

Normal ve Mini Damla Tekniği İle Lodoxamid Trometamin ve Sodyum Kromoglikat Tedavisi Uygulanan Vernal Keratokonjonktivitli Hastalarda Klinik Etkinlik ve Topikal Kullanıma Bağlı İrritatif Etkilerin Değerlendirilmesi

Turhan ALÇELİK*

ÖZET

Çalışmamızda, klinik olarak vernal keratokonjonktivit tanısı almış olan 60 hastanın 30'una lodoxamid trometamin (%0.1), 30'una sodyum kromoglikat (%2) tedavisi uygulandı.

Olguların bir gözüne (ortalama hacimleri 36.7-38.9 fl olan) standart normal damlalıkla, diğer gözlerine (ortalama hacimleri 6.9-7.2 pl olan) hacmi azaltılmış, mini damla ilaç damlatma tekniği kullanılarak günde 4 kez topikal olarak uygulandı.

Hastalar 3., 7., 14. ve 28. günlerde kontrollere çağırılarak her iki preparatın hastalığın semptom ve klinik bulguları üzerindeki etkinlikleri ile gözlerde damlatmaya bağlı yanma-batma, sulanma ve rahatsızlık hissi gibi topikal iritatif etkiler karşılaştırıldı.

Sodyum kromoglikat grubunda; her iki göze damlatılan ilaçlar, farklı hacimlerde olmasına rağmen, sulanma ve mukoid sekresyon üzerine normal damlatma tekniği etkili bulunmazken ($p>0.05$), mini damla etkili bulunmuştur ($p<0.05$), diğer semptom ve klinik bulgular üzerinde her iki damlatma tekniği de etkili bulunmuş ($p<0.05$), aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Lodoxamid trometamin grubunda; standart ticari preparat damlatılanlardaki ilaç etkinliği ile mini damla kullanılanlar arasında farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Damlatmaya bağlı yanma-batma, sulanma ve rahatsızlık hissi gibi iritatif şikayetlerin, mini damla damlatılan gözlerde standart normal göz damlası kullanılan gözlerle göre çok anlamlı derecede daha az olduğu saptanmıştır ($p<0.0001$).

Mini damlalar ile tedaviden beklenen sonucun alınması ile birlikte topikal ve sistemik yan etki riskinin oldukça azalacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Vernal keratokonjonktivit, Lodoxamid trometamin, Sodyum kromoglikat, Mini damla, Normal damla

T Klin Oftalmoloji 1997, 6:123-127

SUMMARY

THE CLINICAL EFFICACY AND PATIENT COOPERATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH VERNAL KERATOCONJUNCTIVITIS BY LODOXAMIDE TROMETHAMINE AND SODIUM CROMOGLYCAT WITH NORMAL VERSUS MINIDROP APPLICATION

30 patients with vernal keratoconjunctivitis were given lodoxamide tromethamine (0.1%) and the other group of 30 patients with sodium cromoglycate (2%) in our study.

In all patients, standart drop (average volume of 36.7-38.9 pi) of both drugs was applied on one eye and minidrop (6.9-7.2 pi) on the fellow eye four times a day.

The clinical effects of each drugs and the application techniques on the symptoms (itching, burning, tearing and foreign body sensation) were compared in the days of 3, 7, 14 and 28th.

In the sodium cromoglycate group, although they were different in volume, standart technique had no significant effect on tearing & mucoid secretion ($p>0.05$), but had minidrop ($p<0.05$). They both had significant effect on symptoms and clinical signs ($p<0.05$). But there were no significant difference between them ($p>0.05$). In the lodoxamide tromethamine group, we found no statistically meaningful difference between the efficacies of standart and minidrops ($p>0.05$). There were less side effect such as itching, burning, tearing and foreign body sensation in the minidrop technique ($p<0.0001$).

By minidrop application, significant effect and the less side effects were seen. Thus, this type of application can be recommended in the treatment of vernal keratoconjunctivitis.

Key Words: Vernal keratoconjunctivitis, Lodoxamide tromethamine, Sodium cromoglycate, Minidrop, Standart drop

T Klin J Ophthalmol 1997, 6:123-127

Geliş Tarihi: 11.06.1996

*Yrd.Doç.Dr.Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, Öğr. Üyesi, URFA

Yazışma Adresi: Dr.Turhan ALÇELİK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, URFA

Giriş

Vernal keratokonjonktivit, özellikle çocukluk çağında görülen, bilateral olarak konjonktiva ve korneayı etkileyen, ciddi bir allerjik inflamatuvar hastalıktır.

