

# Topikal Fortifiye Damla, Subkonjonktival Enjeksiyon ve Antibiyotik Emdirilmiş Yumuşak Kontakt Lens ile Uygulanan Vankomisin ve Amikasinin Tavşan Ön Kamara Sıvısındaki Düzeyleri

Esin F. ERKİN\*, Üzeyir GÜNENÇ\*\*, F. Hakan ÖNER\*\*\*, Ayşe GELAL\*\*\*\*, Yüksel ERKİN\*\*\*\*\*, Hülya GÜVEN\*\*\*\*\*

## ÖZET

Tavşan gözü modelinde topikal fortifiye, subkonjonktival ve antibiyotik emdirilmiş kontakt lens ile uygulanan vankomisin ve amikasinin ön kamara sıvısına ne düzeyde geçtiğini saptayarak bu uygulamaların etkinliği araştırıldı. Vankomisin 50 mg/ml topikal fortifiye, 25 mg subkonjonktival, 50 mg/ml kontakt lense emdirilmiş olarak 5'er göze uygulandı. Amikasin 100 mg/ml ve 250 mg/ml dozlarında topikal ve kontakt lense emdirilerek ve 25 mg subkonjonktival yolla 5'er göze uygulandı. Tüm uygulamalardan 1 saat sonra ön kamara sıvısı örnekleri alınarak enzim immün assay yöntemiyle ilaç düzeyleri belirlendi. Vankomisin her 3 yöntemle uygulanan dozlarda duyarlı bakteriler için bakterisidal düzeylere ulaşırken en yüksek düzey topikal fortifiye yolla elde edildi. Amikasin 100 mg/ml dozda topikal ve kontakt lens yollarıyla uygulandığında ön kamarada tesbit edilemedi. Amikasin 250 mg/ml dozda topikal ve kontakt lens yollarıyla ve 25 mg subkonjonktival yolla uygulandığında duyarlı bakteriler için minimum inhibitör konsantrasyonu aştı; en yüksek düzey topikal yolla elde edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Vankomisin, Amikasin, Topikal fortifiye, Subkonjonktival, Kontakt lens

T Klin Oftalmoloji 1997, 6:119-122

## SUMMARY

LEVELS OF VANCOMYCIN AND AMIKACIN IN RABBIT ANTERIOR CHAMBER WHEN APPLIED BY TOPICAL FORTIFIED DROPS, SUBCONJUNCTIVAL INJECTION AND ANTIBIOTIC EMBEDDED SOFT CONTACT LENS

The efficacy of vancomycin and amikacin administered with topical fortified, subconjunctival and antibiotic soaked contact lens routes were evaluated in the rabbit eye model. 50 mg/ml topical vancomycin, 50 mg/ml contact lens embedded vancomycin, 25 mg subconjunctival vancomycin, 100 mg/ml and 250 mg/ml topical fortified and contact lens embedded amikacin and 25 mg subconjunctival amikacin were administered to 5 eyes for each group. Aqueous humor samples were aspirated 1 hour after each procedure, and antibiotic levels were detected with enzyme immune assay method. Bacterisidal concentrations of vancomycin for susceptible organisms were achieved with all three routes. 100 mg/ml amikacin could not be detected with topical and contact lens routes. 250 mg/ml amikacin applied with both routes and 25 mg subconjunctival amikacin exceeded minimal inhibitory concentration for susceptible bacteria, topical fortified route being the most effective.

Key Words: Vancomycin, Amikacin, Topical fortified, Subconjunctival, Contact lens

T Klin J Ophthalmol 1997. 6:119-122

**Geliş Tarihi:** 05.06.1996

Yrd.Doç.Dr.Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları AD, MANİSA  
Doç.Dr.Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları AD,  
Arş.Gör.Dr.Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları AD,  
\*\*\*\* Uzm.Dr.Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji AD,  
\*\*\*\*\* Uzm.Dr.Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji AD,  
\*\*\*\*\* Prof.Dr.Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji AD, İZMİR

