

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL PSEUDOMONAS AERUGINOSA ENDOFTALMİSİ  
TEDAVİSİNDE İNTRAVİTREAL SEFEPİM ve SEFTAZİDİM  
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. NURETTİN DENİZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. ORHAN AYDEMİR**

**ELAZIĞ 2008**



## TEŞEKKÜR

Tez danıőman hocam Yrd. Doç Dr. Orhan Aydemir'e ve uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteğini esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ülkü Çeliker, Doç. Dr. Tamer Demir ve Yrd. Doç Dr. Burak Turgut'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması aşamasında patolojik parametrelerin çalışılmasında ve değerlendirilmesinde emeği geçen Doç. Dr. Nusret Akpolat'a, mikrobiyolojik parametrelerin çalışılmasında ve değerlendirilmesinde emeği geçen Doç. Dr. Ahmet Kizirgil'e ve istatistiksel olarak çalışmasını yapan Doç. Dr. Mehmet Özden'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma ve göz kliniği personeline teşekkür ederim.

Beni yetiőtiren ve doğumumdan bu güne kadar hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, üzerimdeki emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim babama ve anneme sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı bildirmek isterim.

Uzmanlık eğitimim sırasında hayatımı birleőtirdiğim ve hep yanımda olan eşime ve kızıma da ayrıca teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>1. ÖZET</b>	1
<b>2. ABSTRACT</b>	3
<b>3. GİRİŞ</b>	5
3.1. Endoftalmi Sıklığı	6
3.2. Oküler Mikrobiyoloji	7
3.3. Postoperatif Endoftalmi	8
3.3.1. Pseudomonas aeruginosa	9
3.4. Endoftalmi Gelişimini Kolaylaştıran Risk Faktörleri	12
3.5. Endoftalmiyi Engellemek İçin Alınacak Önlemler	12
3.5.1. Ameliyathane İle İlgili Önlemler	12
3.5.2. Ameliyat Öncesi Önlemler	13
3.5.3. Ameliyat Sırasındaki Önlemler	13
3.5.4. Ameliyat Sonrası Önlemler	14
3.6. Endoftalmi Profilaksisinde Antibiyotik Kullanımı	15
3.6.1. Preoperatif Topikal Antibiyotik Kullanımı	15
3.6.2. Postoperatif Subkonjonktival Antibiyotik Enjeksiyonu	15
3.6.3. Antibiyotik İçeren İnfüzyon Solüsyonlarının Kullanımı	16
3.6.4. Ön Kameraya Ameliyat Sonunda Antibiyotik Verilmesi	17
3.7. Endoftalmide Klinik Bulgular	17
3.8. Endoftalmide Ayırıcı Tanı	19
3.9. Endoftalmide Tanı	19
3.10. Endoftalmide Tedavi	21
3.10.1. Konvansiyonel Tedavi Yöntemleri	22

3.10.2. Vitrektomi	24
3.10.3. İntravitreal Tedavi	25
3.10.3.1. Sefalosporin Antibiyotikler	27
3.10.3.2. Sefalosporinlerin Etki Mekanizmaları	29
3.10.3.3. Sefalosporinlere Direnç Gelişimi	29
3.10.3.4. Seftazidim	30
3.10.3.5. Sefepim	31
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>34</b>
4.1. Anestezi Tekniği	34
4.2. Gruplar	34
4.3. Cerrahi Teknik	35
4.4. Klinik Değerlendirme	36
4.5. Histopatolojik Değerlendirme	37
4.6. Mikrobiyolojik Değerlendirme	38
4.7. İstatistiksel Analiz	39
<b>5. BULGULAR</b>	<b>40</b>
5.1. Klinik Bulgular	40
5.2. Bakteriyel Kültür Sonuçları	45
5.3. Histopatolojik Bulgular	47
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>52</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>62</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>83</b>

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1:</b> Klinik derecelendirme skalası	37
<b>Tablo 2:</b> Histopatolojik derecelendirme skalası	38
<b>Tablo 3:</b> Gruplardaki 1. gün klinik bulgular ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.	42
<b>Tablo 4:</b> Gruplardaki 3. gün klinik bulgular ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.	43
<b>Tablo5:</b> Gruplardaki 6. gün klinik bulgular ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.	45
<b>Tablo 6:</b> Grupların kültür sonuçlarına göre CFU/ml olarak ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.	46
<b>Tablo-7.</b> Gruplardaki histopatolojik bulgular ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.	48

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1:</b> Grup 1’de rastgele seçilen bir denekteki klinik görünüm.	40
<b>Şekil 2:</b> Grup 2’de rastgele seçilen bir denekteki klinik görünüm.	40
<b>Şekil 3:</b> Grup 3’te rastgele seçilen bir denekteki klinik görünüm.	41
<b>Şekil 4:</b> Grup 4’te rastgele seçilen bir denekteki klinik görünüm.	41
<b>Şekil 5:</b> Grup 5’te rastgele seçilen bir denekteki klinik görünüm.	41
<b>Şekil 6:</b> Gruplardaki 1. gün klinik bulguların karşılaştırılması	42
<b>Şekil 7:</b> Gruplardaki 3. gün klinik bulguların karşılaştırılması	44
<b>Şekil 8:</b> Gruplardaki 6. gün klinik bulguların karşılaştırılması	45
<b>Şekil 9:</b> Gruplardaki mikroorganizma düzeyinin karşılaştırılması	47
<b>Şekil 10:</b> Gruplardaki histopatolojik bulguların karşılaştırılması	48
<b>Şekil 11:</b> Grup 1’e ait histopatolojik değişikliklerin görünümü	49
<b>Şekil 12:</b> Grup 2’ye ait histopatolojik değişikliklerin görünümü	49
<b>Şekil 13:</b> Grup 3’e ait histopatolojik değişikliklerin görünümü	50
<b>Şekil 14:</b> Grup 4’e ait histopatolojik değişikliklerin görünümü	50
<b>Şekil 15:</b> Grup 5’e ait histopatolojik değişikliklerin görünümü	51
<b>Şekil 16:</b> Grup 6’ya ait normal histolojik görünüm	51

## KISALTMALAR LİSTESİ

BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
CFU:	Colony Forming Units
ERG:	Elektroretinogram
EVS:	Endophthalmitis Vitrectomy Study
FÜDAM:	Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi
GİB:	Göz İçi Basıncı
GİL:	Göz İçi Lens
H&E:	Hemotoksilen Eosin
İVTA:	İntravitreal Triamsinolon Asetonid
Kg:	Kilogram
Mg:	Miligram
MİK:	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
ml:	Mililitre
MRSA:	Metisiline Dirençli Stafilokokkus Aureus
PBP:	Penisilin Bağlayan Protein
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPV:	Pars Plana Vitrektomi
SD:	Standart Deviasyon
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences



## 1. ÖZET

Bu çalışmada deneysel *Pseudomonas aeruginosa* endoftalmisi tedavisinde, etkinliği kanıtlanmış olan seftazidim ile farklı dozlardaki sefepimin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmada toplam 36 adet tavşan kullanıldı. Denekler herbiri 6 tavşandan oluşan 6 gruba ayrıldı. Grup 1 (Sham grubu), *P. aeruginosa* ile endoftalmi oluşturulduktan sonra herhangi bir tedavi uygulanmadı. Grup 2,3 ve 4'te endoftalmi oluşturulduktan 24 saat sonra sırasıyla 0.5, 1.0 ve 2.0 mg/0.1 ml sefepim intravitreal enjekte edildi. Grup 5'te ise tedavide intravitreal 1.0 mg/0.1 ml seftazidim enjeksiyonu yapıldı. Grup 6'da (Kontrol/nonenfekte grup), tavşanların gözlerine sadece 0.1 ml salin solusyonu enjekte edildi. Denekler 1, 3 ve 6. günlerde klinik olarak değerlendirildi. Klinik gözlemin sonunda tüm gözlerden 0.1 ml vitreus örneği aspire edilip kültüre yollandı. Daha sonra gözler enükle edilerek histopatolojik inceleme yapıldı.

Klinik değerlendirilmede tedavinin 3. gününde grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, diğer tedavi gruplarıyla grup 1 arasında ise anlamlı bir fark olduğu izlendi. Tedavi alan gruplar arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmedi. Tedavinin 6. gününde ise grup 1 ile tedavi alan gruplar arasında anlamlı fark varken, tedavi alan gruplar arasında yine anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Mikrobiyolojik olarak yapılan ekimlerde üreyen bakterilerin koloni yoğunluğu açısından tedavi alan gruplar arasında anlamlı bir fark yokken, grup 1 ile tedavi alan gruplar karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptandı.

Histopatolojik olarak bakıldığında grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, diğer tedavi gruplarıyla grup 1 arasında ise anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi.

Çalışma sonuçlarımız, sefepimin sadece 1 ve 2 mg/0.1 ml intravitreal dozlarının P. aeruginosa endoftalmisinin tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olduğunu gösterdi.

**Anahtar Kelimeler:** Sefepim, Seftazidim, Pseudomonas aeruginosa, Endoftalmi

## **2. ABSTRACT**

### **A COMPARISON EFFICIENCY OF INTRAVITREAL CEFEPIME AND CEFTAZIDIME IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL PSEUDOMONAS AERUGINOSA ENDOPHTHALMITIS**

The aim of this study was to compare the effects of the different dosages of cefepime with the ceftazidime that was known effective in the experimental *Pseudomonas aeruginosa* endophthalmitis.

The study was carried out with the 36 rabbits. Subjects were divided in to 6 groups each consisted of 6 rabbits. In group 1 (Sham group), treatment was not given following the endophthalmitis composed by the *Pseudomonas aeruginosa*. In group 2,3 and 4, 0.5, 1.0 and 2.0 mg/0.1ml of cefepime were intravitreal injected respectively after the 24 hours endophthalmitis were occurred. Besides that 1.0 mg/0.1 ml ceftazidime was used intravitreal as a treatment in group 5. In group 6 (Control/not infected group) only 0.1 ml saline solution was injected to the eyes. Subjects were assessed clinical after 1,3 and 6 days. At the end of the clinical assessment 0,1 ml samples of vitreus were aspirated and placed in cultures. Later eyes of the subjects were enucleated and examined by histopathologically.

While the clinical difference between the group 1 and group 2 was not significant, the clinical differences between the group 1 and other groups were significant in the third day of the treatment. There were not significant clinical differences between the treatment groups. Nevertheless, while there were significant differences between the group 1 and treatment groups, the differences between the treatment groups were not significant in the sixth day of the treatment.

When the colony densities of bacterium in cultures were considered there were no significant differences between the treatment groups while there were significant differences between the group 1 and the treatment groups.

When the specimens were examined histopathological there was no significant difference between the group 1 and group 2 but the differences between the group 1 and other treatment groups were significant.

The results of this study showed that only the dosages of 1 and 2 mg/0.1ml of cefepime injected intravitreal were effective as a treatment modality in endophthalmitis composed by *Pseudomonas aeruginosa*.