Hastalığın başlıca semptomları; gözlerde yanma-batma, şiddetli kaşıntı, sulanma ve fotofobidir. Klinik bul-

gular; üst tars konjonktivasında papiller hipertrofi, şiddetli olgularda dev papiller hipertrofi ve kaldırım taşı manzarası, bulbus konjonktivasında hiperemi ve ödem (kemozis), limbus konjonktivasında ise trantas noktalan şeklindedir. Kornea bulguları; punktat epitelyopati, epitelyal erozyonlar, plak ve pannus formasyonudur. Hastalarda iplikli mukoid sekresyon tipiktir (1-3).

Vernal keratokonjunktivit tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar topikal mast hücre stabilizatörleridir (1, 2,4).

Alt konjunktiva forniksine damlatılan topikal ilaçlar, sistemik emilim, pür oküloselektif olmamaları ve içerdikleri prezervatifler dolayısıyla sistemik ve topikal yan etkilere neden olmaktadır. Bu yan etkilerin ilacın damlatılmasından sonra göz kapaklarının bir süre sıkıca kapatılması, iç kantüse bası yapılarak punktuvar oklüzyonu ve ilacın konsantrasyonunun veya damla hacminin küçültülmesi yoluyla azaltılabileceği bilinmektedir (5).

Çalışmamızda, vernal keratokonjunktivit tedavisinde kullanılan mast hücre stabilizatörleri olan sodyum kromoglikat (%2) ve lodoxamid trometamin (%0.1)'in hastalığın semptom ve klinik bulguları üzerindeki etkinlikleri ve gözlerde ilaçlara bağlı irritatif şikayetler, normal ve mini damla teknikleri kullanılarak karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Mart 1994-Temmuz 1995 tarihlerinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine başvuran anamnez ve klinik muayene ile vernal keratokonjunktivit tanısı alan 60 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalığın semptom ve klinik bulgularının şiddetine göre 0 ile 3 arasında değişen skorlar kullanılarak derecelendirilmiştir (0:Yok, 1:Hafif, 2:Orta, 3:Şiddetli). Yanma-batma, sulanma, fotofobi ve kaşıntı gibi semptomların saptanmasında hastanın anamnezi, kemozis, konjunktiva hiperemisi, palpebra, limbus, kornea tutulumu ve mukoid sekresyon gibi klinik bulguların değerlendirilmesinde ise biyomikroskopik muayeneden yararlanılmıştır.

Yaşları 6 ile 29 arasında değişen 39 erkek 21 kadın toplam 60 olgunun 30'una sodyum kromoglikat (%2), 30'una da lodoxamid trometamin (%0.1), topikal olarak bir gözlerine standart normal göz damlası, diğer gözlerine aynı ilacın mini damlası günde 4 defa birer damla damlatıldı. Son iki haftadır herhangi bir topikal ilaç kullanılan olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Tedavinin 3., 7., 14. ve 28. günlerinde kontrollere çağırılan olguların semptom ve klinik bulguları üzerindeki her iki gözdeki ilaç etkinliği ile gözlerde ilaçlara bağlı irritatif şikayetler, karşılaştırmalı olarak incelendi.

Mini damlalık standart ticari preparatların ucuna 24G intraket takılarak damlalık ucunun çapının küçültülmesi ile elde edildi.

Standart ticari preparatların normal damla ve mini damlaların damla hacmi, 2 cc'lik mini pipeti dolduran ilaç miktarının damla sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

Bir normal damla hacmi, %2'lik sodyum kromoglikatta 36.7 uf %0.1'lik lodoxamid trometaminde 38.9 ul, mini damlaların bir damla hacmi %2'lik sodyum kromoglikatta 6.9 ut ve %0.1'lik lodoxamid trometaminde 7.2 ul olarak bulundu. Standart ticari preparatlar ile mini damlaların hastalığın semptom ve klinik bulguları üzerindeki etkinlikleri ile gözlerde ilaçlara bağlı irritatif şikayetler, karşılaştırmalı olarak incelendi.

