

Bakteriyel Keratit Tedavisinde Yeni İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Uygulanması

Application of New Drug Delivery Systems for the Treatment of Bacterial Keratitis

© H. Kerem POLAT,^a
© Sibel BOZDAĞ PEHLİVAN,^a
© Sema ÇALIŞ^a

^aFarmasötik Teknoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Received: 29.06.2017
Received in revised form: 26.11.2017
Accepted: 13.12.2017
Available online: 25.10.2018

Correspondence:
Sibel BOZDAĞ PEHLİVAN
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sbozdog@hacettepe.edu.tr

ÖZET Bakteriyel keratit; gözde farklı patojenlerin neden olduğu inflamasyon ile karakterize, tedavinin gerçekleşmediği durumlarda ciddi görme kayıplarına neden olabilen bir hastalıktır. Hastalığın semptomları arasında gözde kızarma, ağrı, görmede kayıp, korneal ülser oluşumu, anterior kısımda inflamasyon ve fotofobi bulunmaktadır. Hastalığa neden olan faktörler; kontak lens kullanımı gibi dış faktörler, oküler yüzey hastalıkları, korneal anomaliler ve şeker hastalığı, A vitamini eksikliği gibi sistemik hastalıklar olarak sıralanabilmektedir. Bakteriyel keratitin güncel tedavisinde antibiyotik içeren konvansiyonel göz damlaları tek başına veya lokal kortikosteroidlerle kombine olarak uygulanmaktadır. Bakteriyel keratit gibi oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde; sistemik yoldan ilaç uygulanması, gözde yer alan kan-aköz bariyeri ve kan-retina bariyeri gibi engeller nedeni ile hedef bölgede istenen düzeyde ilaç miktarına ulaşılmasına imkân tanımamaktadır. Hedef bölgede istenen ilaç düzeyine ulaşılması için gerekli olan yüksek sistemik dozların uygulanması da hastada ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, topikal yoldan göze ilaç uygulanması bu problemlerin aşılmasında önemli bir çözüm yolu olarak görünmektedir. Ancak, topikal yoldan uygulanan konvansiyonel damla şeklindeki ilaç formülasyonlarında, uygulamanın gözün eşsiz savunma mekanizmaları (gözyaşı ile gözden atılma, enzimatik parçalanma, nazolakrimal drenaj ile uzaklaştırılması vb.) nedeni ile hedeflenen başarının elde edilmesi zor olup, ileri formülasyon çalışmaları gerektirmektedir. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen gelişmiş ilaç taşıyıcı sistemler, topikal yol ile ilaç uygulanması ile hedef bölgede istenen sonucun elde edilmesinde ümit vadetmektedir. Bu sistemler ile ilacın göz yüzeyinde kalış süresi artırılarak hedefe ulaşılması amaçlanmaktadır. Son zamanlarda; literatürde bu amaç için geliştirilen ilaç taşıyıcı sistemler arasında lipozom, ön ilaç, mikropartikül, nanopartikül, misel, mikro-nano emülsiyon ve insert gibi sistemler dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Keratit; uygulama, topikal; ilaç dağıtım sistemleri

ABSTRACT Bacterial keratitis is a disease characterized by inflammation caused by different pathogens in the eye, if the disease is not treated, it can cause severe vision loss. Symptoms of the disease include redness in the eye, pain, loss of sight, corneal ulcer formation, inflammation in the anterior part and photophobia. Some external factors such as contact lens use, ocular surface diseases, corneal anomalies and systemic diseases such as diabetes and vitamin A deficiency can be cited as factors causing the disease. In the current treatment of bacterial keratitis, conventional eye drops containing antibiotics are administered alone or in combination with local corticosteroids. In the treatment of ocular surface diseases such as bacterial keratitis, systemic administration of drugs does not allow the desired amount of drug to be reached in the target area due to obstacles such as the blood-aqueous barrier and blood-retina barrier in the eye. The administration of high systemic doses required to achieve the desired drug level in the target region also causes serious adverse effects in the patient. For this reason, topical drug administration seems to be an important solution for overcoming these problems. However, it is difficult to achieve the targeted achievement due to the unique defense mechanisms of the eye (such as tear removal, enzymatic degradation, nasolacrimal drainage, etc.) with conventional drug formulations applied topically, and further formulation studies are required. The advanced drug delivery systems obtained as a result of these studies promise to achieve the desired result in the target region by topical drug administration. With these systems, it is aimed to reach the target by increasing the duration of stay on the eye surface of the eye. Recently, in the literature, systems such as liposomes, prodrugs, microparticles, nanoparticles, micelles, micro-nano emulsions and inserts have been highlighted among the drug delivery systems developed for this purpose.

Keywords: Keratitis; administration, topical; drug delivery systems

GÖZÜN YAPISI VE İLAÇ UYGULANMASINDA KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR

Göz; içerdiği fotoreseptörler ile çevredeki ışık enerjisini kullanarak görmeyi sağlayan, yaklaşık olarak 2,5 cm çapında ve 6,5 mL hacminde özel bir organdır.¹ Göz, temel olarak anterior (ön) segment ve posterior (arka) segment olarak iki ayrı bölümde incelenebilmektedir (Şekil 1). Ön segment; kornea, aköz hüner, lens, iris gibi bölümleri içeren “anterior chamber” (ön odacık) ve “posterior chamber” (arka odacık)’dan meydana gelir iken, arka segment; vitröz sıvı, koroid ve retina gibi bölmelerden meydana gelmektedir.²

Göz, doğuştan var olan savunma mekanizmalarına sahiptir.^{1,2} Göz kapağının sürekli açılıp kapanması mikroorganizmaların gözden süpürülmesini sağlarken, aynı zamanda gözden uzaklaştırılan gözyaşı sayesinde mikroorganizma sayısı da azalmaktadır. Gözün sonradan kazanılmış savunma mekanizmalarını ise immün sistemin bileşenleri oluşturmaktadır. Gözyaşı içerisinde bulunan immünglobulin A (IgA), lizozim laktoferrin ve beta-lisin immün sistem bileşenlerini oluşturmaktadır.^{3,4} Ayrıca, normal floranın içinde bulunan bakteriler, ürettikleri toksinler sayesinde patojenik bakterilerin üremesini engelleyerek enfeksiyondan korumaktadırlar.⁵ Oküler yüzeyde, normal flora ile

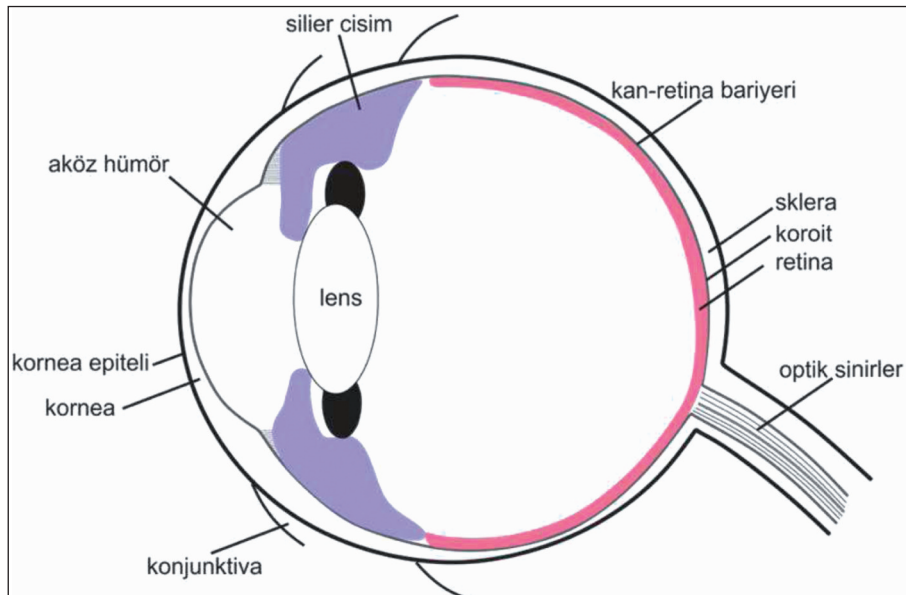
patojenik mikroorganizmalar arasındaki dengeyi, oküler yüzeyin dış kısmındaki doğuştan ve sonradan kazanılmış bu savunma mekanizmaları sağlamaktadır.⁴ Gözün sahip olduğu anatomik yapıda bulunan sıkı bağ dokuları ile mikroorganizmaların gözün iç kısmına geçmesi engellenmektedir.⁵

Göz dokularına ilaç taşınması, aşılması gereken pek çok zorluk içermektedir. Bu zorlukların temel nedeni, özelleşmiş bir organ olan gözün karmaşık anatomik yapısı ve fizyolojisidir. Bu duruma örnek olarak; gözdeki lakrimal drenaj, sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarı, kan-oküler bariyerler ve-rilebilmektedir.⁴

Genel olarak, gözün ön ve/veya arka segmentine ilaç taşınmasında farklı zorluklar ile karşılaşmaktadır.³

ÖN SEGMENTE YÖNELİK İLAÇ UYGULAMALARINDA KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR

Yöntemin kolay olması ve sistemik absorpsiyonun daha az gözlenmesi nedeni ile anterior segmente yönelik ilaç uygulaması oldukça sık görülmektedir. Bu uygulamada gözyaşı drenajı, ilaç metabolizması, ilaç-protein etkileşimleri ve konjonktival absorpsiyon gibi nedenlerden dolayı ilacın prekorneal alanda kalış süresi azalmakta ve buna bağlı olarak oküler biyoyararlanım %5-10’a düşmektedir.⁵



ŞEKİL 1: Gözün anatomik yapısı.