**Key words:** Cefepime, Cefazidime, *Pseudomonas aeruginosa*, Endophthalmitis

### 3.GİRİŞ

Endoftalmi; göz içi dokuların mikroorganizmalar tarafından invazyonu sonucu ortaya çıkan klinik tablodur (1) . Bu enflamasyonun sklera, tenon kapsülü ve orbita yumuşak dokularına ulaşmasına panoftalmi denir (2).

Etyolojik özelliklerine göre septik ve aseptik endoftalmi, organizmanın ulaşma yoluna göre endojen veya ekzojen kaynaklı olarak sınıflandırılabilir. Septik endoftalmiler aerobik, anaerobik, fungal olarak ayrılmaktadır (2).

Nonenfeksiyöz veya aseptik endoftalmi, katarakt ameliyatlarından sonra göz içinde kalan lens materyaline karşı gelişen bir reaksiyondur (2).

Ekzojen endoftalmi, globun dış duvar bütünlüğünün cerrahi girişimler veya travma sonrası bozulmasıyla ortaya çıkar. Keratit veya sklerit olan gözlerde mikroorganizmaların göz içine yayılımı ile de ekzojen endoftalmiler gelişebilir. İntakt kornea ve sklera yoluyla da ekzojen endoftalmi olabilir, ancak son derece nadirdir (3-6). Ekzojen endoftalmiler: 1-Akut postoperatif 2-Geç başlayan postoperatif 3-Travmayla ilişkili 4-Bleble ilişkili 5-Göz dışı enfeksiyonların göz içine yayılımı şeklinde sınıflandırılabilir (2).

Vücudun herhangi bir yerinde başlamış olan enfeksiyondan mikroorganizmaların göze erişmesi ise son derece nadir olarak görülen endojen endoftalmilere neden olur. Endojen endoftalmiler sıklıkla, diş ve genitoüriner operasyonlarını takiben ve bakteriyel endokarditte septik emboliler, meningokoksik menenjitte ve orbital apselerde komşuluk yoluyla göze ulaşırlar (7,8).

Endoftalmi göz içi cerrahinin, cerrahi dışı travmanın veya sistemik enfeksiyonun önemli bir komplikasyonudur. Göz cerrahisindeki ilerlemelere rağmen enfeksiyöz endoftalmi şiddetli görme kaybıyla sonuçlanan en önemli cerrahi komplikasyonlardan biridir (9). Endoftalmi oluşmaması için öncelikle

profilaksiye dikkat edilmeli, endoftalmi oluştuktan sonra da acilen teşhis ve tedavi edimelidir (10).

### **3.1. Endoftalmi Sıklığı**

Endoftalmi sıklığı, coğrafik yerleşime, aseptik teknolojiye, ameliyat öncesi, esnasında ve sonrasında kullanılan profleksiyeye bağlı olarak değişiklik gösterir (11). Yapılan büyük seri raporlarında endoftalmilerin % 62'si göz içi ameliyatlarından, % 20'si penetran göz travmalarından, %10'u istemli veya istemsiz gelişen filtrasyon blebinden ve %8'i metastatik bir enfeksiyondan sonra gelişir (12).

Cerrahi girişim sonrası oluşan endoftalmilerin 3/4' ünü ise katarakt ekstraksiyonu oluşturmaktadır (13). Bu yüzyılın başında asepsi ve antisepsi öncesi devrede, katarakt ameliyatı sonrası endoftalmi sıklığı % 10 dolaylarında seyretmekteydi (14). Günümüzde ise bu oran yaklaşık % 0.082'e kadar düşmüştür (15). Göz içi cerrahi girişimlerden pars plana vitrektomiden sonra endoftalmi oranı % 0.03-0.07, penetran keratoplastide % 0.08-0.77, filtran glokom cerrahisinde % 0.16-0.2 ve şaşılık cerrahisinden sonra ise % 0.03 dolayında bulunmuştur (15-19). İntravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu sonrasında da literatürde endoftalmi vakaları görülmüştür. Mosfeghi ve arkadaşları (20) 922 İVTA enjeksiyonu sonrasında 8 olguda enfeksiyöz endoftalmi ile karşılaşmışlar ve insidansını % 0.087 olarak saptamışlardır.

Travma sonrası karşımıza çıkan en ciddi komplikasyonlardan biri olan endoftalmi yaklaşık olarak % 2.4-7.4 oranında görülmektedir. Glob içi yabancı cisimlerin olduğu travmalarda ise bu oran % 4.7-13.3' e çıkmaktadır (21-24). Yaralanmanın büyük olması, yara ağzının düzensiz olması, yara ağzına iris, korpus

siliyare veya vitreus gibi göz içi dokuların sıkışmış olması endoftalmi gelişme olasılığını artırıcı faktörlerdir (25).

### **3.2. Oküler Mikrobiyoloji**

Endoftalmide major enfeksiyon kaynağı, hastanın kendi kapak ve konjonktivasında bulunan floradaki mikroorganizmalardır (26). Konjonktival flora doğumdan itibaren oluşmaya başlar ve yaş, çevre, iklim, kişinin immün sistemi ve hijyenik koşullara göre değişiklik göstermektedir (27). Bu floradaki bakteriler, cilt ve solunum yollarındaki bakteriler ile benzerlik göstermektedir. Normal konjonktiva florasını büyük oranda *Stafilokokkus aureus*, *Stafilokokkus epidermidis*, *Difteroidler*, *Streptokok türleri* ve *Hemofiluslar* oluşturmakla birlikte daha az oranda anaerob türleri ve mantarlar da görülmektedir. Anaeroblar içerisinde ise en fazla *Propionibakterium aknes*'in izole edildiği bildirilmektedir (28). Geri kalanı ise *Peptokok*, *Peptostreptokok*, *Bakteroides*, *Aktinomices*, *Eubakteriyum* ve *Klostridiyumlar*'dır (29,30).

Doğumdan itibaren oluşmaya başlayan konjonktival floranın koruyucu olduğu bilinmektedir. Konjonktiva ve kapak florasında bulunan mikroorganizmalar daha patojen suşların kolonizasyonunu önlerler (27,31). Konjonktival flora içerdiği antibakteriyel hücresel (T lenfositleri, Langerhans hücreleri, granülosit, makrofajlar) ve hümmöral (B lenfositleri, kompleman, laktoferrin, betalizin, serüloplazmin ve lizozim) savunma faktörleri sayesinde patojen bakterilerin yerleşimini engelleyerek gözün normal yapısını korur (32). Patojenitesi yüksek bakteri türlerinin florada geçici olarak bulunup, kolonizasyon yapmadıkları ancak ciddi enfeksiyon kaynağı olabilecekleri bildirilmiştir. Konjonktival florada bulunan mikroorganizmalar göze yapılan cerrahi girişimler, vücut direncinin kırılması, kötü

beslenme gibi durumlarda patojen hale geçerek enfeksiyon kaynağı olabilirler (27,31,33,34).

Watanabe ve arkadaşları (35), konjonktival enfeksiyon belirtisi olmayan 125 hastanın 109'unda (%87.2) pozitif bakteriyel üreme göstermiştir. Hara ve arkadaşları (36), katarakt cerrahisi öncesi incelenen 488 hastanın 179'unda (%36.7) bakteriyel üreme saptamışlardır. Yine yapılan bir çalışmada peroperatuvar konjonktival kültür yapılan 174 hastanın 163'ünde (%93.6) pozitif bakteriyel üreme saptanmıştır. Farklı çalışmalarda sonuçların farklı olmasının sebebi, yaş ortalamalarının farklı olması, farklı toplumlarda, ortam mikroorganizma yoğunluğu insan cilt ve konjonktiva florasına etki etmekte, kültür pozitiflik oranını artırmaktadır (37).

### **3.3. Postoperatif Endoftalmi**

Postoperatif bakteriyel endoftalmi tipik olarak ameliyattan sonraki ilk hafta, çoğunlukla da ilk 24-48 saat içerisinde başlayıp hızla ilerler (38,39).

Postoperatif enfeksiyonlar, ortaya çıkış sürelerine göre dört gruba ayrılabilirler (38).

- Akut formunda endoftalmi tablosu ilk 24 saat içinde,
- Erken subakut formunda 2-5. günler arasında,
- Geç subakut formunda 6-17. günler arasında,
- Kronik formunda 18-60. günler arasında gelişir.

Katarakt cerrahisi sonrası gelişen olguların çoğu, erken ve geç subakut döneme girmektedir (38). Postoperatif katarakt hastasında enfeksiyöz endoftalmi ve nonenfeksiyöz inflamatuvar reaksiyonlar birarada olabilir (12).



Göz içi kontaminasyon; katarakt eksraksiyonu ve göz içi lens implantasyonu sırasında konjonktival keseden göz içine doğru akım olması, kullanılan cerrahi aletlerin veya göz içi lensinin göz yüzeyine ya da ameliyathane havasına temasından dolayı oluşabilir (40,41). Çalışmalarda göz içi operasyonlarda ameliyat öncesinde değişik yöntemlerle yapılan temizliğe rağmen göz içi kontaminasyonu olabileceği gösterilmiştir (42-44). Yaylalı ve arkadaşları (42) %28.1, Oğuz ve arkadaşları (43) %8.4'e kadar bir ön kamera kontaminasyonu bildirmişlerdir.

Postoperatif endoftalmilerde etkenin saptanması olguların en fazla %80' inde sağlanabilir. Hastaların yaklaşık %94' ünde Gram-pozitif bakterilerin patojen olduğu saptanmıştır. Gram-pozitif bakterilerin %70'ini koagülaz-negatif stafilokok, %10' unu Stafilokokkus aureus, %9'unu Streptokoklar, %2.2'sini Enterokoklar, %0.6'sını Basillus suşları ve %0.6'sını Propionibakterium suşları oluşturmaktadır. Gram-negatiflerin ise olguların %6'sında patojen oldukları tespit edilmiştir. Gram-negatiflerin %1.9'nu Proteus mirabilis, %0.9' unu Pseudomonas aeruginosa ve %3.1' ini ise diğer Gram-negatif bakteriler oluşturmaktadır(44). Postoperatif mantar endoftalmisi çok nadir olup, daha çok intraoküler yıkama solusyonlarından kaynaklanmaktadır. Postoperatif mantar endoftalmilerinde en sık görülen etken Candida grubudur. Bunun yanında Coccidioides, Cryptococcus, Fusarium, Sporichum, Aspergillus grupları da görülebilir (45).

