

Sistemik Uygulama Sonrası İtrakonazol'ün İntraoküler Penetrasyonu

Akif Özdamar (*), Cengiz Aras (*), Rengin Yıldırım (*), Murat Karaçorlu (*),
Halil Bahçecioğlu (*), Şehirbay Özkan (*)

ÖZET

Amaç: Triazol grubu bir antifungal olan itraconazolün sistemik uygulama sonrası ön kamara sıvısına penetrasyonunu araştırmak.

Gereç-Yöntem: Fakoemülsifikasyon yöntemi ile katarakt cerrahisi planlanan, yaş ortalaması 47.6 ± 7.4 yıl olan 16'sı erkek 8'i kadın 24 hastaya ameliyattan 3 gün önce başlanmak üzere 100 mg itraconazol günde 3 kez oral olarak verildi. Katarakt cerrahisi esnasında ön kamaradan alınan humor aközde ve aynı anda alınan serum örneğinde high performance liquide chromatography (HPLC) yöntemi ile (Hewlett Packard Model 1100) itraconazol düzeyi saptandı.

Sonuçlar: İtraconazol kalibrasyon eğrisinin formülü $y=47.524X+2.963$ olarak bulundu. Oral İtraconazol uygulamasından sonra elde edilen ortalama humor aköz konsantrasyonu 0.67 ± 0.70 µg/ml ve ortalama serum konsantrasyonu 1.63 ± 0.43 µg/ml olarak bulundu.

Tartışma: İtraconazol humor aköze geçen ortalama konsantrasyonu Aspergillus flavus ve Aspergillus fumigatus için gerekli minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değerlerinin altında kalırken, Aspergillus spp. için gerekli MIK 90 değerinin üzerinde bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İtraconazol, Oküler Penetrasyon, HPLC

SUMMARY

Ocular Penetration of Itraconazole Following Systemic Administration

Purpose: To study the ocular penetration of itraconazole, a triazol antifungal, following systemic administration.

Materials and Methods: 24 patients who were planned to undergo cataract surgery with phacoemulsification were included into the study. Mean age of 16 men and 8 women were 47.6 ± 7.4 years. Patients received itraconazole orally 100 mg tid starting 3 days before the surgery. Serum and humor aqueous were obtained at the time of surgery. The level of itraconazole were measured with high performance liquide chromatography (HPLC).

Results: The formula of calibration curve for itraconazole was $y=47.524X+2.963$. Mean level of itraconazole was 0.67 ± 0.70 µg/ml in humor aqueous and 1.63 ± 0.43 µg/ml in serum.

Conclusion: The level of itraconazole in humor aqueous was under the MIC 90 for the Aspergillus Flavus and Aspergillus Fumigatus and was over the minimum inhibitory concentration 90 (MIC 90) for Aspergillus spp.

Key Words: Itraconazole, Ocular Penetration, HPLC.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 17.12.1999
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 30.12.1999
Kabul Tarihi: 12.01.2000

GİRİŞ

İtrakonazol, oral olarak kullanılan geniş spektrumlu bir triazol antifungal ilaçtır. Yemeklerden sonra alındığında maksimum olarak absorbe edilir. Maksimum serum düzeylerine alınımından yaklaşık 3 ile 4 saat sonra ulaşılır ve yarılanma ömrü 20 saattir. İtrakonazol karaciğerde metabolize olarak 30 dan fazla metabolite dönüşür. Bu metabolitlerden sadece hidroksiittrakonazol aktiftir. Her bir metabolit ana metabolitin %1 ile %5'inden daha azına tekabül ettiği halde hidroksiittrakonazolün serum düzeyi itrakonazolün serum düzeyinin 2 ile 3 katına çıkar. Fungal infeksiyonların klinik tedavisinde gerekli total aktif düzey (itrakonazol + hidroksiittrakonazol) 1mg/l'dir (1). Bireyler arası absorpsiyon farklılıklarından dolayı şiddetli fungal infeksiyonlarda serum konsantrasyonlarının takibi gereklidir. İtrakonazol analizinde çeşitli yöntemler tarif edilmiştir (2,3). Çalışmamızda oral uygulama sonrası itrakonazol'ün ön kamara sıvısına penetrasyonu yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) kullanılarak araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza yaş ortalaması 43.6 ± 7.4 olan 24 hasta alındı. Hastalardan 16 sı erkek, 8'i kadın idi. Hastaların tümü fakoemülsifikasyon yöntemi ile katarakt cerrahisi planlanan kişilerden oluşmakta idi. SGOT düzeyi 100 U/ml üzerinde olan karaciğer hastaları, kreatinin düzeyi $\%2.2$ mg üzerinde olan böbrek hastaları, gebeler, cerrahiden önceki hafta herhangi bir antifungal ilaç kullanmış olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Hastalara cerrahi uygulamadan 3 gün önce başlamak üzere 100 mg günde 3 kez itrakonazol oral olarak verildi. Hastalara peribulber anestezi sonrası 3.2 mm saydam kornea tüneli, single hinge tekniği kullanılarak hazırlandı. Korneal tünelden ön kameraya girilmeden önce 27 G injektör ile limbustan ön kamaraya girilerek 0.1 cc humor aköz aspire edildi. Alınan humor aköz örnekleri ışık geçirmeyen saklama kabına alınarak ölçüm işlemi yapılmaya kadar -70 C° 'da saklandı. Ön kamara sıvısı alımı ile eşzamanlı olarak antekübital venden 5 cc kan alınarak serumu ayrıldı ve aynı koşullarda saklandı.