Ayrıca, gözün ön segmentinde bulunan kornea, konjonktiva gibi bariyerler de ilaç geçişini zorlaştırmakta ve oküler biyoyararlanımı düşürmektedir.

ARKA SEGMENTE YÖNELİK İLAÇ UYGULAMALARINDA KARŞILAŞILAN ZORLUKLAR

Bu bölüm hastalıklarına yönelik ilaç tedavisinde topikal tedaviler, oküler biyoyararlanımın düşük olması nedeni ile etkin sonuçlar vermemektedir. Bu nedenle intravitreal enjeksiyonlar gibi alternatif ilaç uygulamalarına sıkça başvurulmaktadır. Ancak, bu uygulamalar invaziv olduğundan intraoküler basıncın artması ve retinal ayrılma gibi önemli komplikasyonlar görülebilmektedir.⁶ Ayrıca, kan-retina bariyeri nedeni ile sistemik uygulanan ilacın gözün arka segmentine ulaşması büyük oranda engellenmektedir.

BAKTERİYEL KERATİT

Keratit; bakteri, virüs, mantar veya parazit kaynaklı olabilen ve korneada inflamasyona neden olarak ciddi hasarlar oluşturabilen bir hastalıktır. Bu hastalık erken dönemde tedavi edilmediğinde %50 oranında körlüğe neden olabilmektedir.^{7,8} Bakteriyel keratitte enfeksiyonun ciddiyeti korneanın durumuna ve enfeksiyona neden olan bakterilerin patojen özelliğine bağlıdır. Bakteriyel keratit korneanın herhangi bir kısmında gelişebilmektedir. Buna ilaveten, enfeksiyonun korneanın merkezinde gelişmesi durumunda görme yeteneği ciddi oranda azalmaktadır. Bakteriyel keratite neden olan bazı patojenler çok hızlı bir şekilde (24-48 saat içinde) kornea yıkımına neden olabilmektedir. Keratit, kornea yüzeyinde (epitel) geliştiğinde yüzeysel keratit; kornea ve konjonktivada oluştuğunda kerato-konjonktivit ve kornea/üveal kanalda (iris, siliyer cisim) gelişmesi durumunda kerato-üveit olarak adlandırılmaktadır.⁹

Bakteriyel keratit hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada; hastaların %78,2'sinin Gram-pozitif, %20,2'sinin Gram-negatif patojenlerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Çalışmada, Gram-pozitif bakteri hastalarının %40,8'inin koagülaz negatif *Stafilokoklardan*, %11,5'inin *Staphylococcus aureus*'tan kaynaklandığı, Gram-negatif hastalarının

%8,0'inin *Moraxella*'den kaynaklanır iken; %3,4'ünün *Pseudomonas aeruginosa*'dan kaynaklandığı saptanmıştır.¹⁰ Türkiye'de 1990-2005 yılları arasında 620 hasta üzerinde (250 kadın, 370 erkek ve yaş: 54,13±20,06 yıl) yapılan bir araştırmada, mikrobiyal keratitin %8,9'nun Gram-negatif, %68,8'nin ise Gram-pozitif bakterilerden kaynaklandığı saptanmıştır.¹¹ Ayrıca, kontakt lens kullanımının bakteriyel keratit gelişmesini ciddi oranda artırdığı belirlenmiştir. Örneğin; yapılan bir çalışmada, Amerika'da 1950'li yıllarda kontakt lens kullanımına bağlı gelişen kornea ülseri vakasına rastlanmaz iken, 1990'lı yıllarda bu vakaların görülme oranı %55 olarak bulunmuştur.¹² Yine yapılan başka bir çalışmada, Avustralya'da kontakt lens kullanımının artışıyla bakteriyel keratit gelişmesinin arttığı görülmüştür.^{13,14}

BAKTERİYEL KERATİTİN OLUŞMA NEDENLERİ VE BELİRTİLERİ

Bakteriyel keratite neden olan etmenler genel olarak dört başlık altında toplanabilmektedir:

- Dış faktörler; kontak lens kullanımı, travma, termal ve kimyasal irritasyon, göz kapağı ameliyatı, lazer ameliyatları, korneal dikişler, immünsüpresanlar,
- Oküler yüzey hastalıkları; gözyaşı eksikliği, göz kapağı anomalileri,
- Korneal anomaliler; nöropatik keropati, epitel doku problemleri, viral keratit,
- Sistemik hastalıklar; şeker hastalığı, vitamin A eksikliği, atopik dermatit, difteri, mukus membran problemleridir.¹⁵

Bakteriyel keratite neden olan patojenler farklı sebeplerin tetiklemesi ile hastalığı meydana getirmektedir. Dünya çapında kontakt lens kullanımına bağlı gelişen bakteriyel keratit hastalarının yaklaşık %90'ının *P. aeruginosa*'dan kaynaklandığı bildirilmiştir.^{16,17} Bu bakterinin gözde oluşturduğu ülser, diğer bakterilerin oluşturduğu üllerden daha şiddetlidir ve tedavi edilmesi daha zordur.^{18,19} Ayrıca, bu bakterinin antibiyotiklere karşı dirençli olması ve yüzeylere tutunabilme kabiliyeti, hasarlı olan korneal epitel yüzeylerden içeri girmesini kolaylaştırmakta ve kornea stromasında birikmesine

sebeptir.^{20,21} Ortokeratoloji tedavisinden sonra da *P. aeruginosa*'ya bağlı keratit gelişme riski çok fazladır. Bazı hastalarda, korneal ülserler ve bu bakterinin neden olduğu kornea delinmeleri nedeni ile kornea nakillerine ihtiyaç duyulabilmektedir.^{22,23} *P. aeruginosa*'nın yanı sıra, *S. aureus*'ta uygun şartlar oluştuğu zaman gözde kolayca patolojik etkiler oluşturabilen bir bakteridir.^{24,25} Göz cerrahisi veya travma, viral enfeksiyon veya diğer göz hastalıkları gibi çeşitli nedenlerle maruz kalan kişilerde bu mikroorganizmaya bağlı enfeksiyon gelişme riski yüksektir.²⁶⁻²⁹ Son zamanlarda bu iki patojene ilave olarak, *Serratia marcescens*'in de keratit hastalarının kornea yüzeylerinden izole edildiği bildirilmiştir.³⁰

Bakteriyel keratit oluşmasına bağlı olarak; gözde ağrı, sulanma, görme bulanıklığı gibi semptomlar görülmektedir. Ağrı şiddeti, inflamasyona bağlı olarak değişmekte ve bazı hastalarda ışık hassasiyeti de görülebilmektedir. Bakteriyel keratitin ilerleyen aşamalarında; epitel ülserasyonu, korneal sızmalar, stromal inflamasyonlar, stromal hücre ka-

yıpları ve stromal ödemler gibi durumların bir kısmı veya tamamı görülebilmektedir.^{15,31}

BAKTERİYEL KERATİT TEDAVİSİ

Bakteriyel keratit çok hızlı ilerleme özelliğine sahip bir hastalık olduğundan, tanı konulduğu andan itibaren antibiyotik tedavisine başlanmaktadır. Bunun için hem Gram-negatif hem de Gram-pozitif bakterilere aynı anda etkili olabilen geniş spektrumlu antibiyotiklerin kombinasyonları tercih edilmelidir. Genel olarak, florokinolon tedavisi ve/veya sefazolin ve tobramisin veya gentamisin içeren kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir.³²

Bakteriyel keratitin tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotik gruplarından ilk olarak tercih edilen grup, florokinolonlardır (Tablo 1). Florokinolonlar, DNA topoizomeras IV ve DNA giraz enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu engelleyip bakterilerin ölümüne neden olmaktadır.^{33,34} Topoizomeras IV ve DNA giraz enzimi inhibisyonu Gram-pozitif bakteriler üzerinde etki

TABLO 1: Bakteriyel keratit tedavisinde kullanılan antibiyotikler.¹⁵

Patojen	Kullanılan antibiyotik	Topikal konsantrasyon	Subkonjonktival doz
Birden çok patojen türü	Sefozolin-tobramisin/gentamisin	50 mg/mL	100 mg/0,5 mL
	veya florokinolonlar	9-14 mg/mL veya çeşitli dozlarda	20 mg/0,5 mL
Gram-pozitif koklar	Sefozolin	50 mg/mL	100 mg/0,5 mL
	Vankomisin	15-50 mg/mL	25 mg/0,5 mL
	Basitrasin	10.000 IU	
	Florokinolonlar	Çeşitli dozlarda	
Gram-negatif basiller	Tobramisin/gentamisin	9-14 mg/mL	20 mg/0,5 mL
	Seftazidim	50 mg/mL	100 mg/0,5 mL
	Florokinolonlar	çeşitli dozlarda	
Gram-negatif koklar	Seftazidim	50 mg/mL	100 mg/0,5 mL
	Seftriakson	50 mg/mL	100 mg/0,5 mL
	Florokinolonlar	Çeşitli dozlarda	
Tüberküloz dışı mikobakteriler	Amikasin	20-40 mg/mL	20 mg/0,5 mL
	Klaritromisin	10 mg/mL	
	Azitromisin	10 mg/mL	
	Florokinolonlar	Çeşitli dozlarda	
<i>Nocardia</i>	Sülfasetamid/amikasin	100 mg/mL	20 mg/0,5 mL
	Trimetoprim/Sülfametaksazol	20-40 mg/mL	
	Trimetoprim	16 mg/mL	
	Sülfametaksazol	80 mg/mL	

gösterir iken, DNA giraz enzimi inhibisyonu Gram-negatif bakteriler üzerinde etkilidir.³³