### **3.3.1.Pseudomonas aeruginosa:**

Pseudomonas aeruginosa doğada su, toprak, bitki, hayvan ve insanlarda sıklıkla bulunan çok yönlü Gram-negatif bir basildir. Kuruluğa duyarlı olmasına rağmen, uygun ısıdaki sularda aylarca canlı kalabilmesi, pek çok organik maddeyi metabolize edebilmesi ve hastanelerde yaygın kullanılanlar dahil olmak üzere bir çok antibiyotik ve dezenfektan maddeye karşı dirençli oluşu ile önemli bir hastane

enfeksiyonu etkenidir (46). Pseudomonas'ın kolonize olması, bu bakterinin solunum aletleri, antiseptik çözeltiler, sabunlar, banyo küvetleri, sebzeler, çiçekler, fizyoterapi, hidroterapi, sıcak su banyoları ve yüzme havuzlarında hem hastane hem de hastane dışındaki ortamlarda enfeksiyon odağı olabilmesine yol açmaktadır(47). Pseudomonas, oftalmik solüsyonları en sık kontamine eden ajandır. Özellikle aynı hastanede, aynı ameliyat gününde kısa süre içinde birkaç postoperatif endoftalmi meydana geldiğinde etken büyük ihtimalle Pseudomonas'tır ve kaynağı ise ameliyat esnasında veya hazırlığı sırasında kullanılan solüsyonlardır (48).

Konağın epitel bariyeri, hümöral ve hücrel bağışıklık gibi savunma mekanizmaları bakterinin kolonizasyonuna engel olduğundan sağlıklı kişilerde Pseudomonas enfeksiyonlarına çok sık rastlanmaz. Ancak epitel bariyerinin yara, yanık, cerrahi girişim, intravenöz ya da üriner katater kullanımı gibi girişimler sonucu hasara uğraması veya hastanın nötropenili, kistik fibrozlu, uzun süreli antibiyotik kullanımına maruz kalmış ve immün sisteminin baskılanmış olması fırsatçı bir patojen olan Pseudomonas'ın kolonize olmasına neden olur. Enfeksiyonun başlayabilmesi için Pseudomonas'ın mukoza yüzeyine yapışması gerekmektedir. Bakteri, yüzeyinde bulunan pili veya lipopolisakkaridin oligosakkarit yapıdaki yan dalı aracılığıyla epitel hücrelerinde ilgi duyduğu reseptörlere bağlanabilmekte ve koşullar uygun olduğunda da kolonize olabilmektedir. Bakteri bundan sonra ferrisiderofor, pigment, lipopolisakkarit, fosfolipaz C, alkalın proteaz, elastaz, ekzotoksin A, ekzotoksin S, lökosidin ve mukoid ekzopolisakkarit (aljinat) gibi sahip olduğu virülans faktörlerin yardımıyla yerleştiği bölgeye göre farklı tipte enfeksiyon oluşturabilmektedir (49). Bakterinin ürettiği aljinat kistik fibrozlu hastaların akciğerlerinde mukoid kolonilerin oluşumundan ve tedavisi zor kronik enfeksiyonların ortaya çıkmasından

sorumludur. Pek çok suş tarafından üretilen ekzotoksin A kornea, yanık, yara ve akciğer enfeksiyonlarında önemli bir virülans faktörü iken, ekzotoksin S ile birlikte akciğer enfeksiyonlarının ağırlaşmasına ve mortalite oranının artmasına neden olmaktadır. Glikolipit ve fosfolipaz C kistik fibrozlu hastaların solunum yollarının bakteri ile kolonizasyonunda, alkalın proteaz daha çok korneaya ait enfeksiyonlarda ve elastaz ise akciğer enfeksiyonlarında rol oynayan önemli virülans faktörüdür (49,50).

Pseudomonas Gram-negatif endoftalmilerin en sık nedenlerinden biridir. Pseudomonas endoftalmisi penetran travma, intraoküler cerrahi, korneal ülser perforasyonu yada primer bir enfeksiyon odağından hematojen yayılma sonucu oluşabilir. Genellikle fulminan seyirli olup günler içinde kalıcı görme azlığına neden olabilmektedir. Pseudomonas endoftalmisinde erken ve agresif parenteral, subkonjonktival ve intravitreal etkili tedaviyle bazen görme korunabilmektedir (51,52). Bununla birlikte enfeksiyonun tek bir ilaçla tedavi edildiğinde yüksek oranda başarısızlıkla sonuçlandığı gösterildiğinden, kombine tedavi tavsiye edilmektedir (53,54).

Pseudomonas göz içine yerleştğinde hızlı bir şekilde çoğalmakta ve ürettiği hücre dışı enzimler aracılığıyla, ilerleyici yıkım sonucu göz kaybına neden olmaktadır (55,56).

Pseudomonas aeruginosa ayrıca kontakt lens kullanımına bağlı korneal ülserasyon ve keratit, sıcak su banyolarına bağlı follikülit ve yüzme havuzlarına bağlı eksternal otit gibi enfeksiyonlara da neden olabilmektedir (46,47).

### **3.4. Endoftalmi Gelişimini Kolaylaştıran Risk Faktörleri**

Endoftalmi gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri üç gruba ayrılabilir:

1- Preoperatif risk faktörleri: Kronik bakteriyel blefarit, aktif konjonktivit, lakrimal drenaj sistem obstrüksiyonları veya infeksiyonları ve kontamine olmuş göz damlalarıdır (10).

2- Cerrahi risk faktörleri: Cerrahi komplikasyonlar (arka kapsül rüptürü, vitreus kaybı), vitreusun yara dudakları arasında kalması, uzamış ameliyat süresi, kontamine irrigasyon solüsyonları, yara yeri anormallikleridir (10,28).

3- Sistemik risk faktörleri: Diabet, immün yetmezlik, alkol ve damar yoluyla uyuşturucu kullanımıdır (57).

### **3.5. Endoftalmiyi Engellemek İçin Alınacak Önlemler**

Hastanın kendi florası infeksiyonun sık nedenlerinden biri olup endoftalmiyi önlemek için hasta dikkatlice hazırlanmalı, ameliyat odasındaki patojenler en aza indirilmeli, hastanın patojenlere direnci artırılmalıdır. Tedavideki gelişmelere rağmen endoftalmili hastaların çoğunda ciddi görme kaybı gelişir. Asepsi ve antisepsi, infeksiyonların engellenmesi için temel kuraldır (58-60). Bu nedenle alınacak önlemler büyük önem taşır.

#### **3.5.1. Ameliyathane İle İlgili Önlemler**

- Ameliyathane havası standart koşullarda ve havalandırma filtresi ( $> 3\mu\text{m}$  partiküller için) olmalıdır. Ameliyathane havasındaki mikroorganizma miktarı kantitatif olarak belirli aralıklarla (1 hafta-3 ay) ölçülmelidir. Bu değer sıfıra yakın olmalıdır.

- Ameliyattan en az 1 saat önce özellikle hasta yatağına yakın kısımlar deterjan emdirilmiş tek kullanımlık bezlerle temizlenmelidir.
- Ameliyatların bitiminde, kullanılan maddeler uygun şekilde atılmalı, mobil ekipmanlar yıkanmalı ve dezenfekte edilmelidir.
- Ameliyathanenin yüzey temizlikleri düzenli olarak yapılmalıdır.
- Ameliyathanede ultraviyole lambası bulunmalı ve ameliyattan önce mutlaka çalıştırılmış olmalıdır.
- Ameliyathanede gereğinden fazla kişi bulunmamalıdır (60).

### **3.5.2. Ameliyat Öncesi Önlemler**

- Hastalar lokalize risk faktörleri açısından (blefarit, konjonktivit gibi) değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme hastanın ilk ameliyat hazırlığında yapılmalı ve ameliyata alınmadan önce mutlaka tekrarlanmalıdır.
- Göz kapağı ve lakrimal sistemin infeksiyon ve anomalileri cerrahi öncesinde tedavi edilmelidir.
- Sistemik infeksiyonların tedavisi cerrahi öncesinde yapılmalıdır.
- Cerrahiden 24 saat öncesinde topikal antibiyotik tedavisi (kesin görüş birliği yoktur) uygulanabilir.
- Hastanın sistemik risk faktörleri açısından (Diabetes mellitus, immünosupresif ilaç kullanımı, böbrek ve kemik iliği transplantasyonu) değerlendirilmesi gerekir. Gerekli durumlarda özellikle bu hastalarda lokalize ve/veya sistemik antibiyotik profilaksisi planlanmalıdır (59).

### **3.5.3. Ameliyat Sırasındaki Önlemler**

- Her ameliyat öncesinde başlık ve maskeler değiştirilmelidir.

- Ameliyat ekibi, asepsi kurallarına göre temizliğini yapmalı ve özellikle tırnak ve ellerin fırçalamasını yeterli sürede çeşitli dezenfektanlar ile (polivinilpirolidon-iyod, %4 klorheksidin glukonat, %2 heksaklorofen) tamamlamalıdır.
- Steril eldiven ve önlük giyme kurallarına uyulmalıdır.
- %10'luk polivinilpirolidon-iyod solüsyonu göz etrafındaki deri ve aplikatörler yardımıyla kirpik diplerinin antisepsisi mutlaka yapılmalıdır.
- Göz kapağı ve kirpikleri operasyon alanının dışında bırakan steril yapışkanlı örtü kullanılmalıdır.
- %1-5'lik polivinilpirolidon-iyod solüsyonu ile konjunktiva ve korneanın antisepsisi 3 dakika süreyle yapılmalıdır.
- Göz içi infüzyon sıvısı içinde koruyucu amaçlı antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Özellikle katarakt ameliyatlarında ön kameraya sefuroksim uygulaması yapılabilir.
- Göz içi lensleri bakteri adezyonu riski açısından implante edilmeden önce yıkanmalıdır.
- Göz içi lensi veya diğer protetik malzemelerin implantasyonu öncesinde ameliyathane koşullarında açıkta bırakılma süresi en aza indirilmelidir.
- Kullanılan cerrahi aletlerin uç kısımlarına mümkün olduğunca dokunulmamalıdır.
- Kullanılan cerrahi alet ve irrigasyon sıvılarının tümü steril olmalıdır.
- Kesi yerleri dikkatlice kapatılmalı ve dış ortamla teması kesilmelidir.
- Cerrahi sonunda subkonjunktival antibiyotik enjeksiyonu (bazı araştırmacılar önermektedir) yapılabilir (58,59).

#### **3.5.4. Ameliyat Sonrası Önlemler**

- Postoperatif lokal antibiyotikli damla ve pomat kullanılmalıdır.

- Cerrahi süresi uzayan, vitreus kaybı olan, ilerlemiş diabeti olan hastalarda postoperatif yakın takip yapılmalıdır.
- Sütür alımı dikkatli yapılmalı, asepsi ve antisepsi kuralları uygulanmalıdır (58,59).