**Yazışma Adresi:** Dr.Esin ERKİN  
Mithatpaşa Cad. No:144/9  
35260 Karataş, İZMİR

## Giriş

Bakteriyel kornea ülserlerinin başlangıç tedavisi kültür sonuçları çıkana kadar hem gram (+) hem de gram (-) bakterileri kapsayacak şekilde, fortifiye (yoğunlaştırılmış) antibiyotiklerin topikal şekilde sık uygulaması, ciddi olgularda subkonjonktival antibiyotiklerin de ilave edilmesinden oluşmaktadır (1-3). intravenöz ve intramuskuler gibi sistemik yollarla gözün ön segmentinde elde edilebilen antibiyotik düzeyleri oldukça düşük olup sadece perforasyon riski olan veya sistemik enfeksiyon riskinin olduğu olgularda kullanılır (1-5). Son yıllarda antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lensler ile kornea ve ön kamara sıvısında yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik düzeylerine ulaşılabilirdiği gösterilmiştir (6-9).

Kornea ülserlerinde en sık etken olan bakteriler Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella, alfa ve beta hemolitik Streptococcus, Proteus ve Klebsiella'dır (1,2).

Vankomisin bakterisidal bir antibiyotik olup hücre duvarı sentezini önler ve çoğu gram (+) koklar ile basillere etkilidir (10-12). Vankomisin metisiline dirençli stafilocok enfeksiyonlarında tercih edilen antimikrobiyal olup, penisilin ve sefalosporinlerin etkili olmadığı hallerde de yararlıdır (4,12-14). Gerek topikal gerekse subkonjonktival uygulama yoluyla terapötik ön kamara sıvısı seviyeleri elde edilebilir (4,11,12).

Aminoglikozidler grubundan amikasin bakterisidal bir antibiyotik olup temelde Pseudomonas dahil gram (-) bakterilere ve gram (+)'lerden Staphylococcus aureus etkilidir (4). Ayrıca aminoglikozid inaktive edici enzimlere direnci nedeniyle gentamisin ve tobramisine dirençli mikroorganizmaların tedavisinde özel bir yeri vardır (4,15,16). Çoğu gram (+) anaeroblara etkisiz olmakla beraber Mycobacterium tuberculosis'e ve bazı atipik mikobakterilere etkilidir (17,18).

Bu çalışmanın amacı tavşan gözü modelinde topikal fortifiye damla, subkonjonktival enjeksiyon ve antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lens ile uygulanan vankomisin ve amikasinin ön kamara sıvısına ne düzeyde geçtiğini saptayarak bu uygulamaların etkinliğini tartışmaktır.

### Materyel ve Metod

Ortalama ağırlıkları 1.5-2 kg olan toplam 20 tavşanın 40 gözü çalışma kapsamına alındı. Tavşanlar topikal fortifiye damla, subkonjonktival enjeksiyon ve antibiyotik emdirilmiş kontakt lens grubu olmak üzere rastgele 5'erli 3 gruba ayrıldılar.

Birinci grupta 50 miligram/mililitre (mg/ml)'lik fortifiye vankomisin 15 dakikada bir 2 saat süreyle damlatıldı (1,4,8,17). İkinci grupta genel anesteziyi takiben 25 miligram (mg) vankomisin subkonjonktival enjeksiyon yoluyla verildi (5,11). Üçüncü grupta 50 mg/ml vankomisin içinde 1 saat bekletilmiş -3.00 Diyoptri %55 su içerikli yumuşak kontakt lens (Focus-Ciba Vision) genel anesteziyi takiben yerleştirildi. Genel anestezi altında gözde kuruma olabileceğinden göz kapakları flasterle kapatıldı. Kontakt lens 1 saat süre ile tavşan gözünde bırakıldı (7,8,11).

Amikasin uygulanacak tavşanlar da benzer şekilde rastgele 5'erli 3 gruba ayrıldılar. Topikal fortifiye amikasin konsantrasyonu 100 mg/ml, subkonjonktival enjeksiyon dozu 25 mg, kontakt lens emdirme konsantrasyonu 100 mg/ml olarak uygulandı (17). Uygulama sıklığı ve süreleri yukarıda vankomisin için tarif edilen şekillerde gerçekleştirildi.