Nalidiksik asit ilk nesil florokinolon grubu bir antibiyotiktir. İlk nesil florokinolonlara artan direnç ile beraber yeni nesil florokinolonların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.^{35,36} Bunun için ikinci nesil florokinolonlar (siprofloksasin ve ofloksasin), üçüncü nesil florokinolonlar (levofloksasin) ve dördüncü nesil florokinolonlar (gatifloksasin, moksifloksasin ve besifloksasin) geliştirilmiştir. Dördüncü nesil florokinolonlarda yapılan değişiklikler ile hem topoizomeraz IV hem de DNA giraz enzimi yüksek oranda inhibe edildiğinden, Gram-pozitif bakteriler üzerinde daha çok etki göstermektedir.³⁷

Antibiyotiklerin bakterilere karşı etki seviyelerini minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) belirlemekte ve bu değer patojenler arasında farklılıklar göstermektedir. MİK değeri ne kadar düşük ise antibiyotik o kadar etkilidir.³⁸ Kowalski ve ark.nın çalışmasında, dördüncü nesil florokinolonların MİK değerlerinin, özellikle antibiyotik dirençli *S. aureus*'a karşı daha düşük olduğu belirlenmiştir (MİK değeri moksifloksasin ve gatifloksasin için 3 µg/mL iken; levofloksasin, siprofloksasin ve ofloksasin için 64 µg/mL olarak saptanmıştır).³⁸ Yapılan bir başka çalışmada, dördüncü nesil florokinolonlar arasında hem Gram-negatiflere hem de Gram-pozitiflere karşı MİK değeri en düşük olanın moksifloksasin olduğu belirlenmiştir.³⁹ Farklı göz hastalıklarında konjonktivit, keratit, blefarit gibi oküler yüzeyden izole edilen Gram-pozitif bakteriler üzerinde, dördüncü nesil florokinolonların en etkili florokinolon grubu olduğu gösterilmiştir.^{40,41}

Hastalıkların uzun süreli tedavileri; antibiyotiklerin profilaktik, yüksek dozda ve yanlış amaçlarla kullanılmaları sonucu bakteriler antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiştir.⁴² Yapılan bir çalışmada, 1994-1995 yılları arasında siprofloksasin için bakteri direnci %11,6 iken, 2002-2003 yılları arasında bu direncin %35,6'ya çıktığı bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, *S. aureus*'un metisiline karşı direncinin 11,5 yıllık süreçte önemli bir artış gösterdiği saptanmıştır.⁴³⁻⁴⁵

Dördüncü nesil florokinolonlar arasında piyasaya en son çıkan ve sadece oftalmik uygulamalarda kullanılabilen antibiyotik, besifloksasindir. Besifloksasin; sadece topikal uygulamada kullanılan, 8-kloro-florokinolon grubu, geniş spektrumlu, hem Gram-negatif hem Gram-pozitif bakteriler ve çoklu antibiyotik dirençli *stafilokok* suşlarına karşı kullanılabilen dördüncü nesil florokinolon grubu antibiyotiktir.^{46,47} Bu moleküle, sekiz numaralı konumdan klor grubunun eklenmiş olması antibakteriyel gücünü önemli ölçüde artırmıştır. Besifloksasinin bakteriyel konjonktivit tedavisinde kullanılmak üzere %0,6'lık süspansiyonu, Amerikan İlaç ve Gıda Kurumu'ndan 2009 yılında onay almıştır. Bu antibiyotik, DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimini aynı anda etkilediğinden, bakterilerin direnç geliştirme olasılığı azalmaktadır.⁴⁸ Klinik olarak yapılan bir çalışmada, %0,6'lık besifloksasin süspansiyonu *P. aeruginosa*'ya karşı kullanılmış ve etkin olduğu görülmüştür.⁴⁹ Tavşanlarda yapılan bir başka çalışmada, besifloksasinin metisilin dirençli *S. aureus*'un koloni oluşturma özelliğini azaltarak keratit tedavisinde, gatifloksasin ve moksifloksasine oranla daha etkin sonuçlar verdiği gözlenmiştir.⁵⁰ Maymunlarda yapılan bir çalışmada, günde bir kez uygulanması sonucu besifloksasinin oküler absorpsiyonunun yüksek olduğu görülmüştür (konjonktiva, kornea ve aköz sıvıdaki maksimum konsantrasyonları sırasıyla; 6,43 µg/g, 2,10 µg/g ve 0,796 µg/mL olarak bulunmuştur).⁵¹ Ayrıca, besifloksasin sadece topikal olarak uygulandığı için direnç gelişme ihtimali de diğer florokinolonlara göre düşüktür.⁵²

Bakteriyel keratitin tedavisinde antibiyotiklerle beraber kortikosteroid kullanımı da gerekebilmektedir.⁵³ Hastalığın başlangıç aşamasında topikal kortikosteroid kullanımı korneal dokularda meydana gelen erimeyi azaltmaktadır. Ayrıca, vücudun immün sistemini güçlendirerek patojenlerle mücadelesini, ilaveten ağrı ve rahatsızlık duygusunu azalttığı için antibiyotiklerle beraber kortikosteroid kullanımı hasta uyuncunu artırmaktadır. Ancak, topikal kortikosteroid kullanımı nötrofil kemotaksisini inhibe etmektedir, bu yüzden kollojenaz ve sitokinler azalarak bazı durumlarda kornea ülseri riski artmaktadır.⁵⁴

KONVANSİYONEL DOZAJ ŞEKİLLERİ

Topikal göz damlaları, oküler olarak en çok kullanılan dozaj şekilleridir. Oküler biyoyararlanımları %1-10 arasında olmasına rağmen; invaziv olmamaları, kolay uygulanabilir olmaları ve düşük maliyetli olmalarından dolayı piyasada mevcut olan göz ilaçlarının %70'ini göz damlaları oluşturmaktadır.⁵⁵ Topikal göz damlalarının korneadan geçiş oranı ve gözde kalma süresi kısa olduğu için gün içinde belirli aralıklarla ve sık uygulanması gerekmektedir.⁵⁶ Topikal göz damlalarının biyoyararlanımını artırmak için, viskozite ve penetrasyon artırıcılar formülasyona eklenebilmektedir.⁵⁷ Geçirgenlik artırıcı yardımcı maddeler korneadan geçen ilaç miktarını artırarak, ilacın biyoyararlanımının artmasına katkıda bulunmaktadırlar. Siklodekstrinler formülasyonda geçirgenlik artırıcı olarak tercih edilmektedir.⁵⁸ Siklodekstrinler; α , β ve γ formları olan penetrasyon ve çözünürlük artırıcı olarak kullanılan hidrofilik bir dış kısım ve hidrofobik bir iç kısımdan oluşan glukoz monomerleridir.⁵⁹ Siklodekstrinler ile oluşturulan ilaç, siklodekstrin kompleksi sayesinde ilacın ulaşmasının zor olduğu bölümlere de taşınması sağlanabilmektedir. Yine bu kompleks yapı sayesinde oftalmik ilaçların oluşturduğu iritasyon önlenmiş ve uzun süre ilaçların dayanıklı hâlde kalması sağlanmış olmaktadır.⁵⁹

Emülsiyonlar, ilaçların hem çözünürlüğünü hem de biyoyararlanımını iyileştiren ve yağ/su veya su/yağ şeklinde hazırlanabilen dozaj şekilleridir.⁶⁰ Oküler uygulamada genel olarak daha az iritasyon yaptığı için yağ/su tipinde emülsiyonlar tercih edilmektedir. Emülsiyonlar, ilacın gözde kalış süresini artırıp, salımı uzatarak oküler biyoyararlanımı artırmaktadırlar. Emülsiyon içine ilave edilen lipid özellikli yapılar (lesitin, stearylamin vb.) oküler permeabiliteyi artırabilmektedir, ancak emülsiyonlar hazırlanırken kullanılan yüzey aktif maddeler gözde toksisite oluşturabilmektedir.⁶¹

Süspansiyonlar partiküler yapıları sayesinde ilacın gözde kalış süresini uzatarak oküler biyoyararlanımını artırmaktadırlar. Partikül boyutuna bağlı olarak gözde kalış süreleri değişmekte; küçük partikül boyutunda hazırlanmış süspansiyonlar daha uzun süre gözde kalarak büyük partikül ile