### **3.6. Endoftalmi Profilaksisinde Antibiyotik Kullanımı**

#### **3.6.1. Preoperatif Topikal Antibiyotik Kullanımı**

Topikal antibiyotiklerin kullanılması ile endoftalmi insidansının azaltılabileceği fikri yıllardır ileri sürülmekle birlikte, tartışmalı konulardan biri olup antimikrobiyallere direnç gelişmesine neden olabilen bir uygulamadır (61). Endoftalmi profilaksisi için, ameliyat sırasında uygulanacak optimum antibiyotik rejimi henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bazı oftalmologlar ameliyat öncesi birkaç gün süreyle topikal antibiyotik kullanılmasını önerirken, diğerleri ameliyatın yapılacağı gün antibiyotik verilmesini yeterli görmektedirler (62). Topikal preoperatif antibiyotikler teorik olarak oküler yüzey florasını azaltarak veya ortadan kaldırarak mikroorganizmaların cerrahi sırasında göze girişini azaltmaktadır (63). Preoperatif antibiyotik kullanımının dezavantajı ise masraflı olması, antibiyotik direncine neden olabilmesi ve kullanılan antibiyotiğe karşı allerjik reaksiyona yol açmasıdır (64).

#### **3.6.2. Postoperatif Subkonjonktival Antibiyotik Enjeksiyonu**

Postoperatif endoftalmi profilaksisinde ilk uygulanan ve benimsenen yöntemlerden biridir. Bu yöntemin profilaktik değeri tartışmalıdır. Subkonjonktival penisilinler, sefalosporinler ve aminoglikozitler profilaktik olarak kullanılan antibiyotiklerdendir (65). Subkonjonktival mesafeye verilen antibiyotikler korneal

epitel ve stromadan ön kamera sıvısına ulaşmaktadır. Bu nedenle subkonjonktival olarak verilen ilaçların ameliyattan sonraki ilk saatlerde ön kameraya girmiş olan bakterilerin çoğalmasını engellemediğine inanılmaktadır (66).

Aminoglikozitlere dirençli bakterilerin giderek artan bir şekilde saptanması, ameliyat sonunda sadece subkonjonktival aminoglikozit uygulamasının çok anlamlı olmadığını düşündürmektedir (67). Bunun yanında komplikasyonsuz bir katarakt ameliyatı sonunda profilaktik olarak yapılan subkonjonktival antibiyotik ve steroid uygulamasının gereksiz olduğu ve hatta postoperatif üveit ve konjoktival reaksiyonu artırabileceği iddia edilmektedir (68).

### **3.6.3. Antibiyotik İçeren İnfüzyon Solüsyonlarının Kullanımı**

Postoperatif endoftalminin önlenmesi amacıyla kullanılan diğer bir yöntem de göz içi ameliyatları sırasında infüzyon solüsyonları içinde profilaktik antibiyotik kullanımudur. Göz içi ameliyatları, özellikle de ön segment cerrahisi sırasında göz içi sıvılarına kontaminasyon çok sık olmaktadır. Cerrahi sırasında göz içi sıvılarıyla kontaminasyonun %43 oranında izole edildiği gösterilmiştir (69,70). İnfüzyon solüsyonları içinde antibiyotik kullanımı ile yapılan invitro çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (71,72).

Yapılan etkinlik ve toksisite çalışmalarında, infüzyon sıvılarına toksik olmayan dozlarda konan antibiyotiklerin, göz içi sıvılarında 2 saatten daha az süre kalabildiği ve yapılan sıvı değişimi nedeniyle antibiyotiklerin en az inhibisyon dozlarının altına düştüğü gösterilmiştir. Bu durum, ameliyat sonrası endoftalmi nedeni olarak saptadığımız mikroorganizmaların çoğu için yeterli inhibisyon sağlayamamaktadır (66).



Direnç gelişimi, maliyet artırıcı unsurlar ve doz ayarlamadaki kişisel hatalar hesaba katıldığında, infüzyon sıvısına antibiyotik katılmasının yararı oldukça tartışma götürür noktaya gelmektedir.

#### **3.6.4. Ön Kameraya Ameliyat Sonunda Antibiyotik Verilmesi**

Bu uygulamaya dair ilk fikirler 1970'lerde Montan tarafından ileri sürülmüş ve son yıllarda Gimbel ve arkadaşları (73) tarafından popüler hale getirilmiştir. Bu yöntemde genellikle 1mg vankomisin verilmekteydi ve amaç yüksek dozda, kısa süreli de olsa etkili bir doz sağlayarak, ön kamerada eğer bir kontaminasyon var ise buna karşı önlem alınmasıydı. Ancak Montan ve arkadaşları (74,75) sefuroksimin ameliyat sonunda 1mg intrakameral kullanımının vankomisine göre çok önemli bir alternatif olduğunu, endoftalmi riskini ciddi şekilde azalttığını, allerjik reaksiyonun son derece düşük olduğunu, lokal toksikasyon riskinin çok az olduğunu ve 1 saatlik süre ile ameliyat sonunda etkin düzeylerini koruduğunu saptamışlardır.

Endoftalmi profilaksisi için ameliyat sonunda ön kameraya antibiyotik verilmesi, infüzyon sıvısına antibiyotik katılmasına göre daha etkin ve anlamlı bir uygulama olmakla birlikte, ön kameraya doğrudan antibiyotik verilmesi, direnç gelişimi, maliyet, doz hataları ve toksikasyon riski taşımaktadır.

#### **3.7. Endoftalmide Klinik Bulgular**

Postoperatif enfeksiyöz endoftalmi cerrahiden sonraki ilk 6 hafta içerisinde ortaya çıkarsa buna akut, 6 haftadan sonra ortaya çıkarsa kronik endoftalmi olarak tanımlanır. Klinik bulguların ağırlığı daha çok etken mikroorganizmaya bağlı olarak değişmektedir. Gram-negatif ve koagülaz üreten Gram-pozitiflerin baskın olarak ürediği endoftalmili olguların klinik bulguları:

- Cerrahinin 2. gününden önce başlayan endoftalmi
- Görme keskinliğinin ışık hissi düzeyine düşmesi
- Afferent pupiller defekt varlığı
- Yara yeri anormalliğinin olması
- Korneal infiltrasyon
- 1.5 mm ve daha çok hipopiyon
- Fundus reflesinin kaybı şeklinde karşımıza çıkmaktadır (76).

Ayrıca korneal ödem, fibrinoid ön kamera cevabı, vitreus inflamasyonu, retinit ve retinal periflebit gözlenmektedir. Bunun yanında eksternal göz bulgularından inflamasyon, silier enjeksiyon, kemozis ve kapak ödemiyle karakterizedir. İnfeksiyon orbitaya yayıldığında, göz hareketlerinde azalma ve proptozis ortaya çıkabilir (77).

“Minör enfeksiyonlar” olarak adlandırılan koagülaz-negatif Stafilokok ve Propionibacterium acnes olgularında semptomatik belirtiler geç başlangıçlı ve yavaş seyirlidir. Görme ile ilgili prognoz da daha iyidir. Bunlar uzun süre “steril” endoftami olarak değerlendirilmişlerdir (78,79). Bu tür endoftalmilerde bakteriyel endoftalmilerin tipik bulgusu olan ağrı ve hipopiyon bulunmayabilir (39).

Fungal endoftalmiler ise ağrısız başlangıçlarından dolayı bakteriyel endoftalmiden çok postoperatif iritisle karışır. Bundan dolayı büyük bir kısmı başlangıçta yoğun olarak steroidle tedavi edilmeye çalışılır. Steroidler ise fungal bir enfeksiyonun şiddetlenmesine neden olurlar. Bu olguların en sık görülen başlangıç semptomu göz içi lensi üzerinde ve ön vitreusta eksuda birikmesine bağlı ağrısız görme kaybıdır. Bulgular ameliyattan ortalama 2-4 hafta sonra ortaya çıkar (80)

### **3.8. Endoftalmide Ayırıcı Tanı**

Ayırıcı tanıda aşağıdaki durumlar düşünölmelidir:

- 1- Göz içinde kalan kortikal lens materyali: Hipopiyon ve ağrı olmasa da ön üveitle birlikte görölebilir. Lens proteinlerine karşı gelişen steril otoimmün inflamatuvar reaksiyon durumudur. Genellikle lens kapsölünün cerrahi, travma veya spontan rüptürünü takiben 1. gün veya birkaç hafta içinde gelişir. Ön kamerada lens materyali bakiyesi ile korneada ‘mutton-fat’ keratik presipitatlar görölebilir. B-mode ultrasonografi ayırıcı tanıda faydalı olabilir. Sistemik ve lokal steroid tedavisi yanısıra göz içi basıncı (GİB) yüksekliğinde topikal antiglokomatöz damlalar ile yapılan tedavi etkilidir. Bazı vakalarda kalan materyalin alınması gerekebilir.
- 2- Toksik reaksiyon: Cerrahi esnasında kullanılan kimyasal irrigasyon solösyonları veya yabancı materyallerin toksik reaksiyonu sonucu gelişen klinik görünüm endoftalmi ile karışabilir. Nadiren postoperatif 8. günde göz içi lens (GİL) ön yüzeyinde şiddetli fibrin reaksiyon olabilir. Bazı vakalarda posterior sineşi olsa da topikal ve peri oküler steroid kullanımı etkili olur.
- 3- Zor ve uzun süren cerrahi kornea ödemeine neden olabilir.
- 4- Fungal endoftalmiler: Ağrısız başlangıçlarından dolayı bakteriyel endoftalmiden çok postoperatif iritis ile karışır (81).
- 5- Kronik vitreus hemorajisi: Katarakt nedeniyle preoperatif tanınmayabilir. Fungal endoftalmiyi taklit edebilir. Ancak burada arka segmentteki yoğun bulgular ön segmentte yoktur. Genellikle ağrısızdır ve ilerleyici değildir (82).

### **3.9. Endoftalmide Tanı**

Tanıda ilk basamak klinik bulgulardır. Semptomların ameliyattan sonra başlama süresi, şiddeti, ilerleme hızı oldukça önemlidir. Kesin tanı göz içinden

alınan materyallerden uygun kültür ve boyalarla enfeksiyöz organizmaların gösterilmesiyle konulur (28)

Kültür için ilk aşamada konjonktiva kültürleri, kapak kenarı, kirpikten alınmalı, mevcutsa cerrahi veya perforan kesi yerleri, blebten sürüntü örnekleri alınarak mikrobiyolojik çalışma yapılmalıdır (83-86). Postoperatif enfeksiyonlarda etken patojenin belirlenmesinde konjonktiva kültürlerinin yararı %35 olarak bildirilmiştir (87)

Kültür için ikinci aşama ise hem hümör aköz hem de vitreustan örnekler alınarak gram boyama ve kültür için kullanılmalıdır. Hümör aköz materyali için limbal insizyonla 30-gauge tuberkülin iğnesi yardımıyla, 0.1-0.2 ml sıvı aspirasyonu yeterlidir (77). Vitreus biyopsisi ise en iyi şekilde pars planadan 1,2 veya 3 port girişli vitrektomiyle yapılabilir. Tek port vitreus biyopsisi ise ofis ortamında 23-gauge vitrektomi probuyla yapılabilir (88). Vitrektomi probunun olmadığı durumlarda vitreus biyopsisi için 25 ile 27-gauge tuberkülin iğnesi kullanılabilir. Kültür için 0.1-0.2 ml örnek yeterlidir (77). Kültür pozitiflik oranı farklı çalışmalarda %56-83 arasında değişmektedir (89). Vitreus aspirasyon materyalinden kültür pozitiflik oranı daha yüksektir. Mikrobiyolojik kültür çalışmalarında hümör aköz kültürleri negatif olmasına rağmen vitreus kültürleri %57 oranında pozitif bulunmuştur (85,90). Yeterli örnek alınarak yapılan doğru ekimlerde kültür negatif olgularda, endoftalminin steril olduğu veya materyal alınmadan önce endoftalminin başarılı bir şekilde tedavi edildiği düşünülerek, bu tür olgularda görmeyle ilgili prognozun daha iyi olduğu düşünülmektedir (91,92). Yapılan moleküler biyolojik çalışmalarda endoftalmiye neden olan organizmayla eksternal göz florasındaki organizmanın genotipi %82 oranında benzer bulunmuştur (26).