Damlaların alt fornikse damlatılmasından hemen sonra olgulara, damlatmaya bağlı olarak her iki gözde ortaya çıkan irritasyon semptomları olan yanma-batma, sulanma ve rahatsızlık hissi gibi şikayetleri sorgulanarak kaydedildi.

ilaçların vernal keratokonjunktivit semptom ve klinik bulguları üzerindeki etkinliğini karşılaştırmak için Wilcoxon testi, gözlerde ilaçlara bağlı irritatif şikayetlerin karşılaştırılmasında Fischer Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows istatistik paket programı ile yapıldı.

Bulgular

Sodyum kromoglikat (%2) ve lodoxamid trometamin (%0.1) kullanılan olgularda standart ticari preparatlar ile mini damlaların hastalığın semptom ve klinik bulguları üzerindeki etkinlikleri ile gözlerde ilaçlara bağlı irritatif şikayetler, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3., 7., 14. ve 28. günlerdeki şiddet dereceleri ortalamaları karşılaştırılmak suretiyle değerlendirilmiştir (Tablo 1-4).

Tablo 1 ve 2'den anlaşılacağı üzere, takip edilen zaman dilimleri içinde, sodyum kromoglikat'ın standart normal damla grubunda tüm kontrol günlerinde, vernal keratokonjunktivit yanma-batma, fotofobi ve kaşıntı semptomları üzerindeki ilaç etkinliğinin yeterli olduğu ($p < 0.05$), sulanma semptomu ile tüm klinik bulgular üzerindeki etkinliğin ise yeterli olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$).

Mini damla grubunda, yanma-batma, fotofobi ve kaşıntı semptomlarına ilaveten sulanma semptomu üzerindeki ilaç etkinliği de anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer parametrelerde ise, standart normal damla grubundaki sodyum kromoglikat etkinliği ile mini damla uygulanan gözler arasındaki ilaç etkinliği karşılaştırıldığında; standart normal damla grubuna mukoid sekresyon üzerinde normal damlatma tekniği etkili olmazken mini damla grubunda anlamlı ilaç etkinliği saptanmıştır ($p < 0.05$). Diğer klinik bulgular üzerindeki ilaç etkinliği değerlendirildiğinde, iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 3 ve 4'den anlaşılacağı gibi lodoxamid trometamin tedavisi uygulanan normal standart damla ve mini damla gruplarında, olguların papiller hipertrofi bulgusu üzerindeki ilaç etkinliğinin yeterli olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$). Vernal keratokonjunktivit diğer tüm klinik ve semptomları üzerindeki ilaç etkinliğinin istatistiksel açı-

Tablo 1. Standart normal damla ve mini damla ile sodyum kromoglikat kullanılan olguların semptomlarına ait şiddet skorları ortalamasının tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

V.Ker.Konj. Semptomları	SODYUM KROMOGLİKAT			
	Standart normal damla (Şiddet skorları ort ±SD)		Mini damla (Şiddet skorları ort +SD)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Yanma-batma	2.00+0.69	1.7310.58 *p:0.02	2.00+0.69	0.9610.71 *p:0.001
Sulanma	1.93±0.63	1.6610.54 p:0.07	1.93+0.63	1.0610.63 *p:0.003
Fotofobi	2.3610.61	2.0310.55 *p:0.03	2.3610.61	1.9910.61 *p:0.04
Kaşıntı	1.8310.64	1.5610.50 *p:0.03	2.53+0.73	0.93+0.73 *p:0.01

(*p: İstatistiksel açıdan anlamlı)

Tablo 2. Standart normal damla ve mini damla ile sodyum kromoglikat kullanılan olguların klinik bulgularına ait şiddet skorları ortalamasının tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

V.Ker.Konj. Klinik Bulguları	SODYUM KROMOGLİKAT			
	Standart normal damla (Şiddet skorları ort ±SD)		Mini damla (Şiddet skorları ort.±SD)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Konj. Hiperemisi	2.0610.69	1.8310.59 p:0.09	2.06+0.69	1.7610.67 p:0.08
Kemozis	1.8310.69	1.9010.66 p:0.59	1.90+0.71	1.8010.61 p:0.22
Palpebral konj. tutulumu	2.3610.61	2.2310.62 p:0.25	2.30+0.65	2.1310.50 p:0.20
Limbus tutulumu	1.37+0.96	1.23+0.81 p:0.05	1.36+0.96	1.21+0.84 p:0.05
Kornea tutulumu	0.56+0.50	0.46+0.25 p:0.10	0.56+0.50	0.4610.50 p:0.22
Mukoid sekresyon	1.1610.37	1.00+0.52 p:0.09	1.13+0.43	0.53+0.57 *p:0.02