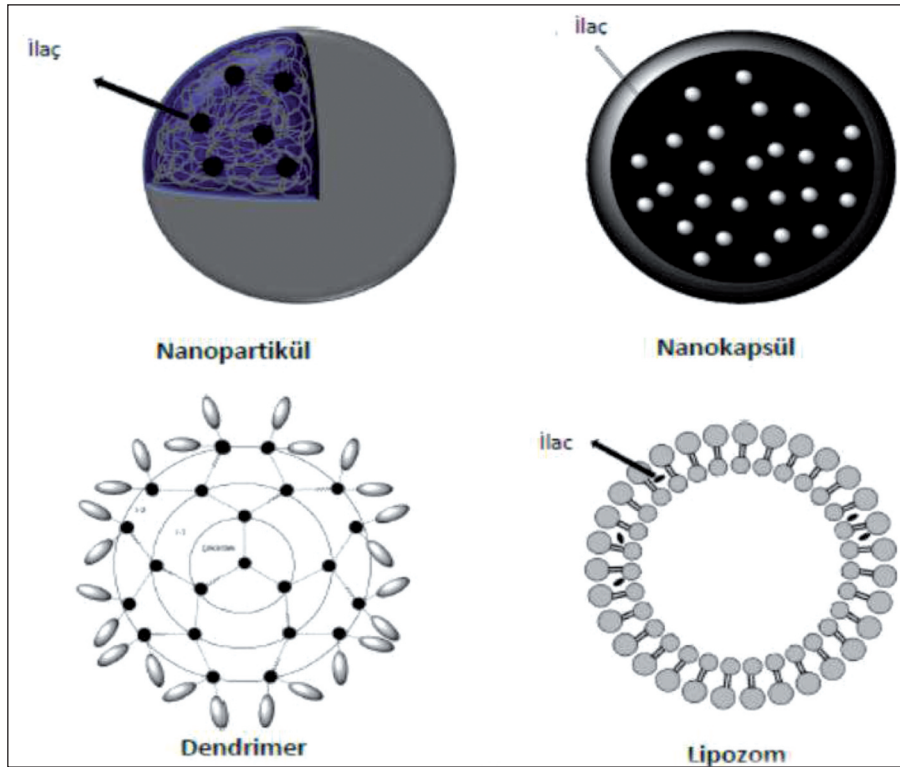
hazırlanmış süspansiyonlara göre daha etkili olabilmektedir. Süspansiyonlar uygulanırken her dozda aynı miktarda ilaç verilmesinin zorluğu formülasyon hazırlamayı zorlaştırmaktadır. İlaç piyasasında oküler olarak kullanılan birçok süspansiyon formülasyonu bulunmaktadır.⁶²

Oftalmik merhemler, oküler olarak kullanılan dozaj şekillerinden biridir. Oftalmik merhemler yarı katı, katı lipidlerden oluşan ve ilacın gözde kalış süresini artırdığı için oküler biyoyararlanımı artıran sistemlerdir.

Merhem, emülsiyon, süspansiyon ve göz damlası gibi konvansiyonel dozaj şekilleri etkin olmalarının yanında, yan etki de ortaya çıkarabilen sistemlerdir. Gözde kızarıklık, iritasyon ve özellikle de merhemlerin yapmış olduğu görmede bulanıklık, hastalarda uyunç sorunu oluşturabilecek etkileridir. Ayrıca, bu sistemlerin biyoyararlanımını artırmak için yüksek dozda uygulanmaları ilacın sistemik dolaşıma geçmesine de neden olabilmekte ve sistemik yan etkilerin geliştiği durumlar da görülebilmektedir.⁶³ Buna ilaveten formülasyonlar hazırlanırken kullanılan maddeler (koruyucular, yüzey aktif maddeler) gözde toksik etkiler oluşturabilmektedir.⁶⁴

İLAÇ TAŞIYICI YENİ SİSTEMLER

Göz yüzeyinin gözyaşı ile sürekli yıkanması, göz kırpma refleksi gibi sebeplerle konvansiyonel göz damlalarının gözde kalma süreleri kısadır ve oküler biyoyararlanımları düşüktür. Düşük oküler biyoyararlanım, ilacın istenen bölgede terapötik doza ulaşmasında problemlere neden olmaktadır. Bu sorunu aşmak için yüksek dozda ilaç uygulaması, ilacın sistemik dolaşıma geçme ve yan etki oluşturma riskini artırmaktadır.^{65,66} Formülasyonlar hazırlanırken gözün anatomik yapısı dışında etkin maddelerin çözünürlük ve stabilite problemleri de büyük sorun teşkil etmektedir. Formülasyonlarda oluşacak problemleri aşmak ve oküler biyoyararlanımını artırabilmek için konvansiyonel göz damlalarından farklı olarak yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin (nanopartiküler sistemler, katı lipid nanopartiküler sistemler, mikroemülsiyonlar, lipozomlar, dendrimerler, nanosüspansiyonlar, niozomlar vb.) geliştirilmesine çalışılmaktadır (Şekil 2).^{67,68}



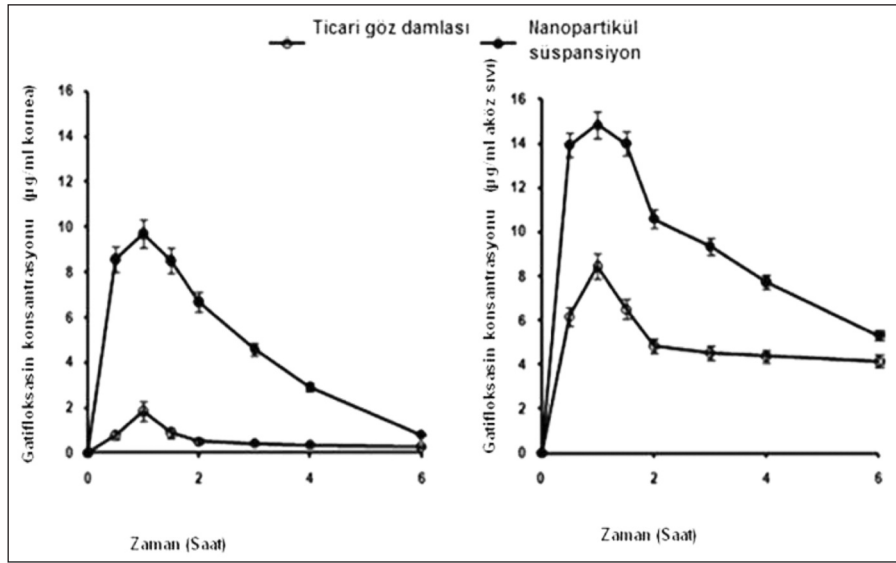
ŞEKİL 2: Bakteriyel keratit tedavisinde kullanılan oküler ilaç taşıyıcı yeni sistemlere örnekler.

Nanopartiküler sistemler; partikül boyutları 10-1.000 nm arasında değişen ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Nanopartiküler sistemlerin küçük partikül boyutları sayesinde irritasyon riski azalmış, oküler dokularla uyumu ve oküler biyoyararlanımı artmış sistemler elde edilebilmektedir. Nanopartiküler sistemlerde protein, lipit, doğal ve sentetik polimerler gibi maddeler formülasyonlarda taşıyıcı olarak kullanılmaktadır [örneğin; albumin, kitosan, poli (laktik-ko-glikolik) asit]. İlaç yüklü nanopartiküller, nanoküreler ve nanokapsüller olarak iki farklı şekilde hazırlanabilmektedir. Nanokapsüllerde ilaç polimerik sistemin içine hapsedilir iken, nanokürelerde ilaç polimerik sistemin içinde dağıtılmaktadır. Özellikle son yıllarda gözün hem ön hem de arka kısmına ilaç taşımak amacıyla nanosistemler kullanılmaktadır.^{69,70} Nanopartikül sistemlerde partikül boyutu küçüldükçe irritasyon riski azalmaktadır. Ancak, bu durum sistemin gözyaşı ile yıkanıp gözde kalma süresini de azaltabilmektedir. Literatürde, 200-1.000 nm boyutunda nanopartiküler sistemlerin hazırlanması ve/veya sisteme mukoadezif polimerlerin (kitosan, hiyalüronik asit vb.) ilave

edilmesi ile bu problemin üstesinden gelinebileceği bildirilmiştir.^{71,72}

Literatürde yapılan bir çalışmada, bakteriyel keratitin tedavisine yönelik olarak gatifloksasin/prednizolon yüklü Eudragit RS 100 ve Eudragit RL 100 nanopartikülleri hazırlanmış ve hazırlanan formülasyonlar hiyalüronik asit ile kaplanarak mukoadezif özellik kazandırılmıştır.⁷³ Çalışmada, nanopartiküllerin ortalama partikül boyutunun 315,2-973,65 nm aralığında olduğu ve piyasada bulunan klasik göz damlasına göre önemli ölçüde uzatılmış in vitro ilaç salımı sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca, hazırlanan formülasyonlar sağlıklı Yeni Zelanda tipi tavşanlara topikal olarak uygulanmış ve aköz hümorede klasik göz damlasına göre daha yüksek miktarda ve daha uzun süre gatifloksasin bulunduğu saptanmıştır (Şekil 3).