Materyaller 25 ve 37 derecede kanlı agarda, bunun yanı sıra çikolata agar, thioglikolat, Sabouraud agar ve pişmiş et ortamı gibi anaerobik bir ortamda kültüre edilmelidir. Ayrıca gram ve giemsa boyama ile mikroskop altında incelenmelidir. Őüpheli fungal endoftalmi olgularında Gomori'nin metanamin gümüşü, selluflor veya kalkoflor beyazı boyasına başvurulmalıdır (12). Anaerobik kültürler üremenin gözlenebilme olasılığını artırmak için en az 9 gün bekletilmelidir (93).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), DNA'nın spesifik bir dizisinin enzimatik olarak çoğaltılması prensibine dayanan ve % 92'lere varan bir duyarlılığı olan değerli bir tanı yöntemidir (94). Özellikle yavaş ve zor üreyen mikroorganizmaların (P. acnes, A. İsraili, Funguslar vb.) saptanmasında ve mikroskopide etkenin saptanamadığı veya kültürde üreme olmayan olgularda çok faydalı bir tetkiktir. Kültürde yavaş üreyen mikroorganizmaların konvansiyonel yöntemlerle belirlenmesi zordur. PCR etkenin hızlı ve duyarlı bir şekilde saptanmasını sağlamasına rağmen günümüzde diagnostik kültürün yerini tamamen alamamaktadır. Yanlış pozitif sonuç verebilmesi, etkenin antibiyotik direncinin bu yöntemle belirlenememesi ve testin maliyetinin yüksek olması en büyük dezavantajlarıdır (95,96).

Bazı olgularda ultrasonografi incelemesi tanıda yardımcı olabilir. Retina ve koroid tabakasının kalınlaşması, vitreusta ekolar endoftalmi tanısını destekler niteliktedir (12).

### **3.10. Endoftalmide Tedavi**

Endoftalmili olgularda en uygun tedavi şekli konusunda farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Tüm olgularda endoftalminin yüksek riski göz önüne alınarak en kısa sürede hızlı ve güçlü bir tedavi uygulayan yaklaşımın yanı sıra olgunun

şiddetine dayalı olarak tedavi yönteminin değişik derecelerde seçildiği yaklaşımlar da bulunmaktadır (97).

Tedaviye başlarken geniş spektrumlu, sistemik ve retina toksisitesi az olan, Gram-pozitif, Gram-negatif ve anaeroblara etkin, ikili antibiyotikler seçilmelidir (2). Gram-pozitiflere etkili geniş spektrumlu vankomisin veya sefalosporin, Gram-negatif organizmalara etkili geniş spektrumlu aminoglikozitler öncelikle tercih edilen antibiyotiklerdir. Ancak bu kombinasyonlar klinik deneyime göre değiştirilebilir. Özellikle travmatik olgularda sık olarak karşılaşılan Stafilokokus epidermidis'in vankomisine duyarlı olduğu, buna karşın semisentetik penisilin ve sefalosporinlere ise dirençli olduğu unutulmamalıdır (98-101). Buna karşın vankomisine direnç gösteren Gram-pozitif organizmaların varlığı veya direnç geliştiren organizmaların olabileceği bildirilmiştir. İntravenöz Penisilin G'nin, gentamisin ve vankomisinin etkili olmadığı Streptokok, Pnömonokok ve anaerobik organizmalara etkili olduğundan ayrıca verilmelidir (2).

Konvansiyonel tedavi yöntemlerinin (topikal, subkonjonktival ve parenteral) yeterli gelmemesi, endoftalmi tedavisinde alternatif arayışına yol açmış ve bu arayış, intraoküler antibiyotik ve gerekli olgularda vitrektominin tedavi alanına girmesine neden olmuştur (102).

### **3.10.1. Konvansiyonel Tedavi Yöntemleri**

Konvansiyonel yolla tedavinin başarısı büyük oranda etken patojenin virülansına bağlıdır. Virülan organizmalarla oluşan endoftalmilerin konvansiyonel yolla tedavisi genellikle başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Bunun nedeni büyük olasılıkla, konvansiyonel tedavi ile antibiyotiklerin vitreusa yeterli düzeyde geçmemeleridir. Gerçi son yıllarda sistemik uygulanmasına rağmen vitreusa yüksek

oranda geçen antibiyotikler çıkmış ise de insan vitreusunda hala yeterli antibiyotik düzeyinin oluştuğu tam olarak gösterilememiştir (1). Antibiyotiklerin vitreusa yeterince geçememesinin en önemli nedeni kan-retina bariyeridir. Koroid-retina kompleksindeki antibiyotik konsantrasyonunun vitreustakinden 1000 kat fazla olduğu belirtilmektedir (103). Enflamasyon varlığında kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı vitreustaki antibiyotik konsantrasyonu artmaktaysa da minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) düzeylerine ulaşabildiği şüphelidir. Kan-retina bariyerlerinin bütünlüğünün bozulduğu durumlarda, vasküler permeabilite artışı nedeniyle ilaçların hem vitreoretinal kompartmana penetrasyonları hem de bu kompartmandan eliminasyonları artmaktadır (104,105).

Bilinen klasik antibiyotiklerin oküler penetrasyonu zayıf olduğu için yeni antibiyotik arayışlarına yönelinmiştir. Oküler patojenlerin direncini yenmek için yeni kuşak florokinolonlar kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar 3. kuşak florokinolonlardan levofloksasin ve 4. kuşak florokinolonlardan moksifloksasin ve gatifloksasindir. Özellikle 4. kuşak florokinolonlar hem DNA giraz hemde DNA topoizomeraz 4 enzimini inhibe ederek etki gösterdiklerinden spontan mutasyonla direnç gelişimi için bu iki enzimin birlikte mutasyona uğraması gerekmektedir. Ayrıca 4. kuşak florokinolonların Gram-negatif bakterilere karşı yüksek etkinliklerini korurlarken, Gram-pozitif bakterilere karşı diğer kuşaklardan daha etkili olmaları da ikinci bir avantaj sağlamıştır. Dördüncü kuşak florokinolonlar oral kullanım sonrası oküler dokularda, en sık görülen endoftalmi etkenleri için yeterli MİK değerlerine ulaşmaları, iyi tolere edilmeleri ve % 96 gibi mükemmel biyoyararlılımları ile gelecekte endoftalmi tedavisinde önemli yere sahip olacakları düşünülmektedir (106).

### 3.10.2. Vitrektomi

Kültür alınması ve intravitreal tedaviyi kolaylaştırmanın yanısıra toksik bakteriyel ürünlerin, enzimlerin, enflamatuar dokuların ve bakterilerin üremeleri için dev bir agar görevi gören vitreus çatısının uzaklaştırılması ve göz içindeki canlı organizmaların sayıca azaltılması, hastanın vizyonunu engelleyen opak media temizliği, antibiyotiklerin daha optimal etki gösterebilmesi için yer açılması, lokal ve sistemik kullanılan antibiyotiklerin göz içine penetrasyonunu artırması ve oküler dokulara daha iyi dağılımını sağlaması gibi avantajları vardır. Bunun yanında enflamasyona bağlı traksiyonel vitreus membranlarının oluşumu için iskelet görevi yapacak olan vitreus kılıfı ortamdaki uzaklaştırıldığından, siklitik membran, epiretinal membran formasyonu ve fitizis bulbi gibi geç komplikasyonlar azaltılmış olur. Ancak iatrojenik retina deliği ve dekolmanı, koroidal hemoraji komplikasyonları dolayısıyla medikal tedaviye yanıt vermeyen ya da şiddetli seyreden olgularda tercih edilmelidir (12,107).

Vitrektominin zamanlaması konusu da endikasyonu ve faydası gibi tam kesinleştirilememiştir. Vitrektomi, kırmızı fundus refleksi kaybolduğunda, kanama, intraoküler yabancı cisimler olduğunda veya başlangıç tedavisinin başarısız olduğu olgularda uygulanabilir. İlk muayenesinde el hareketleri veya ışık persepsiyonu kadar düşmüş görme kaybı olduğu ve hızlı bir gelişimin varlığını bildiren hikaye alındığında; uygun topikal, perioküler, intravenöz veya intravitreal tedaviye rağmen kliniğin ağırlaştığı; fundusun görülemediği ve A-B mod ultrasonografide belirgin vitreus tutulumunun olduğu, korioretinal kalınlaşmanın başladığı olgular; travmayla birlikte endoftalminin olduğu durumlar (bunların %20'sinde yabancı cisim mevcuttur); ön kamera ve vitreus aspiratlarında Stafilokokkus epidermidis ve Propionibacterium acnes dışında herhangi bir virulan organizma ürediğinde (ve



gözün durumu kötüleştğinde), fungal endoftalmiden şüphelenildiğinde vitrektomiye derhal geçilmesi kabul görmektedir (12,97,107).

### **3.10.3. İntravitreal Tedavi**

İntravitreal antibiyotik uygulamasının ilk örnekleri deneysel Stafilokoksik endoftalmiyi tedavi eden, toksik olmayan penisilin dozunu saptayan Von Sallmann ve arkadaşlarının çalışmasına dayanır (108,109). Bundan yaklaşık iki dekatlık bir sessizlikten sonra Dr. Peyman ve arkadaşları (110) intravitreal uygulanan bazı antibiyotiklerin toksik olmayan dozlarını saptayan gözlem ve histolojik çalışmalar, vitreus örnekleri ve elektoretinogram (ERG) takipleri ile karşılaştırmalı ve kombinasyonları ile günümüzdeki endoftalmi tedavi protokollerinin esasını oluşturmuştur.

İntravitreal antibiyotik uygulaması kan aköz bariyerinden etkilenmeden gerekli vitreus konsantrasyonlarına ulaşılabilirdiğinden endoftalmi tedavisinde son derece önem kazanmıştır. Tedaviye başlarken geniş spektrumlu, retina toksisitesi az Gram-pozitif, Gram-negatif ve anaerob bakterilere karşı etkili ikili antibiyotik kombinasyonları seçilmelidir. Bu özellikleri sağlayan güncel antibiyotikler vankomisin ve amikasin/seftazidim kombinasyonlarıdır (111).