Amikasinin topikal fortifiye ve kontakt lens yöntemlerinde 100 mg/ml dozunda ön kamaraya geçmediği görülünce, amikasinin ticari olarak sunulduğu orijinal 250 mg/ml konsantrasyonda topikal ve kontakt lens yöntem-

leriyle uygulanarak yeniden 5'erli gruplar oluşturuldu ve çalışma genişletildi.

Tüm antibiyotik uygulamalarından 1 saat sonra, genel anestezi altında, 26 numaralı insülin iğnesi ile yaklaşık 0.2 cc ön kamara sıvısı aspire edilerek örnekler toplandı. Genel anestezi 40 mg/kg intraperitoneal pentobarbitalle sağlandı.

Örnekler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında enzim immün assay yöntemiyle (Emit-Roche, UK) değerlendirilerek antibiyotik düzeyleri mikrogram/mililitre (ug/ml) cinsinden belirlendi. Sonuçlar varyans analizi ve Student-Newman-Keuls metodu ile istatistiksel olarak incelendi.

### Bulgular

Vankomisinin topikal fortifiye yolla uygulanmasıyla ön kamara sıvısındaki düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir. Değerler birbirine yakın olup ortalamaları 13.92 ug/ml'dir. 25 mg vankomisin subkonjonktival yolla uygulanmasını takiben oluşan ön kamara sıvısı düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur; değerler yine birbirine yakın olup ortalamaları 5.72 ug/ml'dir. Kontakt lense 50 mg/ml vankomisin emdirilmesi yöntemi ile elde edilen ön kamara sıvısı düzeyleri nisbeten daha geniş bir aralıkta olup ortalamaları 7.82 ug/ml'dir (Tablo 1).

Topikal fortifiye yolla elde edilen vankomisin ön kamara sıvısı düzeyleri subkonjonktival ve kontakt lense göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p<0.05). Kontakt lens ve subkonjonktival uygulamalar arasında ise anlamlı bir fark yoktur.

100 mg/ml amikasinin topikal fortifiye ve kontakt lens yollarıyla 5'er göze uygulanmasıyla ön kamara sıvısında amikasin tesbit edilememiştir.

250 mg/ml amikasin topikal uygulama sonrası ortalama ön kamara düzeyi 13.44 ug/ml olup değerler birbirine yakındır (Tablo 2). 25 mg amikasinin subkonjonktival yolla uygulamasını takiben oluşan ön kamara sıvısı düzeyleri daha geniş bir aralığa yayılmış olup ortalama değer 9.32 ug/ml'dir. 250 mg/ml amikasin emdirilmiş kontakt lense elde edilen ortalama ön kamara sıvısı düzeyi ise 9.68 ug/ml'dir (Tablo 2).

Topikal fortifiye yolla elde edilen amikasin ön kamara düzeyi subkonjonktival ve kontakt lense göre istatistik-

Tablo 1. Vankomisin ön kamara düzeyleri (mikrogram/ml)

Topikal Fortifiye 50 mg/ml	Subkonjonktival 25 mg	Kontakt lens 50 mg/ml
16.50	3.50	6.10
18.30	4.00	5.80
10.20	9.80	17.70
11.40	5.20	5.10
13.20	6.10	4.40
Ortalama±SD 13.92±3.41*	Ortalama±SD 5.72±2.50	Ortalama±SD 7.82±5.56

\*p<0.05

Tablo 2. Amikasin ön kamara düzeyleri (mikrogram/ml)

Topikal Fortifiye 250 mg/ml	Subkonjonktival 25 mg	Kontakt lens 250 mg/ml
11.91	7.13	8.76
13.69	12.06	8.29
14.26	6.01	9.80
15.60	10.57	7.65
11.75	10.85	13.92
Ortalama±SD 13.44±1.63*	Ortalama±SD 9.32±2.61	Ortalama±SD 9.68±2.50

\*p&lt;0.05

sel olarak anlamlı derecede yüksektir (p<0.05). 250 mg/ml amikasin emdirilmiş kontakt lens ile 25 mg subkonjonktival amikasin uygulamaları arasında anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir.