Long ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, moleküler baskılama molecular imprinting ve ters emülsiyon yöntemi kullanılarak nanopartikül formülasyonları sentezlenmiştir.⁷⁴ Bu çalışmada, imprinting şablonu olarak *P. aeruginosa*'dan türetilen



ŞEKİL 3: Gatifloksasin/prednizolon yüklü Eudragit RS 100 ve Eudragit RL 100 nanopartiküllerinin ve klasik göz damlasının tavşanlara uygulanmasını takiben, kornea ve aköz hümede saptanan gatifloksasin konsantrasyonları (makalenin yayımlandığı dergiden izin alınarak Türkçeleştirildikten sonra metne ilave edilmiştir).⁷³

amfifilik lipopolisakkaritler kullanılarak 40 nm'den küçük polimerik nanopartiküller elde edilmiştir. Hazırlanan formülasyonlar *P. aeruginosa* ile keratit oluşturulmuş tavşan gözlerine topikal olarak uygulanmış ve nanopartiküllerin keratit bulunan bölgede toplandığı ve hedeflendirilmiş tedavi için ümit vadettiği bildirilmiştir.

Kontakt lens kullanımına bağlı olarak gelişen mikrobiyal keratit tedavisi için yapılan bir çalışmada, hidrojel içine gümüş nanopartiküller yerleştirilerek antimikrobiyal etkili yumuşak lens formülasyonları hazırlanmıştır.⁷⁵ Formülasyonların içinde farklı oranlarda (20,71 µg- 98,06 µg) gümüş nanopartiküller kullanılarak in vitro kültür ortamında antimikrobiyal etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada, bütün formülasyon gruplarının *P. aeruginosa*'ya karşı 72 saate kadar etkili olduğu, ancak *S. aureus*'a karşı bazı formülasyonların 6 saat veya 24 saatten sonra etkinlik göstermediği saptanmıştır. Sonuç olarak, hazırlanan gümüş nanopartikül içeren hidrojel yapıdaki kontakt lens kullanımına bağlı olarak gözde oluşan mikrobiyal risklerin ortadan kaldırılabilirliği bildirilmiştir. Gümüş nanopartikülleri ile yapılan bir başka çalışmada, hazırlanan formülasyonların in vitro kültür ortamında oluşturulmuş *P. aeruginosa* ve *S. aureus* biyofilmleri ile 24 saat inkübe edilmeleri so-

nucunda biyofilm yapılarını %95'e kadar parçaladıkları belirlenmiştir.⁷⁶

Katı lipit nanopartiküller; nanoyapılı katı lipit parçacıklar olup; lipit yapıları sayesinde yüksek ilaç yükleme kapasitesi, uzun süreli ilaç salımı ve biyouyumluluk gibi üstünlüklere sahiptirler.^{77,78} Ayrıca yapılan son araştırmalarda, katı lipit nanopartiküllerin ilaçların oküler dokulardan penetrasyonu artırarak oküler biyoyararlanımı artırdığı bildirilmiştir.^{79,80} Üstündağ-Okur ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; ofloksasin yüklü, kitosan oligosakkarit ile modifiye edilmiş nanoyapılı lipit taşıyıcı sistemler mikroemülsiyon yöntemi veya yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır.⁸¹ Eks-vivo permeasyon çalışmalarında, klasik ofloksasin göz damlasına göre nanoyapılı lipit taşıyıcı sistemler ile ilacın penetrasyon hızının arttığı saptanmıştır. Çalışmada, formülasyonların tavşan gözüne topikal olarak uygulanmaları sonucunda klasik göz damlasına göre ofloksasinin prekorneal alanda kalış süresinin uzadığı ve ilacın kornea konsantrasyonunun arttığı bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada, gatifloksasin yüklü katı lipit nanopartiküller yağ/su mikroemülsiyon tekniğiyle hazırlanmıştır.⁸² Formülasyonların lipit matriksi, stearik asit ve kompritol ile oluşturulmuş, sürfaktan olarak polok- samer-188,

ko-sürfaktan olarak sodyum taurokolat ve etanol kullanılmıştır. Çalışmada, formülasyonların in vitro karakterizasyon testleri ve keçi korneasından eks-vivo geçiş çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar, hazırlanan formülasyonlar ile klasik çözeltiye göre ilaç permeasyonunda artış saptandığını bildirmişlerdir.

Lipozomlar; su veya sulu bölmeler ile ayrılan bir veya daha fazla tabaka fosfolipit tabakasından meydana gelmiş, 0,08-10,00 µm boyutunda hazırlanabilen veziküler sistemlerdir. Yapısal olarak hücre yapısına benzemeleri, hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçların yüklenebilmesinden dolayı lipozomlar, gözün hem ön hem de arka kısmına ilaç taşınmasında başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir.^{83,84} Frucht-Perry ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *P. aeruginosa* ile enfekte edilmiş tavşan kornea-fibrin yapısının içine yerleştirilmiş tobramisin yüklü multiveziküler lipozom formülasyonları hazırlanmış ve keratit modeli geliştirilmiş tavşanlara topikal uygulama sonrası etkinliği değerlendirilmiştir.⁸⁵ Çalışmada, tedavi uygulanmayan gruplar ile karşılaştırıldığında formülasyon uygulanan grupların korneasında daha az bakteri koloni sayısının saptandığı bildirilmiştir. Levofloksasin yüklü lipozomların yumuşak kontakt lenslerin yüzeyine bağlanması ile hazırlanan formülasyonların in vitro antibakteriyel etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, formülasyonlardan ilaç salımının 6 gün boyunca sürdüğü ve ilaç yüklü lipozom bağlı kontakt lenslerin hem agar hem de sıvı besi yerinde 24 saat antibakteriyel etki sağladığı bildirilmiştir.⁸⁶

Kendiliğinden jelleşen sistemler (in situ jelleşen sistemler); hazırlandığında çözelti şeklinde olan ve vücuda uygulandığında sıcaklık, pH veya elektrolit bileşimindeki değişikliklere yanıt olarak jel hâline dönüşen sistemler olarak tanımlanabilmektedir. Bu sistemler ile oküler uygulama sonrası ilacın prekorneal alanda kalış süresinin ve buna bağlı olarak oküler biyoyararlanımının arttığı bildirilmiştir.⁸⁷ Yapılan bir çalışmada, siprofloksasin içeren selüloz bazlı klasik jel sistem (metil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz) ile in situ jelleşen sistem (Pluronic F127) hazırlanarak topikal olarak bakteriyel keratit geliştirilmiş tavşan gözlerine uy-

gulanmıştır.⁸⁸ Araştırmacılar, klasik siprofloksasin göz damlası ile karşılaştırıldığında, hazırlanan tüm jel formülasyonları ile daha hızlı bir korneal iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca, in situ olarak hazırlanan jellerin şişme özellikleri açısından klasik jellere üstünlük gösterdiği, ancak selüloz bazlı klasik jel sistemlerin in situ jellere göre korneada daha az iritan etki gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmanın histolojik değerlendirilmelerinin yapıldığı bölümünde, siprofloksasin çözeltisi uygulanan grupta kornea bütün bir yapı gösterirken, klasik jel uygulaması ile hafif stromal şişme ve minimal stromal vakuolizasyon görülmüştür. İn situ jel uygulanan grupta önemli derecede stromal ödem, kalınlaşma, stromal şişme, stromal vakuolizasyon ve ekstraselüler kollajen matris liflerin dizilimlerinde bozulma saptanmıştır. Araştırmacılar, bu durumu in situ özelliğın sağlanabilmesi için formülasyonda yüksek oranda polimer kullanımına bağlı olarak iritan özelliğın artması şeklinde açıklamışlardır.

Yang ve ark. tarafından, bakteriyel keratit tedavisine yönelik olarak yapılan bir çalışmada, hidrokortizon butirat yüklü poli [laktik-ko-glikolik asit (PLGA)] nanopartikülleri sürfaktan olarak polivinil alkol, pluronik F108 veya kitosan kullanılarak hazırlanarak, PLGA-PEG-PLGA termosensitiv jel içinde disperse edilmiş ve in vitro karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.⁸⁹ Çalışmada, nanopartiküllerin jel içinde disperse edilmesiyle in vitro ilaç salımında patlama etkisinin (burst effect) engellenerek ideal bir hidrokortizon butirat salım profilinin elde edildiği belirtilmiştir. Ayrıca, insan kornea epitel hücreleri ile nanopartiküllerin inkübasyonu sonucu gerçekleştirilen hücre kültürü çalışmalarında 4.saat sonunda kitosan kullanılarak hazırlanan formülasyonların diğer formülasyonlara göre daha çok hücre içine alındığı, ancak 24. saat sonunda daha yüksek toksisite gösterdiği bulunmuştur. Buna ilaveten, literatürde bakteriyel keratit tedavisinde kullanılmak üzere hazırlanmış antibiyotik yüklü, polimer olarak gellan, sodyum aljinat ve sodyum karboksimetil selülozun kullanıldığı klasik veya pluronik F127 ve pluronik F68'in kullanılışı in situ jel formülasyonlarının hazırlandığı başka çalışmalar da yapılmış ve bu çalış-

malar klasik göz damlaları ile karşılaştırıldığında, jel formülasyonlarının antibakteriyel özellik açısından daha etkin olduğu saptanmıştır.^{90,91}