İntravitreal antibiyotiklerin enjeksiyonlarını sınırlandıran en önemli faktörlerden biri de retinal toksisitedir. İntravitreal antibiyotik seçiminde retinal toksisitenin olmamasıyla birlikte, istenen klinik etkinin sağlanması da asıl önemli olan özelliklerdir. Vankomisinin şu anda bakteriyel endoftalmi tedavisinde önemli seçeneklerden biri olmasının sebebi metisiline dirençli stafilokokları da içeren Gram-pozitif antibakteriyel etkisinin olması ve retinal toksisite açısından tedavi edici doz aralığının çok geniş olmasıdır. Gram-negatiflere yönelik ilaç seçeneği

konusunda ise tam bir fikir birliği yoktur (112). Gentamisin Gram-negatiflere yönelik olarak ilk kullanılan antibiyotiktir. Ancak intravitreal kullanımı konusunda tartışmalar mevcuttur. Çünkü tavşanlarda 500 µgr üzerindeki dozlarda retinal toksisitesinin olduğu gözlenmiştir (113). Bu toksisite insan modellerinde de görölmekte olup, bu başta maköler infarkt şeklinde ortaya çıkmaktadır (114-116). Amikasin de bugün Gram-negatif bakterilerin sorumlu olduğu endoftalmilerin tedavisinde en çok kullanılan bakterisid etkili aminoglikozittir. Retinal toksisitesi doza bağımlıdır. Eğer intravitreal tedavide aminoglikozitler kullanılıyorsa maköler infarkt gözlenmemesi için, toksik olmayan doza dikkat etmek gerekmektedir. Aminoglikozitlerin gözde kullanılmasında en önemli sakınca tedavi edici doz aralığının çok dar olmasıdır. Doz ayarının çok hassas yapıldığı endoftalmi vitrektomi çalışmasında (EVS) bile 420 intravitreal amikasin uygulanan hastalardan bir hastada toksik maköler infarktüs geliştiği görölmüştür. EVS bütün hastalara intravitreal tedavide amikasin ve vankomisin kullanmıştır (116). Bunun yanında mantar endoftalmisinin tedavisinde birçok otör tarafından kabul gören amfoterisin B'nin de retinaya toksik olduğu deneysel tavşan çalışmalarında gösterilmiştir (117).

Vankomisin ve seftazidim kombinasyonu, intravitreal uygulamada, düşük toksisite riski ve geniş antimikrobiyal spektrumu ile en uygun tedavi olarak önerilebilir. Fakat bu iki antibiyotik, fiziki olarak geçimsiz olduklarından aynı enjektörde presipitasyonlar oluşturmaktadır. Bu nedenle ayrı enjektörlerle verilmesi gerekir(118).

İntravitreal antibiyotik kombinasyonu için (118,119);

İlk seçenek; 1 mg vankomisin+2 mg ceftazidim, 2. seçenek; 1 mg vankomisin+0.4mg amikasin önerilmektedir. Bu antibiyotiklerin her birinden (vitrektomi veya örnek alımından sonra) 0.1 ml ayrı ayrı enjekte edilmelidir. 0.4mg/

0.1ml deksametazon intravitreal enjekte edilmeli (ayrı enjektör ve iğnelerle). Tam vitrektomide dozlar en az %50 azaltılmalıdır. Bazı kliniklerde ise doz %90 azaltılmaktadır (120). Çünkü vitreus retinaya doğru antibiyotiklerin hızlı difüzyonunu engeller. İntravitreal enjeksiyon hacmi genellikle maksimum 0.3 ml'dir. İlaçlar ayrı ayrı 0.1ml hacminde verilmelidir.

Endoftalmilerde yıkıcı etki hem enfeksiyonun yol açtığı hasar hem de vücudun savunma mekanizmalarının buna karşı verdiği immün yanıtın kaynaklandığından, enfeksiyonla birlikte enflamasyonu kontrol edebilmek için endoftalmilerde kortikosteroid ve antibiyotiklerin uyumlu bir şekilde kullanılması gerektiğine inanılmaktadır. Literatürde intravitreal steroidlerin endoftalmi tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda bir biri ile tutarsız ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (121-123). Steroidlerin potansiyel dezavantajları arasında enfeksiyon kontrol mekanizmalarını baskılamaları, toksik reaksiyona neden olabilmeleri ve enfeksiyonun progresyonunu maskeleyebilmeleri sayılabilir.

Aminoglikozidlerin kullanımına bağlı olarak, toksik retina etkilenmelerinin görülmesi nedeni ile son yıllar da 3. kuşak sefalosporinlerden seftazidim, aminolizidlere alternatif olarak yaygın kullanılmaya başlanan bir antibiyotik olmuştur.

### **3.10.3.1. Sefalosporin Antibiyotikler:**

Sefalosporinlerin ilk üyesi olan Sefalosporin C ilk kez 1944 yılında Cephalosporium acremonium isimli bir mantardan izole edilmiş, yapısı aydınlatıldıktan sonra sentezlenen ilk türevi olan sefalotinin 1964 yılında klinik kullanıma girmiştir. Bunu yeni sefalosporin türevlerinin tedaviye girmesi

izlemiştir. Sefalosporin yapısında yapılan değişikliklerle üretilen sefalosporin grubu antibiyotikler günümüzde dört gruba ayrılmaktadır (124,125).

Birinci kuşakta hem sefalotin, sefazolin gibi parenteral, hemde sefaleksim, sefadroksil gibi oral ve sefradin gibi her iki şekilde de kullanılabilen bileşikler bulunmaktadır. Gram-pozitif bakterilere en etkili sefalosporin grubudur. İkinci kuşak sefalosporinlerden olan sefaklor, sefuroksim, sefprozil 1. kuşağa yakın Gram-pozitif bakterilere etkili olma özelliğine sahipken Gram-negatif bakterilere etkinliği biraz daha fazladır. Sefoperazon, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim ve sefodizim yalnız parenteral kullanılan ve ülkemizde de bulunan 3. kuşak sefalosporinlerdir. Bu grubun en etkili olduğu bakteriler Gram-negatif çomak şeklindeki bakterilerdir. Sefepim, sefpirom ve sefkolidinin içinde bulunduğu 4. kuşak sefalosporinler hem Gram-pozitif bakterilere hemde 3. kuşaklara eşdeğer ölçüde Gram-negatif bakterilere etkili parenteral antibiyotiklerdir (124).

Sefalosporinler beta laktam halkasına bağlı dihidrotiazin halkasından oluşan 7-amino-sefalosporanik asit (sefem) çekirdeğinden ve bu çekirdeğin 3 ve 7 numaralı karbon atomlarına bağlı farklı yan dallardan oluşmuşlardır. Sefalosporinlerin yapı çekirdeğinin 6-amino-penisilanik asitten oluşan penisilin çekirdeğine olan üstünlüğü, beta laktamlara karşı penisilinlere oranla daha yüksek stabilite göstermesinden dolayı daha fazla sayıda bakteri türüne etkilili olmasıdır. Sefem çekirdeğinin 3. ve 7. karbon atomlarına farklı kimyasal grupların yerleştirilmesi çok sayıda sefalosporinin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Sefem çekirdeğinde 3. karbon atomuna bağlı kimyasal gruplarda yapılan değişiklikler genellikle molekülün farmakolojik özelliklerini, 7. karbon atomuna bağlı kimyasal gruplarda yapılan değişiklikler ise daha çok antibakteriyel aktivitenin ve beta laktamlara karşı direncin değişmesine neden olmaktadır (125).

Günümüzde sefem çekirdeğine yeni kimyasal grupların eklenmesiyle etki spektrumunun genişletilmesi ve beta laktamazlara karşı stabilitenin artırılması konusundaki çalışmalar halen devam etmektedir.

### **3.10.3.2. Sefalosporinlerin Etki Mekanizmaları:**

Seftazidim ve sefepim yapılarında taşıdıkları beta laktam halkası nedeniyle beta laktam grubu antibiyotikler içerisinde yer almakta ve etkilerini bakteri hücrenin periplazmik bölgesinde bulunan penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak göstermektedirler. Beta laktam grubu antibiyotikler hücre duvarında yer alan ve bakteri hücreni çevreleyip ona belirli bir şekil veren peptidoglikan tabakanın sentezini çapraz bağların oluşumu safhasında inhibe ederler, bakteriye ait hidrolazların da olaya katılmasıyla duvar örgüsünü kaybeden bakteri hücrenin ölmesine neden olurlar (126,127).

### **3.10.3.3. Sefalosporinlere Direnç Gelişimi:**

Beta laktam grubu antibiyotiklere direnç dışı membran geçirgenliğinin azalması, bakterideki PBP'lerin antibiyotiğe karşı ilgilerinin azalması, antibiyotiğin bakterinin oluşturduğu beta laktamaz enzimi tarafından parçalanması ve son yıllarda tanımlanan antibiyotiğin hücre dışına pompalanması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Klinikte beta laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinden sorumlu mekanizmalar içinde en önemlisi antibiyotiğin bakterinin ürettiği beta laktamaz enzimleri tarafından hidrolize edilmesi sonucunda aktivitesini yitirmesidir (126,128-131).

Antibiyotiğin hücre dışına pompalanmasına bağlı direnç hidrofilik yan zincirleri nedeniyle sefalosporinlere karşı az görülse de daha çok tetrasiklinler,

kloramfenikol ve kinolonlar için tarif edilen mekanizmaların başında gelmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle *P. aeruginosa* suşlarında görülen beta laktam grubu antibiyotiklere dirençte bu mekanizmanın da rol oynadığını göstermektedir (130).

#### **3.10.3.4.Seftazidim**

Seftazidim 3. kuşak sefalosporinler arasında yer alan yarı sentetik bir antibiyotiktir. Sefem çekirdeğinin 3 numaralı karbon atomuna bağlı N-metil piridin grubu seftazidimin antipseudomonal aktivitesini artırırken, 7 numaralı karbon atomuna bağlı yan dalda bulunan aminotiyazol grubu PBP'ye olan ilgiyi ve periplazmaya girişi artırmaktadır. Seftazidimin beta laktamazlara stabilitesini sağlayan bölge ise oksim grubudur. Seftazidimin 10. konumunda içerdiği karboksipropil oksimino grubu beta laktamaz indüksiyonunun azalmasına neden olduğu gibi beta laktamazlara karşı stabiliteyi de artırmaktadır. Seftazidimin yapısında bulunan karboksipropil grubu Gram-pozitif bakterilere karşı belirgin, Enterobacteriaceae ailesindeki bakterilere karşı ise orta derecede bir etki azalmasına, *P. aeruginosa*'ya olan aktivitesinde ise önemli bir artışa neden olmakta, diğer aminotiyazolil sefalosporinlere dirençli olan *Acinetobacter*, *Serratia*, *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarına karşı ise etkili olmasını sağlamaktadır (125).