(*p: istatistiksel açıdan anlamlı)

Tablo 3. Standart normal damla ve mini damla ile lodoxamid trometamin kullanılan olguların semptomlarına ait şiddet skorları ortalamasının tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

V.Ker.Konj. Semptomları	SODYUM KROMOGLİKAT			
	Standart normal damla (Şiddet skorları ort ±SD)		Mini damla (Şiddet skorları ort.±SD)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Yanma-batma	1.8310.64	1.0310.61 *p:0.001	1.8310.64	0.8010.61 *p:0.001
Sulanma	1.7310.58	0.90+0.71 *p:0.001	1.73+0.56	0.8110.58 *p:0.001
Fotofobi	2.00+0.69	1.7310.58 *p:0.04	2.0010.69	1.4610.73 *p:0.004
Kaşıntı	2.1310.68	1.3010.87 *p:0.03	2.13+0.68	1.13+0.83 *p:0.001

(*p: İstatistiksel açıdan anlamlı)

dan anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.05). Takip edilen zaman dilimleri içinde, standart normal damla grubundaki lodoxamid trometamin etkinliği ile mini damla uygu-

lanan gözler arasındaki ilaç etkinliği karşılaştırıldığında; iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4. Standart normal damla ve mini damla ile lodoxamid trometamin kullanılan olguların klinik bulgularına ait şiddet skorları ortalamasının tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

V.Ker.Konj. Klinik Bulguları	SODYUM KROMOGLİKAT			
	Standart normal damla (Şiddet skorları ort+SD)		Mini damla (Şiddet skorları ort ±SD)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Konj. Hiperemisi	1.96±0.71	0.80±0.37 *p:0.02	1.96±0.71	0.70±0.65 *p:0.001
Kemozis	1.93±0.69	0.60±0.56 *p:0.02	1.93±0.69	0.70±0.59 *p:0.001
Palpebral konj. Tutulumu	2.20±0.61	1.80±0.48 p:0.08	2.20±0.61	1.70±0.65 p:0.07
Limbus tutulumu	1.43±0.81	0.53±0.50 *p:0.03	1.43±0.81	0.56±0.57 *p:0.03
Kornea tutulumu	0.83±0.37	0.33±0.47 *p:0.007	0.83±0.37	0.40±0.49 *p:0.005
Mukoid sekresyon	1.20±0.40	0.50±0.50 *p:0.02	1.20±0.40	0.43±0.50 *p:0.001

(*p: istatistiksel açıdan anlamlı)

Tablo 5. Olguların iritasyon semptomlarının varlığına göre dağılımı

Gruplar	Iritasyon Semptomları		Kesin Ki-Kare testi
	Var	Yok	
Sodyum Kromoglikat			
-Normal damla	26	4	35.30
-Mini damla	3	27	*p:0.0001
Lodoxamid Trometamin			
-Normal damla	28	2	38.57
-Mini damla	4	26	*p:0.0001

(*p: istatistiksel açıdan anlamlı)

Çalışma süresi içinde standart göz damlası ile mini damla uygulanan gözlerdeki ilaçlara bağlı iritatif şikayetlerin skorlandırılması Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5'den anlaşılacağı gibi hem sodyum kromoglikat hem de lodoxamid trometamin kullanılan olgularda, standart göz damlası ile mini damla uygulanan gözlerde takip edilen zaman dilimleri içinde her iki gözde de ilaçlara bağlı iritatif şikayetler açısından çok anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0.0001).

Tedavi süresince her iki grupta da ilaç kullanımını kesmeyi gerektirecek önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Tartışma

Vernal keratokonjonktivit, özellikle çocukluk çağında görülen, çok rahatsız edici semptomları yanında, nadiren körlükle sonuçlanan komplikasyonları da olabilen bir hastalıktır (1-3).