Mikroemülsiyonlar; dispers fazın damlacık büyüklüğünün 5-50 nm arasında değiştiği; yağ, su fazlarına ilaveten sürfaktan ve ko-sürfaktanların yer aldığı emülsiyonlar olarak tanımlanabilmektedir. Mikroemülsiyonların oküler olarak uygulanması ile ilacın preorneal alanda kalış süresinin ve buna bağlı olarak oküler biyoyararlanımının arttığı bildirilmiştir. Mikroemülsiyonlar, yapılarında bulunan lipit ve sürfaktanlar nedeni ile ilacın oküler dokulardan penetrasyonunu artırmaktadır ancak sürfaktanların toksik etkilerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.⁶¹

Bharti ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, moksifloksasin içeren yağ/su mikroemülsiyon formülasyonlarının sürfaktan olarak Tween 80 ve Span 20 kullanılarak hazırlanmış ve bakteriyel keratit oluşturulmuş tavşanlardaki etkinliği değerlendirilmiştir.⁹² Araştırmacılar, formülasyonların damlacık büyüklüğünün 40 nm'nin altında olduğunu, 3 ay boyunca stabilitesini koruduğunu ve piyasada bulunan klasik göz damlası ile karşılaştırıldığında tavşanlarda daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Mikroemülsiyonların bakteriyel keratit tedavisine yönelik uygulanması ile ilgili bir başka çalışmada, ofloksasin içeren mikroemülsiyon formülasyonları hazırlanmıştır.⁹³ Ofloksasin içeren formülasyonlarda yağ fazını oleik asit, su fazını 0,5 N NaOH (bazı formülasyonlara %0,75 kitosan oligosakkarit laktat ilave edilmiştir) oluşturur iken, sürfaktan olarak Tween 80, ko-sürfaktan olarak etanol kullanılmıştır. Çalışmada, kitosan ilave edilen formülasyonlar ile kitosan içermeyen formülasyonlara göre daha uzun süre in vitro ilaç salımı elde edildiği ve kitosan içeren formülasyonların keratit modeli geliştirilmiş tavşanlarda daha etkin olduğu bildirilmiştir.

Oküler insertler; gözde alt fornixe ve daha az sıklıkla forniks üstüne veya korneaya uygulanabilen taşıyıcı platform olarak polimerlerin kullanıldığı, steril olarak üretilen, katı veya yarı katı preparatlardır.⁹⁴ Oküler insertlerin üstünlükleri şu şekilde sıralanabilmektedir;

- Oküler temas süresini artırdıkları için, klasik sistemlere oranla oküler biyoyararlanımı ve ilaç aktivitesini artırır,

- Yavaş ve kontrollü ilaç salımı sağlarlar,

- Klasik sistemlerde görülen dozlama hatalarının önüne geçilerek hasta uyuncunu artırır,

- İlacın sistemik absorpsiyonun azalmasını sağlarlar,

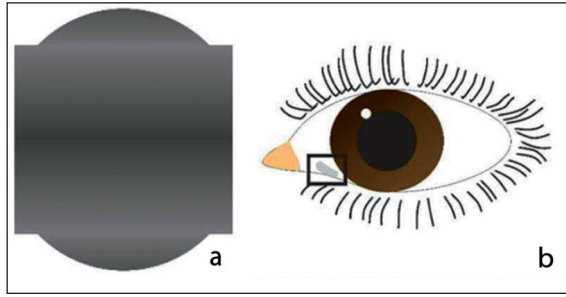
- Formülasyonlarında koruyucu kullanılmaması nedeni ile olası toksik etkileri minimum indirirler,

- Çeşitli yeni kimyasal yaklaşımların kullanılmasına olanak sağlarlar,

- Etkin maddelerin yarılanma ömrünü uzatırlar.^{95,96}

Bakteriyel keratit tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen insertler üzerinde yapılan bir çalışmada, ofloksasin yüklü nanoyapılı lipit taşıyıcı-bazlı insert formülasyonları geliştirilmiştir.⁹⁷ Çalışmada, nanoyapılı lipit taşıyıcı sistemler yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemi ile hazırlanır iken; insertler, çözücü dökme (solvent casting) tekniği ile hazırlanmıştır. Farklı formülasyon parametrelerinin incelendiği çalışmada, keratit oluşturulmuş tavşanlar üzerinde yapılan in vivo deneyler için plastizer olarak %5 gliserin içeren (Ins3) ve %5 PEG 400 içeren (Ins8) formülasyonlar seçilmiştir. Çalışmada, in vivo deneylerde optimum sonuçların elde edildiği Ins3 formülasyonun preoküler kalış süresinin yaklaşık olarak 24 saat olduğu, piyasada bulunan damla formülasyonuna oranla C_{Max} değerinin 6 kat fazla olduğu ve herhangi bir konjonktival kızarıklık ve kornea opaklık oluşturmadığı bildirilmiştir.

Oküler minitabsetler; göze uygulanabilecek küçük boyutlarda tablet şeklinde hazırlanan insertlerdir (Şekil 4). Yapılan bir çalışmada, siprofloksasin içeren oküler minitabsetler (6 mg) hazırlanarak sağlıklı gönüllüler üzerinde değerlendirilmiştir.⁹⁸ Gönüllülere rastgele olarak %0,3 siprofloksasin içeren göz damlası veya minitabset uygulanmıştır. Minitabset uygulanan gönüllülerin gözyaşında bulunan siprofloksasin konsantrasyonu 30, 300, 480. dk'larda 33,0, 135,2 ve 33,7 µg/g iken,



ŞEKİL 4: Bakteriyel keratit tedavisinde kullanılmak üzere hazırlanmış bir oküler minitabletin (~ 2 mm çapında) (a) ve göze uygulanmasının şematik çizimi (b).

klasik göz damlası uygulananlarda ilaç konsantrasyonunun 5, 30, 60. dk'larda 84,7, 45,6 ve 8,4 µg/g olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar klasik göz damlasına göre gözde daha uzun süre siprofloksasin bulunmasını sağlaması nedeni ile hazırlanan minitabletlerin bakteriyel keratit tedavisinde ümit vadettiğini bildirmişlerdir.

Gilhotra ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, mikrobiyal keratit tedavisi için gatifloksasin içeren sodyum aljinat, kalsiyum glukonat veya kitosan kullanılarak mukoadezif özellikte minitablet formülasyonları direkt basım yöntemi ile hazırlanmıştır.⁹⁹ Çalışmada, formülasyonda kalsiyum glukonat miktarı arttıkça in vitro ilaç salım süresinin uzadığı (24 saate kadar) bildirilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan in vivo çalışmalarda, geliştirilen tüm formülasyonların iritan özellikte olmadığı ve en iyi antibakteriyel etkinin sodyum aljinat veya kitosan içeren formülasyonlar ile elde edildiği bildirilmiştir.

SONUÇ

Gözün yüzeyel hastalıklarının tedavisinde sistemik yoldan ilaç uygulaması ile oküler bariyerler nedeni ile etkin sonuçlar elde edilememektedir. Bu problemi aşmak üzere tercih edilen topikal yoldan konvansiyonel damla şeklindeki ilaç uygulamaları ile sistemik uygulamalara göre daha etkin bir tedavi

sağlansa da gözün savunma mekanizmaları nedeni ile sonuçlar henüz istenen düzeyde değildir. Bu durum, araştırmacıları daha etkin tedavi sağlayacak yeni/ileri formülasyonları geliştirmeye yöneltmektedir. Benzer şekilde, gözün yüzeyel hastalıklarından biri olan bakteriyel keratitin etkin tedavisi için yeni ilaç taşıyıcı sistemler kullanılarak ilacın göz yüzeyinde kalış süresini artırma yaklaşımı son zamanlarda dikkat çekmektedir. Literatürde bu amaç için geliştirilen ilaç taşıyıcı sistemler arasında lipozom, ön ilaç, mikropartikül, nanopartikül, misel, mikro-nano emülsiyon ve insert gibi sistemler ile in vitro olarak ümit vadeden sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen bu etkin sonuçların klinik uygulamalara da taşınması için araştırmaların gelecekte yoğun bir şekilde devam edeceği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: H. Kerem Polat, Sibel Bozdağ Pehlivan, Sema Çalış; **Tasarım:** H. Kerem Polat, Sibel Bozdağ Pehlivan, Sema Çalış; **Denetleme/Danışmanlık:** Sibel Bozdağ Pehlivan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** H. Kerem Polat; **Analiz ve/veya Yorum:** Sibel Bozdağ Pehlivan, Sema Çalış; **Kaynak Taraması:** H. Kerem Polat, Sibel Bozdağ Pehlivan; **Makalenin Yazımı:** H. Kerem Polat, Sibel Bozdağ Pehlivan; **Eleştirel İnceleme:** Sema Çalış; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Sema Çalış.