### Tartışma

Bakteriyel keratitin çoğu merkezdeki ilk tedavisi topikal fortifiye sefalosporin ve gentamisin veya tobramisin kombinasyonu ile gerçekleştirilmektedir (1-3). Gerek vankomisin gerekse amikasin bakteriyel kornea ülseri tedavisinde daha çok alternatif ilaçlar olarak görülmekte olup bu antibiyotiklerle olan klinik deneyim nisbeten daha azdır (4).

Vankomisin çoğu gram (+) bakteri için 0.5-3 u.g/ml konsantrasyonlarında bakterisidaldir (19). Vankomisinin metisiline dirençli olanlar dahil Staphylococcus aureus için minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değeri 0.8-1.6 ug/ml'dir (10). Bu çalışmada gerek topikal fortifiye yol, gerek subkonjonktival enjeksiyon, gerekse antibiyotik emdirilmiş kontakt lens yöntemleriyle ön kamara sıvısında elde edilen vankomisin düzeyleri çoğu gram (+) bakteri için belirtilen MIC düzeylerinin üzerindedir. Dolayısıyla her 3 yöntem de etkindir. Ancak topikal fortifiye uygulamayla diğer iki yöntemle göre daha yüksek antibiyotik düzeyi elde edildiği dikkati çekmektedir. Demircan ve arkadaşları da (11) vankomisini tavşanda topikal, subkonjonktival ve sistemik yollardan uyguladıklarında ön kamarada en yüksek vankomisin düzeyine topikal yolla ulaştıklarını bildirmiştir.

Topikal fortifiye uygulama etkili olmakla beraber sık uygulamayı ve etkin düzeye ulaşmak için belirli bir zaman dilimini gerektirmektedir (8). Yüksek su içerikli hidrofilik kontakt lensler gentamisin gibi pek çok topikal antibiyotiklerin oküler penetrasyonunu artırıp hem terapötik bantaj olarak hem de taşıyıcı sistem olarak yarar sağlarlar (6). Bu uygulama şekli uygulanan damla sayısını azaltarak hasta ve hekime kolaylıklar sağlayabilmektedir (8).

Subkonjonktival antibiyotik uygulaması kornea epiteli bariyerini atlayarak geçer, böylece korneal stromaya yüksek konsantrasyonlarda ilaç geçişi olur (5). Ancak deneysel çalışmalar subkonjonktival enjeksiyonların topikal uygulamaya üstünlüğünü göstermemiştir (1,2). Subkonjonktival enjeksiyonlar konjonktivada ilave bir enflamasyona, hemorajiye, hatta nekroza neden olabileceği gibi ağırlıdır ve kısa süre etkilidir (3,5). Bu sebep-

lerden dolayı subkonjonktival uygulamalar daha çok sık damla uygulanamayan çocuklar ve düşkün hastalarla, yoğun ülserasyon ve infiltrasyonun olduğu ve topikal tedaviye yeterli cevap alınmadığı olgularda önerilmektedir (2).

1.0 ug/ml konsantrasyonda amikasin çoğu gram (-) bakteri için ön kamarada bakterisidal olup, 3.5 ug/ml konsantrasyonu çoğu Staphylococcus aureus türünü ve pseudomonas türlerini inhibe eder (20). Çalışmamızda amikasin 250 mg/ml topikal ve kontakt lens yöntemleriyle uygulandığında ve 25 mg subkonjonktival verildiğinde MIC düzeyinin aşıldığı görülmüştür.

Barrera (21) insanlarda 30 mg subkonjonktival amikasin enjeksiyonu sonrası 24. dakikadan itibaren MIC düzeyleri üzerinde ön kamaraya geçiş saptamıştır. Tutkun (22) ve Topbaş (23) da amikasin ile yapmış oldukları çalışmalarda subkonjonktival amikasinin 25 ve 50 mg dozlarında uygulanmasıyla ön kamarada bakterisidal konsantrasyonların üzerinde değerler elde etmişlerdir. Ancak Eiferman (24) insanlarda 100 mg subkonjonktival amikasin enjeksiyonu ile ön kamarada 0 ile 4.7 ug/ml arasında değişen düzeyler elde ettiğini, topikal ve intravenöz yollarla ise amikasinin bakterisidal konsantrasyonlarda göz içine geçemediğini bildirmiştir. Yazar bu sonuçları amikasinin korneadan yetersiz penetrasyonu ve iris pigmentine sıkı bağlanmasıyla açıklamıştır.