Vernal keratokonjonktivit tedavisinde ilk seçenek mast hücre stabilizatörleridir. Bu ilaçlar sensitize olmuş gözde, allerjik mediatörlerin salınımına engel olmak suretiyle etki gösterirler (6,7).

Bu çalışmada; mast hücre stabilizatörleri olan sodyum kromoglikat ve lodoxamid trometaminin normal

standart damlası ile kendi hazırladığımız bir düzenele mini damlası kullanılmıştır. Standart ticari göz damlası preparatlarında damla hacminin 50 ul ile 70 (il arasında değiştiği bildirilmiştir. Bizim kullandığımız ilaçların ticari preparatlarından, sodyum kromoglikat damla hacminin 36.7 ul, lodoxamid trometamin damla hacminin ise 38.9 ul olduğunu saptadık.

Herhangi bir endojen veya eksojen uyarı söz konusu olmadığında bazal gözyaşı filmi hacmi 7 ul kadardır. Ancak göz açıp kapayıncaya kadarlık kısa bir süre içinde gözyaşı miktarı 30 ul'ye çıkabilmektedir. (8). Gözyaşı üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalarda, damla hacminin 20 pl'in üzerine çıkarılmasıyla göz yaşındaki ilaç konsantrasyonunun artırılmayacağı gösterilmiş olup, 30-50 ul'lik damla hacmine sahip preparatların damla hacminin azaltılması ile etkinliklerinde azalma olmayacağı ileri sürülmüştür (10,11). Göz kırpması ile 50 ufuk standart bir göz damlasının %80'inin lakrimal drenaj yolları ile hızla sistemik emilimin en fazla olduğu nazal mukozaya ulaştığı tahmin edilmektedir (8).

Büyük hacimli göz damlalarının küçük hacimli olanlara göre kornea yüzeyinden daha hızlı drene olduğu (12), burun mukozasına daha hızlı ulaştığı, dolayısıyla sistemik dolanımına daha çabuk geçtiği saptanmıştır (13).

Küçük hacimli göz damlalarının ise konjonktiva kesiminde daha uzun süre kaldığı, buruna çok daha az miktarda ulaştığı, dolayısıyla sistemik dolanımına daha az geçtiği bildirilmiştir (14). Sonuç olarak topikal uygulanan oftalmik preparatların nadir görülen ama ciddi sayılabilecek sistemik yan etkileri damla hacminin fazla olmasına bağlanmaktadır (14).

Çalışmamızda, ortalama damla hacmi 6.9 ul olan sodyum kromoglikat damlatılan olgulardaki ilaç etkinliği ile standart ticari preparat kullanılan olgularda, hastalığın semptom ve klinik bulguları üzerinde ilaç etkinliği açısından sulanma semptomu ve mukoid sekresyon bulgusu dışındaki parametrelerde farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$), sulanma ve mukoid sekresyon üzerine normal damlatma tekniği etkili bulunamazken mini damla etkili bulunmuştur ($p<0.05$). Yine ortalama damla hacmi 7.2 ul olan lodoxamid trometamin damlatılan olgulardaki ilaç etkinliği ile standart ticari preparat kullanılan olgulardaki ilaç etkinliği arasında farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Topikal klonidin ve apraklonidinin damla hacminin 70 ul'den 15-16 ul'ye düşürülmesi ile mini damla yöntemi kullanılarak yapılan benzer çalışmalarda da antiglokomatöz etki devam ederken, sistemik hipotansif etkinin ortadan kalktığı bildirilmiştir (15,16).

Fenilefrinin yetişkinlerde 10 ul'lik mini damlası ile 30 ul'lik standart damlasının midyatik etkileri arasında fark olmadığı bildirilmiştir (17). Bizim daha önce %10'luk fenilefrin, %1'ük siklopentolat ve %1'lik tropikamid ile yaptığımız benzer çalışmada da mini damla ile standart normal damlanın midyatik etki açısından bir farklılık göstermediği saptanmıştır (18).