KAYNAKLAR

1. Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. *The Eye: Basic Sciences in Practice*. 4th ed. Edinburgh, New York; Elsevier Health Sciences; 2015. p.548.
2. Lens A, Nemeth SC, Ledford JK. *Ocular Anatomy and Physiology*. 2nd ed. Thorofare, NJ: Slack Incorporated; 2008. p.181.
3. Patel PB, Shastri DH, Shelat PK, Shukla AK. Ophthalmic drug delivery system: challenges and approaches. *Syst Rev Pharm* 2010;1(2): 113-20.
4. Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58(11):1131-5.
5. Gaudana R, Jwala J, Boddu SH, Mitra AK. Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharm Res* 2009;26(5):1197-216.
6. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond)* 2013;27(7):787-94.
7. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Meenakshi R, Shivakumar C, Raj DL. Analysis of the risk factors predisposing to fungal, bacterial & Acanthamoeba keratitis in south India. *Indian J Med Res* 2009;130(6):749-57.
8. Pepose JS, Wilhelmus KR. Divergent approaches to the management of corneal ulcers. *Am J Ophthalmol* 1992;114(5):630-2.
9. Hadassah J, Praveen KS, Asit BM. Bacterial Keratitis - Causes, Symptoms and Treatment, In: Muthiah S, ed. *Keratitis*. 1st ed. India: InTech; 2012. p.15-30.
10. Watt K, Swarbrick HA. Microbial keratitis in overnight orthokeratology: review of the first 50 cases. *Eye Contact Lens* 2005;31(5):201-8.
11. Yilmaz S, Ozturk I, Maden A. Microbial keratitis in West Anatolia, Turkey: a retrospective review. *Int Ophthalmol* 2007;27(4):261-8.
12. Erie JC, Nevitt MP, Hodge DO, Ballard DJ. Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1993;111(12): 1665-71.
13. Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Taylor HR, Snibson GR, Forde K, et al. Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology* 2006;113(1):109-16.
14. Mah-Sadorra JH, Yavuz SG, Najjar DM, Laibson PR, Rapuano CJ, Cohen EJ. Trends in contact lens-related corneal ulcers. *Cornea* 2005;24(1):51-8.
15. Emptage NP, Collins N, Mizuiri D, Ravetto J, Lum FC. In: Garratt S, ed. *Bacterial Keratitis*. San Francisco; American Academy of Ophthalmology; 2013. p.31.
16. Dutta D, Cole N, Willcox M. Factors influencing bacterial adhesion to contact lenses. *Mol Vis* 2012;18:14-21.
17. Musa F, Taylor R, Gao A, Hutley E, Rauz S, Scott RA. Contact lens-related microbial keratitis in deployed British military personnel. *Br J Ophthalmol* 2010;94(8):988-93.
18. Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea* 2008;27(1):22-7.
19. Sy A, Srinivasan M, Mascarenhas J, Lalitha P, Rajaraman R, Ravindran M, et al. Pseudomonas aeruginosa keratitis: outcomes and response to corticosteroid treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):267-72.
20. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Shivakumar C, Meenakshi R, Lionairaj D. Etiology and antibacterial susceptibility pattern of community-acquired bacterial ocular infections in a tertiary eye care hospital in south India. *Indian J Ophthalmol* 2010;58(6):497-507.
21. Marquart ME, O'Callaghan RJ. Infectious keratitis: secreted bacterial proteins that mediate corneal damage. *J Ophthalmol* 2013;2013: 369094.
22. Hsiao CH, Yeung L, Ma DH, Chen YF, Lin HC, Tan HY, et al. Pediatric microbial keratitis in Taiwanese children: a review of hospital cases. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):603-9.
23. Jeng BH, McLeod SD. Microbial keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87(7):805-6.
24. Mohammadinia M, Rahmani S, Eslami G, Ghassemi-Broumand M, Aghazad Miri M, Aghaie G, et al. Contact lens disinfecting solutions antibacterial efficacy: comparison between clinical isolates and the standard ISO ATCC strains of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. *Eye (Lond)* 2012;26(2):327-30.
25. Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991;98(5): 639-49.
26. Coster DJ, Badenoch PR. Host, microbial, and pharmacological factors affecting the outcome of suppurative keratitis. *Br J Ophthalmol* 1987;71(2):96-101.
27. Hiramatsu K, Ito T, Tsubakishita S, Sasaki T, Takeuchi F, Morimoto Y, et al. Genomic basis for methicillin resistance in Staphylococcus aureus. *Infect Chemother* 2013;45(2):117-36.
28. Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special? *Int J Med Microbiol* 2013;303(6-7):324-30.
29. Zecconi A, Scalfi F. Staphylococcus aureus virulence factors in evasion from innate immune defenses in human and animal diseases. *Immunol Lett* 2013; 150(1-2):12-22.
30. Parment PA. The role of Serratia marcescens in soft contact lens associated ocular infections. A review. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75(1):67-71.
31. Palioura S, Henry CR, Amescua G, Alfonso EC. Role of steroids in the treatment of bacterial keratitis. *Clin Ophthalmol* 2016;10:179-86.
32. Gokhale NS. Medical management approach to infectious keratitis. *Indian J Ophthalmol* 2008;56(3): 215-20.
33. Blondeau JM. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol* 2004;49 Suppl 2:S73-8.
34. Pestova E, Millichap JJ, Noskin GA, Peterson LR. Intracellular targets of moxifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(5):583-90.
35. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107(8):1497-502.
36. Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999;106(7):1313-8.
37. Hooper DC. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *Lancet Infect Dis* 2002;2(9): 530-8.
38. Kowalski RP, Dhaliwal DK, Karenchak LM, Romanowski EG, Mah FS, Ritterband DC, et al. Gatifloxacin and moxifloxacin: an in vitro susceptibility comparison to levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using bacterial keratitis isolates. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(3):500-5.
39. Sueke H, Kaye S, Neal T, Murphy C, Hall A, Whitaker D, et al. Minimum inhibitory concentrations of standard and novel antimicrobials for isolates from bacterial keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(5):2519-24.
40. Duggirala A, Joseph J, Sharma S, Nutheti R, Garg P, Das T. Activity of newer fluoroquinolones against gram-positive and gram-negative bacteria isolated from ocular infections: an in vitro comparison. *Indian J Ophthalmol* 2007;55(1):15-9.
41. Oliveira AD, D'Azevedo PA, Francisco W. In vitro activity of fluoroquinolones against ocular bacterial isolates in São Paulo, Brazil. *Cornea* 2007;26(2):194-8.
42. Karpecki P, Paterno MR, Comstock TL. Limitations of current antibiotics for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Optom Vis Sci* 2010;87(11):908-19.
43. Adebayo A, Parikh JG, McCormick SA, Shah MK, Huerto RS, Yu G, et al. Shifting trends in in vitro antibiotic susceptibilities for common bacterial conjunctival isolates in the last decade at the New York Eye and Ear Infirmary. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(1):111-9.
44. Asbell PA, Colby KA, Deng S, McDonnell P, Meisler DM, Raizman MB, et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol* 2008;145(6):951-8.
45. Cavuoto K, Zutshi D, Karp CL, Miller D, Feuer W. Update on bacterial conjunctivitis in South Florida. *Ophthalmology* 2008;115(1):51-6.
46. Miller D. Pharmacological treatment for infectious corneal ulcers. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14(5):543-60.
47. Ward KW, Lepage JF, Driot JY. Nonclinical pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of BOL-303224-A, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(3):243-56.
48. Cambau E, Matrat S, Pan XS, Roth Dit Bettoni R, Corbel C, Aubry A, et al. Target specificity of the new fluoroquinolone besifloxacin in Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus and Escherichia coli. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(3):443-50.
49. DeLeon J, Silverstein BE, Allaire C, Gearinger LS, Bateman KM, Morris TW, et al. Besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% administered twice daily for 3 days in the treatment of bacterial conjunctivitis in adults and children. *Clin Drug Investig* 2012;32(5):303-17.
50. Sanders ME, Norcross EW, Moore QC 3rd, Shafiee A, Marquart ME. Efficacy of besifloxacin in a rabbit model of methicillin-resistant Staphylococcus aureus keratitis. *Cornea* 2009;28(9):1055-60.
51. Proksch JW, Granvil CP, Siou-Mermet R, Comstock TL, Paterno MR, Ward KW. Ocular pharmacokinetics of besifloxacin following topical administration to rabbits, monkeys, and humans. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(4): 335-44.