Bakteriyel keratitin tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin korneadan penetrasyonu yeterli olmalıdır. Topikal uygulanan ilaçların göz içine penetrasyonu ilacın kimyasal özelliğine, kornea epitelinin durumuna, oküler enflamasyonun şiddetine, ilacın konsantrasyon ve dozuna bağlıdır (4,6). Kornea epiteli topikal ilaçlar için temel bariyer olup lipidlerden zengindir. Lipofilik ilaçlar epitel tarafından absorbe edilme ve depolanma eğilimindedir. Epiteli geçebilen bir ilaç stromadan ön kamaraya nisbeten daha az engele uğrayarak yayılımı olur (4).

Bu çalışmada lipofilik özelliği az olan amikasinin kornea epiteli bariyerini 100 mg/ml konsantrasyonda geçemediği, 250 mg/ml gibi yüksek konsantrasyonlarda ise bu bariyeri aşabildiği görülmüştür. Ancak, çalışmamızdaki gözlerde enflamasyon ve epitel hasarı olmadığından 100 mg/ml konsantrasyonda topikal amikasin tedavisinin etkisiz olduğu şeklinde bir sonuç çıkarılamaz. Muhtemelen epitel hasarı olan olgularda amikasinin göz içine penetrasyonu daha yüksek olacaktır. Nitekim Ovalı ve arkadaşları (25) yine bir aminoglikozid olan tobramisin epitelde hasar olduğunda, intakt epitele oranla anlamlı derecede yüksek oranda ön kamaraya geçebildiğini tesbit etmiştir.

Sonuç olarak tavşanlarda vankomisin 50 mg/ml dozda topikal fortifiye şekilde, 25 mg subkonjonktival yolla ve 50 mg/ml vankomisin içinde bekletilmiş yumuşak kontakt lens ile ön kamaraya çoğu gram (+) bakteriyi inhibe edecek düzeyde geçmektedir. Bu yöntemler içinde en yüksek ön kamara sıvısı düzeyi topikal fortifiye yolla elde edilmiştir. Amikasin ise tavşanlarda 100 mg/ml fortifiye dozda gerek topikal gerekse kontakt lens yöntemiyle intakt korneadan ön kamaraya geçmemektedir. 25 mg

amikasin subkonjonktival uygulandığında çoğu gram (-) bakteri için inhibitor konsantrasyonun üzerinde ön kamara tesbit edilmektedir. Ancak 250 mg/ml gibi yüksek konsantrasyonlarda amikasinin topikal ve kontakt lens yöntemleriyle ön kamara sıvısına anlamlı düzeylerde geçişi amikasinin korneal penetrasyonunun zayıf ve doz bağımlı olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçların insanlarda ve epitel hasarı halinde geçerliliğinin araştırılması için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

