelerde uygulanabilir (9,10). Fungal otitis eksternada, amfoterisin B içeren majistral damlalar (%0.25, 2.5 mg/mL), günde üç defa, 1-2 damla olarak yedi gün süreyle verilmiştir (10). Üreyen etkenin duyarlılığı ve mikroorganizmanın tipine göre farmakodinamik/farmakokinetik özellikler de dikkate alınarak majistral damla seçimi yararlı olacaktır. Ayrıca homojen dağılım için damla tedavisi öncesi, sekresyonların (göz veya kulakta) temizlenmesi tedavinin etkinliğini arttıracaktır. Enfeksiyonun etken ve özelliğine göre kombine majistral damla verilebilir ancak bunların birbirlerine karıştırılmadan ayrı ayrı verilmesi gerekir. Örneğin vankomisin ve beta-laktam antibiyotik çözeltilerinin (örneğin seftazidim) karışımları fiziksel olarak stabil değildir, çökelmelere yol açabilir. Bu nedenle eş zamanlı verilmemeli aralarında makul bir süre bulunmalıdır (8).

Hazırlanabilecek majistral göz/kulak damlalarının konsantrasyon ve hazırlandıkları sıvı içerikleri tabloda belirtilmiştir (1,2,7-10).

Kaynaklar

1. Nixon H. Preparation of fortified antimicrobial eye drops. *Kerala J Ophthalmol* 2018;30:152-4. https://doi.org/10.4103/kjo.kjo_63_18
2. Chiquet C, Romanet JP. Prescribing fortified eye drops. *J Fr Ophthalmol* 2007;30:423-30. [https://doi.org/10.1016/S0181-5512\(07\)89618-5](https://doi.org/10.1016/S0181-5512(07)89618-5)
3. Ferreira AF, Santiago-Varela M, Pardo M, Barcia MG; Pineiro-Ces A, Mendez JB, et al. Effect of different fortified antibiotic eye drops on human and bovine corneal cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4891.
4. Deschenes J. Bacterial keratitis treatment & management. Erişim adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/1194028-treatment> (Erişim tarihi: 27.02.2024).
5. Freudiger M. Topical ophthalmic antibiotics. Erişim adresi: <https://www.scribd.com/document/219354425/Topical-Ophthalmic-Antibiotics> (Erişim tarihi: 26.02.2024).
6. Prabhasawat P, Chotikavanich S, Leelaporn A. Sterility of non-preservative eye drops. *J Med Assoc Thai* 2005;88 (Suppl 9):S6-10.
7. Aritürk N, Ekinci B, Ulu İ, Acuner Ç. Fortifiye antibiyotik göz damlalarının etkinlik ve stabilite değerlendirmesi. *MN Oftalmoloji Dergisi* 2006;13:111-5.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı. Vankomisin kısa ürün bilgisi. Erişim adresi: T.C. Sağlık Bakanlığı. Vankomisin kısa ürün bilgisi. Available from: https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/1000kt_158134ec-8642-4be0-8d44-5ba31bc56608.pdf (Accessed date: 24.02.2024). (Erişim tarihi: 24.02.2024).
9. Isaacson GL. Tympanostomy tube otorrhea in children: Causes, prevention, and management. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/tympanostomy-tube-otorrhea-in-children-causes-prevention-and-management> (Erişim tarihi: 27.02.2024).
10. Kintzel PE, Trausch DE, Copfer AL. Otic administration of amphotericin B 0.25% in sterile water. *Ann Pharmacother* 1994;28:333-5. <https://doi.org/10.1177/106002809402800308>
11. Hwang JH, Tsai HY, Liu TC. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in discharging ears. *Acta Otolaryngol* 2002;122:827-30. <https://doi.org/10.1080/0036554021000028076>