52. O'Brien TP. Besifloxacin ophthalmic suspension, 0.6%: a novel topical fluoroquinolone for bacterial conjunctivitis. *Adv Ther* 2012;29(6): 473-90.
53. Cohen EJ. The case against the use of steroids in the treatment of bacterial keratitis. *Arch Ophthalmol* 2009;127(1):103-4.
54. Den S, Sotozono C, Kinoshita S, Ikeda T. Efficacy of early systemic betamethasone or cyclosporin A after corneal alkali injury via inflammatory cytokine reduction. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82(2):195-9.
55. Kaur IP, Kanwar M. Ocular preparations: the formulation approach. *Drug Dev Ind Pharm* 2002;28(5): 473-93.
56. Vandamme TF. Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges. *Prog Retin Eye Res* 2002;21(1):15-34.
57. Gebhardt BM, Varnell ED, Kaufman HE. Cyclosporine in collagen particles: corneal penetration and suppression of allograft rejection. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995;11(4):509-17.
58. Keister JC, Cooper ER, Missel PJ, Lang JC, Hager DF. Limits on optimizing ocular drug delivery. *J Pharm Sci* 1991;80(1):50-3.
59. Mannerman E, Vellonen KS, Urtti A. Drug transport in corneal epithelium and blood-retina barrier: emerging role of transporters in ocular pharmacokinetics. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58(11):1136-63.
60. Shen J, Gan L, Zhu C, Zhang X, Dong Y, Jiang M, et al. Novel NSAIDs ophthalmic formulation: flurbiprofen axetil emulsion with low irritancy and improved anti-inflammation effect. *Int J Pharm* 2011;412(1-2):115-22.
61. Liang H, Brignole-Baudouin F, Rabinovich-Guilatt L, Mao Z, Riancho L, Faure MO, et al. Reduction of quaternary ammonium-induced ocular surface toxicity by emulsions: an in vivo study in rabbits. *Mol Vis* 2008;14:204-16.
62. Scoper SV, Kabat AG, Owen GR, Stroman DW, Kabra BP, Faulkner R, et al. Ocular distribution, bactericidal activity and settling characteristics of Tobradex ST ophthalmic suspension compared with Tobradex ophthalmic suspension. *Adv Ther* 2008;25(2):77-88.
63. Sasaki H, Yamamura K, Mukai T, Nishida K, Nakamura J, Nakashima M, et al. Enhancement of ocular drug penetration. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1999;16(1):85-146.
64. Ayaki M, Iwasawa A, Yaguchi S, Koide R. Preserved and unpreserved 12 anti-allergic ophthalmic solutions and ocular surface toxicity: in vitro assessment in four cultured corneal and conjunctival epithelial cell lines. *Biocontrol Sci* 2010;15(4):143-8.
65. Kyyrönen K, Urtti A. Improved ocular: systemic absorption ratio of timolol by viscous vehicle and phenylephrine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(9):1827-33.
66. Lee VH, Robinson JR. Mechanistic and quantitative evaluation of precorneal pilocarpine disposition in albino rabbits. *J Pharm Sci* 1979;68(6):673-84.
67. Anitha A, Rani VVD, Krishna R, Sreeja V, Selvamurugan N, Nair SV, et al. Synthesis, characterization, cytotoxicity and antibacterial studies of chitosan, o-carboxymethyl and N,O-carboxymethyl chitosan nanoparticles. *Carbohydrate Polymers* 2009;78(4): 672-7.
68. Lee VH, Robinson JR. Topical ocular drug delivery: recent developments and future challenges. *J Ocul Pharmacol* 1986;2(1):67-108.
69. Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular drug delivery systems: an overview. *World J Pharmacol* 2013;2(2):47-64.
70. Whitson JT, Ochsner KI, Moster MR, Sullivan EK, Andrew RM, Silver LH, et al. The safety and intraocular pressure-lowering efficacy of brimonidine tartrate 0.15% preserved with polyquaternium-1. *Ophthalmology* 2006; 113(8):1333-9.
71. Amrite AC, Kompella UB. Size-dependent disposition of nanoparticles and microparticles following subconjunctival administration. *J Pharm Pharmacol* 2005;57(12):1555-63.
72. Bu HZ, Gukasyan HJ, Goulet L, Lou XJ, Xiang C, Koudriakova T. Ocular disposition, pharmacokinetics, efficacy and safety of nanoparticle-formulated ophthalmic drugs. *Curr Drug Metab* 2007;8(2):91-107.
73. Ibrahim HK, El-Leithy IS, Makky AA. Mucoadhesive nanoparticles as carrier systems for prolonged ocular delivery of gatifloxacin/prednisolone bitherapy. *Mol Pharm* 2010;7(2):576-85.
74. Long Y, Li Z, Bi Q, Deng C, Chen Z, Bhattachayya S, et al. Novel polymeric nanoparticles targeting the lipopolysaccharides of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Pharm* 2016;502(1-2):232-41.
75. Fazly Bazzaz BS, Khameneh B, Jalili-Behabadi MM, Malaekheh-Nikouei B, Mohajeri SA. Preparation, characterization and antimicrobial study of a hydrogel (soft contact lens) material impregnated with silver nanoparticles. *Cont Lens Anterior Eye* 2014; 37(3):149-52.
76. Kalishwaralal K, BarathManiKanth S, Pandian SR, Deepak V, Gurunathan S. Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis*. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2010;79(2):340-4.
77. Araujo J, Nikolic S, Egea MA, Souto EB, Garcia ML. Nanostructured lipid carriers for triamcinolone acetonide delivery to the posterior segment of the eye. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011;88(1):150-7.
78. Tian ZQ, Yi YN, Yuan HL, Han J, Zhang X, Xie YC, et al. Solidification of nanostructured lipid carriers (NLCs) onto pellets by fluid-bed coating: preparation, in vitro characterization and bioavailability in dogs. *Powder Technology* 2013;247:120-7.
79. Li X, Nie SF, Kong J, Li N, Ju CY, Pan WS. A controlled-release ocular delivery system for ibuprofen based on nanostructured lipid carriers. *Int J Pharm* 2008;363(1-2): 177-82.
80. Luo Q, Zhao J, Zhang X, Pan W. Nanostructured lipid carrier (NLC) coated with Chitosan oligosaccharides and its potential use in ocular drug delivery system. *Int J Pharm* 2011;403(1-2):185-91.
81. Üstündağ-Okur N, Gökçe EH, Bozbiyık Dİ, Eğriılmaz S, Özer O, Ertan G. Preparation and in vitro-in vivo evaluation of ofloxacin loaded ophthalmic nano structured lipid carriers modified with chitosan oligosaccharide lactate for the treatment of bacterial keratitis. *Eur J Pharm Sci* 2014;63:204-15.
82. Kalam MA, Sultana Y, Ali A, Aqil M, Mishra AK, Chuttani K. Preparation, characterization, and evaluation of gatifloxacin loaded solid lipid nanoparticles as colloidal ocular drug delivery system. *J Drug Target* 2010;18(3):191-204.
83. Hathout RM, Mansour S, Mortada ND, Guinedi AS. Liposomes as an ocular delivery system for acetazolamide: in vitro and in vivo studies. *AAPS PharmSciTech* 2007;8(1):1.
84. Kaur IP, Garg A, Singla AK, Aggarwal D. Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. *Int J Pharm* 2004;269(1):1-14.
85. Frucht-Perry J, Assil KK, Ziegler E, Douglas H, Brown SI, Schanzlin DJ, et al. Fibrin-enclosed tobramycin liposomes: single application topical therapy of *Pseudomonas keratitis*. *Cornea* 1992;11(5):393-7.
86. Danion A, Arsenault I, Vermette P. Antibacterial activity of contact lenses bearing surface-immobilized layers of intact liposomes loaded with levofloxacin. *J Pharm Sci* 2007;96(9):2350-63.
87. Nanjawade BK, Manvi FV, Manjappa AS. In situ-forming hydrogels for sustained ophthalmic drug delivery. *J Control Release* 2007;122(2):119-34.
88. Abdelkader H, Mansour HF. Comparative studies for ciprofloxacin hydrochloride pre-formed gels and thermally triggered (in situ) gels: in vitro and in vivo appraisal using a bacterial keratitis model in rabbits. *Pharm Dev Technol* 2015;20(4):410-6.
89. Yang X, Trinh HM, Agrahari V, Sheng Y, Pal D, Mitra AK. Nanoparticle-based topical ophthalmic gel formulation for sustained release of hydrocortisone butyrate. *AAPS PharmSciTech* 2016;17(2):294-306.
90. Kesavan K, Kant S, Pandit JK. Therapeutic effectiveness in the treatment of experimental bacterial keratitis with ion-activated mucoadhesive hydrogel. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24(5):489-92.
91. Nesseem DI. Ophthalmic delivery of sparfloxacin from in situ gel formulation for treatment of experimentally induced bacterial keratitis. *Drug Test Anal* 2011;3(2):106-15.
92. Bharti SK, Kesavan K. Phase-transition W/O microemulsions for ocular delivery: evaluation of antibacterial activity in the treatment of bacterial keratitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(4):463-74.
93. Üstündağ-Okur N, Gökçe EH, Eğriılmaz S, Özer Ö, Ertan G. Novel ofloxacin-loaded microemulsion formulations for ocular delivery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(4):319-32.
94. Wilson CG, Zhu P YP, Kurmalal S, Dhillon RB. Chapter 12. Ophthalmic drug delivery. In: Hillery AM, Lloyd AW, Swarbrick J, eds. *Drug Delivery and Targeting: for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists*. 1st ed. London: Taylor & Francis; 2002. p.298-319.
95. Grass GM, Cobby J, Makoid MC. Ocular delivery of pilocarpine from erodible matrices. *J Pharm Sci* 1984;73(5):618-21.
96. Hume LR, Lee HK, Benedetti L, Sanzgiri YD, Topp EM, Stella VJ. Ocular sustained delivery of prednisolone using hyaluronic acid benzyl ester films. *Int J Pharm* 1994;111(3): 295-8.
97. Üstündağ-Okur N, Gökçe EH, Bozbiyık Dİ, Eğriılmaz S, Özer O, Ertan G. Novel nanostructured lipid carrier-based inserts for controlled ocular drug delivery: evaluation of corneal bioavailability and treatment efficacy in bacterial keratitis. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12(11):1791-807.
98. Weyenberg W, Vermeire A, Dhondt MM, Adriaens E, Kestelyn P, Remon JP, et al. Ocular bioerodible minitablets as strategy for the management of microbial keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(9):3229-33.
99. Gilhotra RM, Neeraj G, Mishra DN. A hydrogel-forming bioadhesive ocular minitablet for the management of microbial keratitis. *Asian J Pharm Sci* 2010;5.1:5.1.