### Kaynaklar

- Hyndiuk RA, Skorich DN, Burd EM. Bacterial keratitis. In: Tabbara KR Hyndiuk RA, eds. Infections of the eye. Boston: Little Brown and Company, 1986:303-30.
- Önder F, Batioğlu F, Gündüz K, Günalp I. Bakteriyel, viral, fungal keratitler ve akantamoeba keratiti. MN Oftalmoloji 1994; 1:342-54.
- Demireller T, Gürsel E. Bakteriyel keratitlerde topikal fortifiye antibiyotik ve kortikosteroid kullanımı. In: Günalp i, Hasanreisioğlu B, Duman S, Turaçlı E, ve ark, eds. Türk Oftalmoloji Derneği XXIV. Ulusal Kongre Bülteni. Ankara: Yıldırım Ofset, 1990:491-3.
- Glaser DB, Hyndiuk RA. Antibacterial agents. In: Tabbara KF, Hyndiuk RA, eds. Infections of the eye. Boston: Little Brown and Co, 1986:211-38.
- Barza M, Dof B, Lynch E. Ocular penetration of ceftriaxone, ceftazidime and vancomycin after subconjunctival infection in humans. Arch Ophthalmol 1993; 111:492-4.
- Tutkun İT, Akova AY, Közer BL, Manav GG, Eroğlu L. Topikal Gentamisin Tedavisinde Kontakt Lens Uygulaması. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1990; 20:421-3.
- Busin M, Spitznas M. Sustained gentamicin release by pre-soaked medicated bandage contact lenses. Ophthalmology 1988; 95:796-8.
- Başmak H, Gözpinar Ö, Yıldırım N, Topbaş S, Yurdakul S. Topikal fortifiye damla, subkonjonktival enjeksiyon ve antibiyotik emdirilmiş yumuşak kontakt lens ile uygulanan tobramisin tıvşan kornea, humör aköz ve vitreus değerleri. In: XXV. Türk Oftalmoloji Derneği Ulusal Kongre Bülteni, Cilt 3, İstanbul, 1991:203-7.
- Matoba AY, Mc Culley JP. The effect of therapeutic soft contact lenses on antibiotic delivery to the cornea. Ophthalmology 1985; 92:97-9.
- Sande MA, Mandell G. Antimicrobial agents. Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin and miscellaneous antibacterial agents. In: Gilman AG, Rail TW, Taylor P, eds. Goodman and Gilman's-The Pharmacological basis of therapeutics. Pergamon Press Inc, 1990:1117-45.
- Demircan AN, ErsözTR, Hacıyakupoğlu G, Varinli i, Erken E. Kollajen shieldle, topikal, subkonjonktival ve sistemik yollar-dan uygulanan vankomisin tıvşanlarda göz içine penet-rasyonu. XXV. Ulusal Kongre Bülteni, İstanbul, 1991; 2:396-400.
- Huerva V, Sinues B, del Buey MA, Cristobal JA, Minguez E, lanuza J, Palomar A. Levels of vancomycin in aqueous humor after topical eye drops administration. J Ocul Pharmacol 1993; 9:167-70.
- Eiferman Ra, O'Neill KP, Morrison NA. Methicillin resistant staphylococcus aureus corneal ulcers. Ann Ophthalmol 1991; 23:414-5.
- MaderTH, Maher KL, Stulting RD. Gentamicin resistance in staphylococcal corneal ulcers. Cornea 1984; 3:21-6.
- Hansen KD, Meyer RF. Amikacin treatment of pseudomonas caused corneal ulcer. Arch Ophthalmol 1980; 98:1991-2.
- Helm CJ, Holland GN, Lin R, Berlin OG, Bruckner DA. Comparison of topical antibiotics for treating mycobacterium fortuitum keratitis in an animal model. Am J Ophthalmol 1993; 116:700-7.
- Sande MA, Mandell G. Antimicrobial agents. The aminogly-cosides. In: Gilman AG, Rail TW, Taylor P, eds. Goodman and Gilman's-The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press Inc, 1990:1098-116.
- Jawetz E. Drugs with specialised indications and urinary an-tiseptics. In: Katzung BG, ed. Basic and Clinical Pharmacology, 6th ed. London: Prentice-Hall International Inc, 1995:738-46.
- Wingfield DL, Mc Dougal RL, Roy FH, Hanna C. Ocular pen-etration of amikacin following intramuscular injection. Arch Ophthalmol 1983; 101:117-20.
- Barrera V, Sinues B, Martinez P, Buatas A, Pinero A. Penetration de l'amikacine dans la chambre anterieure de l'oeil humain. J Fr Ophthalmol 1984; 7:539-43.
- Tutkun İT, KözerBilgin L, Manav G, Akarçay K, Eroğlu L, Esin Y. Intramuskuler ve subkonjonktival uygulamadan sonra humör aköz ve serum amikasin konsantrasyonu. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1991; 11:494-7.
- Topbaş S, Çolak H, Yıldırım N, Yurdakul S. Subkonjonktival ve intravenöz uygulamadan sonra amikacin'in aköz humora geçişi. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1987; 17:453-7.
- Eiferman RA, Stagner JI. Intraocular penetration of amikacin. Iris binding and bioavailability. Arch Ophthalmol 1982; 100:1817-9.
- Ovalı T, Hatipoğlu i, Izgi B, Gücükoğlu A. Tavşanlarda tob-ramisinin topikal, subkonjonktival ve intramuskuler uygula-mayı takiben ön kamara sıvısındaki düzeyleri. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1992; 22:557-60.