Analiz metodu: Kanda ve humor aközde itrakonazol analizi yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazı (HPLC, Hewlett Packard Model 1100) kullanılarak Compas ve arkadaşları tarafından tanımlanan yöntemle göre yapıldı (3). Kromatografi işlemi için yüksek hızlı analitik kolon (Lichrospor 10RPS, 250/4.6 mm ID) kullanıldı. Mobil faz, pH'sı $\%30$ asetik asit ile 6'ya ayarlanmış ve içerisine $\%0.05$ dietilamin eklenmiş asetonitril-su karışımından oluşmakta idi. Ekstraksiyon solventi olarak

heptane-isoamilalkol kullanıldı. Akım hızı 1.0 ml/dk'ya ayarlanarak UV 262 nm dedektör ile ölçüm yapıldı. Kalibrasyon eğrisi için 0.1-1.6 $\mu\text{g/ml}$ doz aralığı seçilerek kalibrasyon denklemi oluşturuldu.

Humor aköz örnekleri oda ısısında çözüldükten sonra dakikada 20 kez olmak üzere 10 dakika süre ile yavaşça çevrilerek üstte kalan kısımdan 20 μl alınarak direkt olarak kolona enjekte edildi.

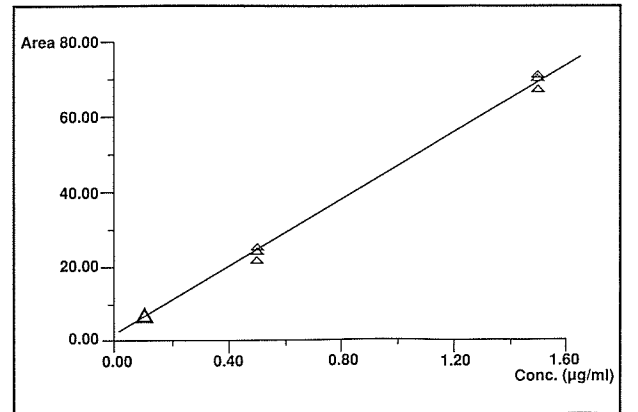
SONUÇLAR

İtrakonazol'ün kalibrasyon eğrisini elde etmek için kullanılan en düşük (0.1 $\mu\text{g/ml}$) ve en yüksek (1.6 $\mu\text{g/ml}$) konsantrasyona ait regresyon eğrisi şekil-1 de gösterilmiştir. Lineer regresyon analizi sonucu 0.1 ile 1.6 $\mu\text{g/ml}$ aralığındaki itrakonazol konsantrasyonuna ait korrelasyon katsayısı 0.999 olarak saptandı. Bu analiz sonucu elde edilen kalibrasyon eğrisinin formülü $y=47.524X+2.963$ olarak bulundu. Oral İtrakonazol uygulamasından sonra elde edilen ortalama humor aköz konsantrasyonu 0.67 ± 0.70 $\mu\text{g/ml}$ ve ortalama serum konsantrasyonu 1.63 ± 0.43 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulundu (şekil-2, 3).