Seftazidim gerek Gram-pozitif gerekse Gram-negatif bakterilerin ürettikleri plazmid yada kromozom aracılı beta-laktamazların çoğuna karşı çok dayanıklı bir sefalosporindir. Bu özelliği nedeniyle diğer sefalosporinlere, ampisiline veya aminoglikozitlere rezistans olan Gram-negatif enterik bakterilerin yaptığı infeksiyonlarda etkilidir. Antipseudomonal etki gücü en yüksek olan sefalosporindir

(132). Gram-pozitifler genel olarak ele alındığında, seftazidime hassasiyetleri (%74.3), amikasine (%49.3) ve siprofloksasine (%67.6) göre daha fazladır (133). *H.influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*'in seftazidime duyarlı olduğu, ayrıca *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis* ve *Legionella pneumophila* gibi sık rastlanmayan gram-negatif suşlara da etkili olduğu bilinmektedir (134,135). Gram-negatif anaerop bakterilere karşı düşük aktivite gösterdiğinden mikst enfeksiyonlardaki kullanımı sınırlıdır. Bunun yanında *P. aeruginosa* dışındaki diğer *Pseudomonas* türlerinin çoğuna ve *Acinetobacter* türlerine etkilidir (134).

Seftazidim Gram-negatif bakteriyel endoftalmilerin profilaksi ve tedavisinde aminoglikozitlerin yerine bir seçenek olarak görülmektedir (55,136-141). Çünkü aminoglikozitlerin retinotoksik oldukları gösterilmiştir (55,137,138,142). Yapılan deneysel çalışmalarda seftazidimin 10 mg kadar retinotoksik olmadığı kanıtlanmıştır (141). Ayrıca hayvan modellerinde seftazidimin intravenöz verilmesinden sonra özellikle inflame ve afakik vitrektomize gözlerde, vitreus kavitesine iyi geçtiği ve endoftalimde sıklıkla izole edilen Gram-negatifler, *Streptokok*, *Stafilokokkus epidermidis* ve *Stafilokokkus aureus* gibi mikroorganizmalar için MİK değerini belirgin olarak geçildiği gösterilmiştir (141,143,144). Beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişi iyi olan seftazidimin endoftalmi profilaksi ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (145).

### **3.10.3.5. Sefepim**

Sefepim, 4. kuşak yarı sentetik bir sefalosporindir. Parantral kullanıma uygun çift iyonik karakterde aminotiazolil sefalosporindir. Üçüncü karbon

atomunda N-metilpirolidin bulunması da Gram-negatif hücre duvarından geçebilme ve betalaktamaz direnci özelliği kazandırır. Diğer aminotiazolil sefalosporinlerden farklı olarak metoksimino grubu yerine alkoksiimino grubu içerir, bu özellik stafilokoklara karşı etkinlik sağlar. Pseudomonaslar kökenleri de dahil tüm Gram-negatif çomaklara, Gram-pozitif koklara ve anaeroplara karşı etkilidir. Gram-pozitif koklara karşı etkisi 3. kuşak sefalosporinlerden fazla, 2. kuşak sefalosporinlerden ise azdır. Tip 1 kromozomal beta laktamazlardan daha az etkilenmesi nedeni ile Gram-negatif enterik basillere 3. kuşak sefalosporinlerden daha etkilidir. Diğer sefalosporinlere benzer şekilde enterokoklar ve metisiline dirençli *Stafilokokkus aureus* (MRSA) kökenlerine karşı etkisizdir. Bu nedenle özellikle Gram-negatif mikroorganizmaların neden olduğu polimikrobiyal nazokomiyal infeksiyonlarda kullanılır. Oral yoldan etkisizdir. BOS dahil tüm vücut sıvı ve dokularına geçişi iyidir. Plazma yarı ömrü 2-2.3 saattir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Ancak böbreklerle dışarı atıldığı için böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir ve hemodiyaliz hastalarında diyaliz sonrası doz tekrarı gerekmektedir (146).

Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ederek ve otolitik enzimleri aktive etmek suretiyle bakterisit etki gösterir. Hücre duvarı ile stoplazma membranı arasındaki periplazmik aralıkta yerleşmiş bulunan transpeptidazlara ve diğer PBP'lere yüksek afiniteye bağlanır. Bakterilerin sefalosporinlere en sık direnç kazanma şekli olan beta laktamaza çok düşük affiniteye bağlandığı için diğer sefalosporinlere nazaran beta laktamaza karşı dirençlidir (147).

Yapılan çalışmalarda sefepimin 1-2 gr'lık dozlarda 8-12 saat ara ile uygulanmasının klinikte alt solunum yolu, idrar yolu, deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile kanserli nötropenik hastalar ve bakteriyemi/septisemide önemli bir



tedavi seçeneği oluşturan, kontrendikasyonu çok az bir sefalosporin olduğu tespit edilmiştir (148). Sefepim *Stafilokokkus aureus*, *Streptokokkus pneumonia*, *Escherichia coli*, *Klebsiyella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi birçok Gram pozitif ve Gram-negatif ajana karşı etkili bulunmuştur (149,150).

Sefepimle ilgili olarak gözde kullanımı hakkında çok sınırlı klinik ve deneysel çalışma mevcuttur. Ancak ilacın intravitreal güvenlik sınırının en az seftazidim kadar geniş olduğu ve intravenöz kullanıldığında inflame olmayan gözlerde intravitreal konsantrasyonunun, gözde en sık endoftalmi nedeni olan *Stafilokokkus aureus*, *Stafilokokkus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkisiz olduğu bulunmuştur (151,152).

Bu çalışmada deneysel *P. aeruginosa* endoftalmisi tedavisinde, *P. aeruginosa*ya karşı daha önce yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış olan seftazidim ile daha önce endoftalmi tedavisinde hiç denenmemiş 4. kuşak sefalosporin olan sefepimin farklı intravitreal dozlarıyla klinik, mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun izni ile Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı'nın katkıları ile gerçekleştirildi. Deneylede sağlıklı 2500- 3000 gr ağırlığında 36 adet Yeni Zelanda tavşanının sağ gözleri kullanıldı. Çalışma süresince denekler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (FÜDAM) uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu. Her gruba aynı hazırlık, anestezi ve cerrahi teknik uygulandı.

### 4.1. Anestezi Tekniği

Deneklerin tümüne 33 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul-Türkiye) ve 6 mg/kg Ksilazin Hidroklorid (Rompun, Bayer, İstanbul-Türkiye) kombinasyonunun intramusküler uygulanmasıyla anestezi ve deneklerin cerrahi uygulanacak gözlerine % 0.04'lük Oksibuprokain Hidroklorid (Benoxinate, Alcon) damlatılarak analjezi sağlandı. Deneklerin hiçbirine solunum ve kan basıncı desteği sağlanmadı.

### 4.2. Gruplar

Tavşanlar, her bir grupta 6 denek olacak şekilde randomize 6 gruba ayrıldı.

**Grup 1:** Bu grupta 0.1 ml'de  $2 \times 10^4$  Colony forming units (CFU) *Pseudomonas aeruginosa* orta vitreusa enjeksiyonundan sonra herhangi bir tedavi uygulanmadı (sham grup).

**Grup 2:** Bu grupta 0.1 ml'de  $2 \times 10^4$  CFU *Pseudomonas aeruginosa* orta vitreusa enjeksiyonundan 24 saat sonra tedavide 0.5 mg/0.1 ml sefepim vitreusa enjekte edildi.

**Grup 3:** Bu grupta 0.1 ml'de  $2 \times 10^4$  CFU *Pseudomonas aeruginosa* orta vitreusa enjeksiyonundan 24 saat sonra, tedavide 1mg/0.1 ml sefepim vitreusa enjekte edildi.

**Grup 4:** Bu grupta 0.1 ml'de  $2 \times 10^4$  CFU *Pseudomonas aeruginosa* orta vitreusa enjeksiyonundan 24 saat sonra, tedavide 2mg/0.1 ml sefepim vitreusa enjekte edildi.

**Grup 5:** Bu grupta 0.1 ml'de  $2 \times 10^4$  CFU *Pseudomonas aeruginosa* orta vitreusa enjeksiyonundan 24 saat sonra, tedavide 1mg/0.1 ml seftazidim vitreusa enjekte edildi.

**Grup 6:** Bu gruptaki tavşanların gözlerine sadece 0.1 ml salin solusyonu enjekte edilip enfekte olmayan kontrol grubu olarak alındı.

#### **4.3. Cerrahi Teknik**

Çalışmada bütün deneklerin sağ gözü kullanıldı. Denekler laboratuvar masasına yatırılarak anestezi ve analjezi sağlandı.

Deneklerin gözüne dilatasyon amaçlı %1'lik tropikamid (Tropamid®, Bilim, Türkiye) ve fenilefrin hidroklorid (Mydfrin®, Alcon, İsviçre) damlatılarak pupillanın dilatasyonu sağlandı. Deneklerin gözleri %10'luk povidon-iyodin solüsyonu ile temizlenip steril şekilde örtüldü. Göz spekulumu takılarak göz salinle irriga edildi. Endoftalmi oluşturmak için deneklerin sağ gözlerine limbusun 2 mm gerisinden üst temporal kadrandan 27 gauge tuberkülin iğnesiyle  $2 \times 10^4$  CFU *Pseudomonas aeruginosa* orta vitreusa enjekte edildi. Enfekte olmayan kontrol grubunda ise 0.1 ml salin solüsyonu enjekte edildi. İntravitreal bakteri inokülasyonundan 24 saat sonra inokülasyon yapılan bütün gözlerde klinik muayenede endoftalmi oluştuğu teyit edildikten sonra denekler laboratuvar masasına yatırılarak anestezi ve analjezi sağlandı. Deneklerin gözleri %10'luk

povidon-iyodin solüsyonu ile temizlenip steril şekilde örtüldü. Göz spekulumu takılarak göz salinle irrije edildi. Gruplara göre tedavi amaçlı limbusun 2 mm gerisinden üst temporal kadrandan 27 gauge tüberkülin iğnesiyle sefepim (Maxipime; Bristol-Myers Squibb, ABD) ve seftazidim (Fortum® 1 gr, GlaxoSmithKline, Filedelfiya, ABD) enjeksiyonu yapıldı.

Endoftalmi oluşturmak için *Pseudomonas aeruginosa*'nın standart suşu olan ATCC27853 kullanılmıştır. Bakteri kolonisinde Mc Farland bulanıklık testi ile 0.1 ml'de  $2 \times 10^4$  CFU olacak şekilde steril serum fizyolojik içerisinde süspansiyon hazırlandı. Sefepim ve seftazidimin invitro olarak hazırlanan *Pseudomonas aeruginosa* suşuna etkin olduğu saptandı.