Ayrıca, küçük hacimli göz damlalarının gözde daha az irritasyon ve dolayısıyla daha az lakrimasyona neden olduğu ve kornea temas süresini uzattığı saptanarak ilacın biyoyararlanımını arttırdığı ileri sürülmektedir (9). Çalışmamızda mini damla uygulanan gözlerde standart damla uygulananlara göre damla iritasyonuna bağlı yanma-batma, sulanma ve rahatsızlık hissi gibi şikayetlerin önemli oranda daha az olduğu saptanmıştır ($p<0.0001$). Hatta çoğu olgunun, mini damlaların damlatıldığını hiç hissetmediklerini ifade ettikleri görülmüştür. Böylece mini damlaların etkili olmasının yanısıra hastalar için kolay uygulanabilir, konforlu ve rahat bir yöntem olduğu kanaatine varılmıştır.

Göz damlalarının, sistemik yan etkilerini azaltmak için ilacın konsantrasyonunun azaltılması, damla damlatıldıktan sonra bir süre göz kapaklarının sıkıca kapatılması, iç kantüse bası yaparak noktuların oklüzyonu önerilmektedir (5). Göz kapaklarının sıkıca kapatılması ve iç kantüse bası uygulaması, klinik pratikte yaygın şekilde kullanılmaktadır, ancak hasta uyumu gerektirir. Bu işlemlerin mini damla damlatılması sonrasında uygulanması suretiyle sistemik emilimin en aza ineceği muhakkaktır.

Mini damlaların farmakolojik avantajlarının yanısıra, damla hacminin yaklaşık 4-5 kat azaltılması ile hem hastalar hem de ülke ekonomisi için çok önemli katkılar sağlayacağını da düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Kanski JJ, Spitznas M. Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1987: 119.
2. Stephen JH. Miller. Parsons' göz hastalıkları teşhis ve tedavi. Özçetin H Çev. ed. Atlas Tıp Tic Ltd Şti, 1989: 138-9.
3. Friedlander MH. Conjunctivitis of allergic origin, clinical presentation and differential diagnosis. Surv Ophthalmol 1993; 38(Suppl):105-14.
4. Allansmith MR, Ross RN. Ocular allergy and mast cell stabilizers therapeutic review. Surv Ophthalmol 1986; 30(4):229-43.
5. Urtti A, Salminen L. Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. Surv Ophthalmol 1993; 37:435-56.
6. Yannl JM, Weimer LK, Glaser RL et al. Effect of lodoxamide on in vitro and in vivo conjunctival immediate hypersensitivity responses in rats. Int Arch Allergy Immunol 1993; 101:102-6.
7. Abelson MB, Schaeffer K. Conjunctivitis of allergic origin: Immunologic mechanisms and current approaches to therapy. Surv Ophthalmol 1986; (Suppl):115-32.
8. Shell JW. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. Surv Ophthalmol 1982; 26:207-18.
9. Chral SS, Patton TF, Mehta A, Robinson JR. Lacrimal and instilled fluid dynamics in rabbit eyes. J Pharm Sei 1973; 62:1112-14.
10. Nagataki S, Mishima S. Pharmacokinetics of instilled drugs in the human eye. Int Ophthalmol Clin 1984; 20:33-7.
11. Maurice DM. Factors influencing the penetration of topically applied drugs. Int Ophthalmol Clin 1980; 20:21-6.
12. Chang SC, Chien DS, Bundgaard H et al. Relative effectiveness of prodrug and viscous solution approaches in maximizing the ratio of ocular to systemic absorption of topically applied timolol. Exp Eye Res 1988; 46:59-69.
13. Chavis RM, Welham RA, Maisey MN. Quantitative lacrimal scintillography. Arch Ophthalmol 1978; 96:2066-68.
14. Brown RH, Hotchkiss ML, Davis BE. Creating smaller eye drops by reducing eyedropper tip dimensions. Am J Ophthalmol 1985; 65:1295-99.
15. Petursson G, Cole R, Hanna C. Treatment of glaucoma using minidrops of Clonidin. Arch Ophthalmol 1984; 102:1180-81.
16. Vocci JM, Robin A, Wahl JC et al. Reformulation and drop size of aproclonidine hydrochloride. Am J Ophthalmol 1992; 113:154-60.
17. Craig EW, Griffiths PG. Effect on mydriasis of modifying the volume of phenylephrine drops. Br J Ophthalmol 1991; 75:222-3.
18. Elilob O, Alçelik T, Yüksel N, Çağlar Y. Düşük hacimli (Mini damla) midyatik ilaçların etkisi. T Klin Oftalmoloji 1995; 4:55-8.