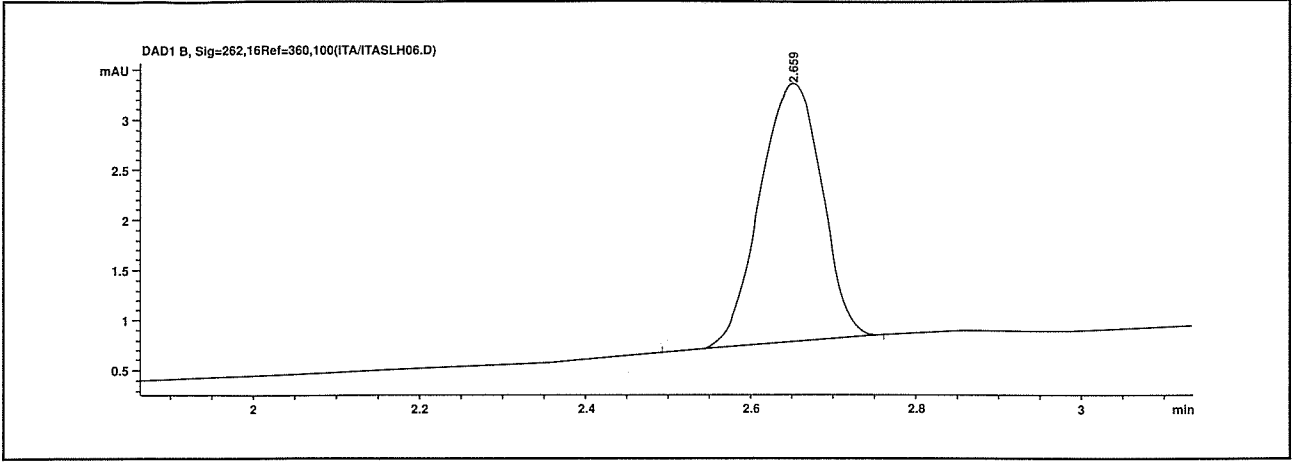
TARTIŞMA

İtrakonazol, histoplazmozis, blastomikozis, aspergillozis ve onkomikozis tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir triazol'dür. İtrakonazol, suda az çözünür, proteinlere yüksek oranda bağlanır ve yağdan zengin dokularda daha yüksek dağılım gösterir. İntravenöz uygulama şeklinin bulunmaması önemli bir dezavantaj teşkil eder. Bu drogla ilgili in vitro ve in vivo çok sayıda çalışması yapılmış olmasına karşın, insan gözünde oküler penetrasyonu araştırılmamıştır. Savani ve ark. yaptıkları çalışmada, oral uygulama sonrası normal tavşan gözlerinde ön kamara ve vitreusta bioassay yöntemi ile ölçülebilir kon-

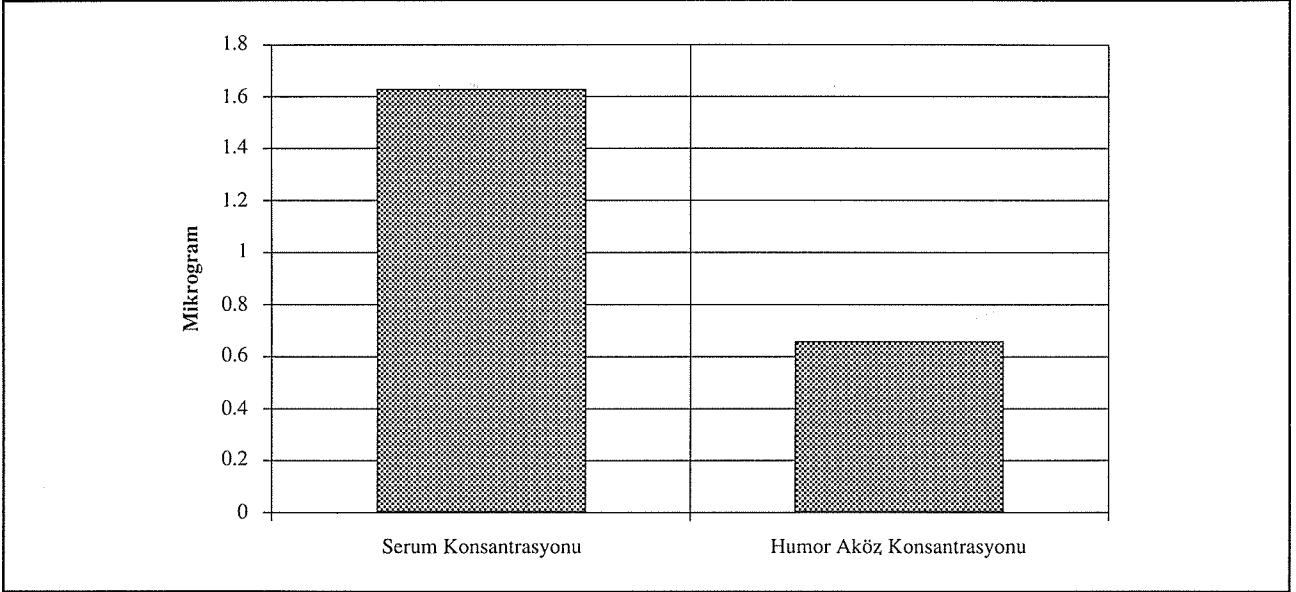
Şekil 1. İtrakonazol kalibrasyon eğrisi



Şekil 2. Humor aköz örneklerinden birine ait kromatogram.



Şekil 3. İtrakonazol'un ortalama serum ve humor aköz konsantrasyonları



santrasyonda itraconazol bulamamışlardır (6). İnflamasyon varlığında ise aynı yöntemle ön kamarada 0.92 µg/ml, vitreousta 0.22 µg/ml olarak bulmuşlardır (4). Bizim çalışmamızda oral itraconazol uygulaması sonrası ön kamara konsantrasyonu 0.67 ± 0.70 µg/ml olarak bulundu.

İtraconazolün oftalmolojide muhtemel kullanım alanlarının başında aspergillus ve candida'ya bağlı endoftalmiler gelmektedir. Aspergillus endoftalmileri endojen yada eksojen olabilir. Endojen aspergillus endoftalmileri madde bağımlılığı olanlarda (5,6), periodontitis (7), karaciğer transplantasyonu sonrası (8) ve kortikoterapi uygulananlarda (9) görülebilmektedir. Bu organizma katarakt cerrahisi sonrası da endoftalmi nedeni ola-

bilmektedir (10). Bizim çalışmamızda inflamasyon bulunmayan insan gözlerinde itraconazolün humor aköze geçen ortalama konsantrasyonu Aspergillus flavus (MIK 90, 1 µg/ml) ve Aspergillus fumigatus (MIK 90 = 1 µg/ml) için gerekli minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin altında kalırken, Aspergillus spp. (MIK 90, 0.5 µg/ml) için gerekli MIK 90 değerinin üzerinde bulunmuştur (11).

KAYNAKLAR

1. Van Cutsem J: The in-vitro antifungal spectrum of itraconazole. Mycoses 1989; 32(Suppl):7-13.
2. Woestenborghs R, Lorreyne W, Heykants: Determination of itraconazole in plasma and animal tissues by high-per-

- formance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1987; 413: 332-337.
3. Compas D, Touw DJ, de Gode PNFC: Rapid method for the analysis of itraconazole in serum by high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography* 1996; 687: 453-456.
 4. Savani DV, Perfect JR, Cobo LM, Durack DT: Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental *Candida* endophthalmitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 6-10.
 5. Boldrey EE: Bilateral endogenous *Aspergillus* endophthalmitis *Retina* 1981; 1: 171-4.
 6. Michelson JB, Freedman SD, Boyden DG: *Aspergillus* endophthalmitis in a drug abuser. *Ann Ophthalmol* 1982; 14: 1051-4.
 7. Matsuo T, Nakagawa H, Matsuo N: Endogenous *Aspergillus* endophthalmitis associated with periodontitis. *Ophthalmologica* 1995; 209: 109-11.
 8. Hunt KE, Glasgow BJ: *Aspergillus* endophthalmitis: an unrecognized endemic disease in orthotopic liver transplantation. *Ophthalmology* 1996; 103: 757-67.
 9. Conesa D, Rello J, Valles J, et al: Invasive aspergillosis: a life-threatening complication of short-term steroid treatment. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1235-7.
 10. Tabbara KF, Al Jabarti A: Hospital construction-associated outbreak of ocular aspergillosis after cataract surgery. *Ophthalmology* 1998; 105: 522-26.
 11. Marco F, Pfaller MA, Messer SA, Jones RN: Antifungal activity of a new triazole, variconazole (UK-109,496), compared with three other antifungal agents tested against clinical isolates of filamentous fungi. *Med Mycol* 1998; 36: 433-36.