Operasyon sonrası denekler günlük olarak klinik gözleme tabi tutulmuştur. Denekler 6 gün takip edilmiş olup, bu süre içerisinde hiçbir gözde rüptür gözlenmemiş ve hayvanlar içerisinde ölen olmamıştır. Tüm gruplarda deney süresi tamamlanan tavşanlar 6. gün sonunda intramüsküler 100 mg/kg tiopental sodyum (Pentothal sodium, Abbott) enjeksiyonu ile öldürülmüştür. Enükleasyondan önce 0.1 ml vitreus örneği aspire edildi. Alınan vitreus örneği mikrobiyolojik inceleme için hızla kültüre edilmiştir. Enükle edilen gözler hızla %10'luk formaldehit içine konularak histopatolojik inceleme için laboratuvara iletilmiştir.

#### **4.4. Klinik Değerlendirme**

Klinik değerlendirme *Pseudomonas aeruginosa* inokülasyonundan sonraki 1. gün (birinci günde yapılan muayene) 3. ve 6. günlerde (son gün yapılan muayene) yapılmıştır. Klinik gözlemde her denekten endoftalminin bulguları olan kapak ve konjonktiva ödemi, hiperemi, eksuda, korneal bulanıklık ve opasite, iriste hiperemi, damarlardaki angorjman, sineşi, pupilin durumu, vitreusun enflamasyonu, opasite ve fundusun izlenebilirliğine göre değerlendirilip ayrı ayrı skorlandı ve toplandı.

Daha sonra her denek için endoftalminin şiddeti belirlendi. Değerlendirme indirekt oftalmoskop ve biyomikroskop yardımıyla yapılmıştır. Klinik muayene skorlaması Pleyer ve arkadaşlarına göre yapıldı (153) (Tablo 1).

**Tablo 1: Klinik skorlama skalası**

Skor	Konjonktiva	Kornea	İris	vitreus
0	Normal	Saydam	Normal	Saydam
1	Hafif ödem	Fokal ödem	Hafif ödem	Bölgesel vitreus bulanıklığı, birçok fundus detayı görülebilir, iyi kırmızı refle
2	Ödem, hafif hiperemi, minimal eksuda	Diffüz ödem	Belirgin hiperemi	Orta düzeyde vitreus bulanıklığı, fundus detayları izlenmiyor, kısmi kırmızı refle
3	Ödem, hafif hiperemi, ağır eksuda	Opak	Belirgin hiperemi, angorje damarlar, sineşi, irregüler pupil	Kırmızı refle alınmıyor

#### 4.5. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik incelemeye alınan gözler % 10'luk formalin solüsyonunda tespit edildi. Daha sonra optik sinir ve kornea tepesinden sagittal olarak, bir bistüri yardımıyla tüm göz küresini içerecek şekilde ikiye bölündü. Daha sonra örnekler rutin doku takibine alındı. Takip sonrası parafine gömülen doku örneklerinden 4 µm kalınlığında kesitler alınarak Hemotoksilen-eosin (H&E) boyası ile boyandı. Kesitler Olympus B x 50 marka ışık mikroskopu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf ataçmanı ile dokuların fotoğrafları çekildi.

H&E ile boyanan kesitlerde, kornea ve limbus, siliyer cisim, koroidteki inflamasyon düzeyi, ön kamera ve vitreustaki fibrin, eksudasyon ve nötrofil varlığı ile retinada dekolmanı düzeyine göre değerlendirilip ayrı ayrı skorlandı ve toplandı. Daha sonra her denek için endoftalminin şiddeti belirlendi. Histopatolojik inceleme skorlaması Meredith ve arkadaşlarına göre yapıldı (154) (Tablo 2).

**Tablo 2: Histopatolojik skorlama skalası**

Skor	Kornea ve limbus	Ön kamera	Siliyer cisim	Vitreus	Koroid	Retina
0	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Dekolman yok
1	Hafif inflamasyon	Fibrin,eksuda, Hafif inflamasyon	Minimal inflamasyon	Yalnız fibrin ve eksuda	Hafif inflamasyon	Kısmi dekolman
2	Orta düzeyde inflamasyon	Fibrin, eksuda, orta düzeyde inflamasyon	Orta düzeyde inflamasyon	Kısmi infiltratla dolu	Orta düzeyde inflamasyon	Segmental dekolman
3	Şiddetli inflamasyon	Şiddetli inflamasyon	Şiddetli inflamasyon	Komple infiltratla dolu	Şiddetli inflamasyon	Total dekolman

#### 4.6. Mikrobiyolojik Değerlendirme

Enükleasyondan önce alınan 0.1 ml vitreus örneği kanlı agar plaklarına ekilerek 35 Derecede 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon periyodunun sonunda üreyen mikroorganizmaların Pseudomonas aeruginosa olduğu klasik mikrobiyolojik yöntemlerle teyit edilip, yüzeydeki koloniler sayıldı. Koloni sayımı en yaygın kullanılan ve bilinen şekli olan plak yüzeyine damlatma ve yayma yöntemine göre yapıldı (155). Gözlerden elde edilen aspiratların kültürleri mikrobiyolog tarafından deneklerin durumu bilinmeden değerlendirilmiştir.

#### **4.7. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen verilerin ortalamaları ve standart deviasyon ( $\pm$  SD) alındı. Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS for Windows sürüm 15 (Chicago, ABD) paket programı ile yapıldı. Her grubun kendi içinde birbirleriyle karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yapılan çalışmanın, her bir grup için anlamlı olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmede  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

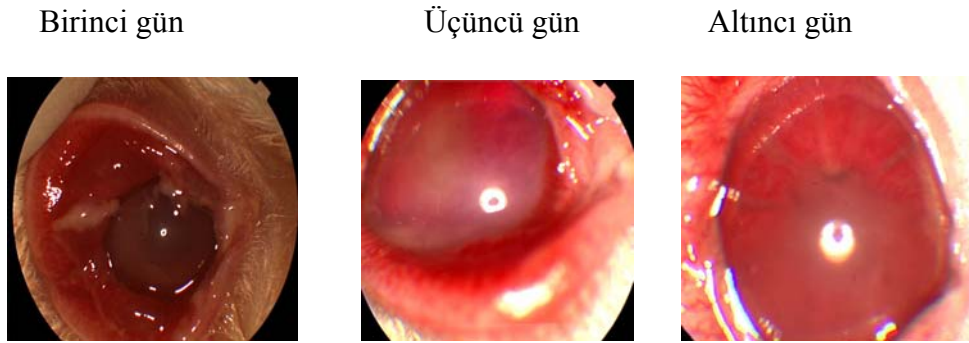
## 5. BULGULAR

### 5.1. Klinik Bulgular

*Pseudomonas aeruginosa* inokülasyonundan sonra gruplar 1. gün, 3. gün ve 6. günlerde klinik skorlama skalasına göre klinik olarak değerlendirildi. Klinik sonuçların ortalama ve standart deviasyon (SD) değerleri tespit edildi. Tüm grupların klinik görünümününin fotoğrafları IMAGE net sistem ile çekildi (Topcon, Itabashiku, Tokyo, Japan) (Şekil-1,2,3,4,5).



**Şekil 1:** Grup 1’de rastgele seçilen bir denekteki 1,3 ve 6. günlerdeki klinik görünüm.

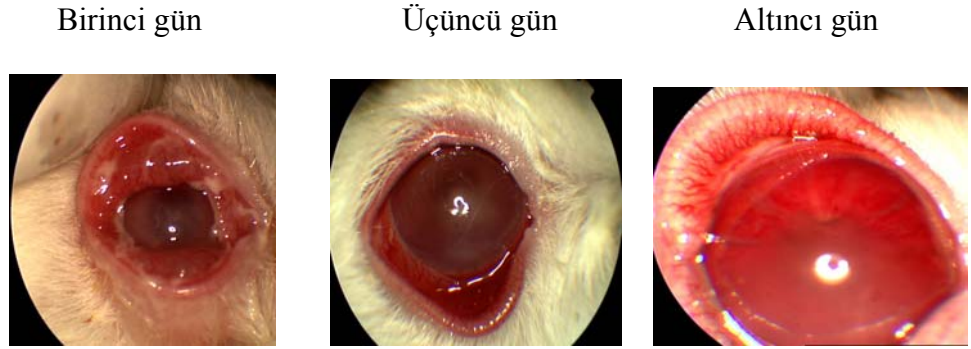


**Şekil 2:** Grup 2’de rastgele seçilen bir denekteki 1, 3 ve 6. günlerdeki klinik görünüm.





**Şekil 3:** Grup 3'te rastgele seçilen bir denekteki 1, 3 ve 6. günlerdeki klinik görünüm.



**Şekil 4:** Grup 4'te rastgele seçilen bir denekteki 1, 3 ve 6. günlerdeki klinik görünüm.



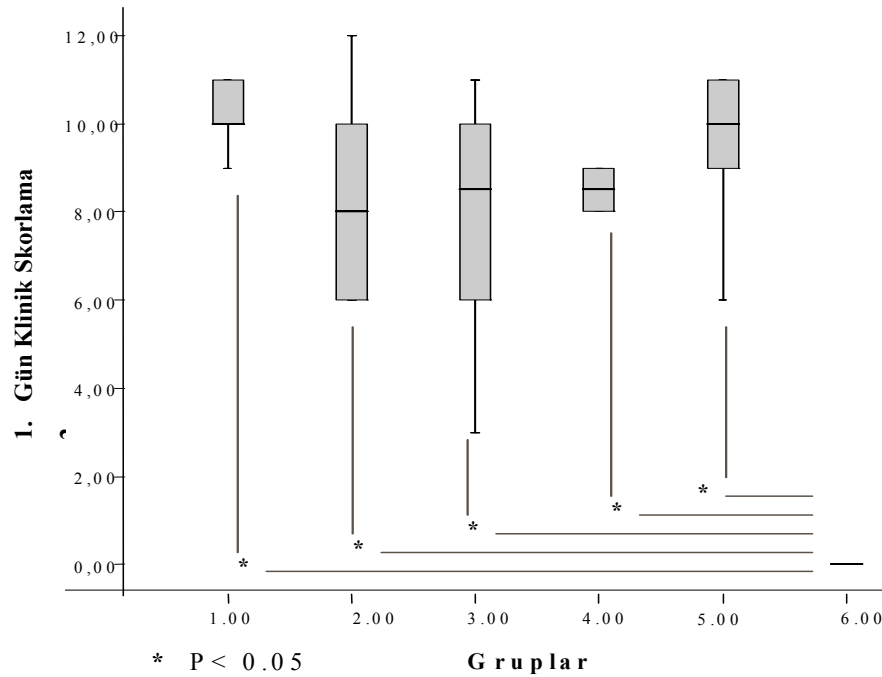
**Şekil 5:** Grup 5'te rastgele seçilen bir denekteki 1, 3 ve 6. günlerdeki klinik görünüm.

Birinci günde yapılan klinik değerlendirmede intravitreal inokülasyon yapılan bütün gözlerde endoftalminin başladığı gözlemlendi. Gruplardaki endoftalmi şiddeti her grup için ayrı ayrı değerlendirilerek ortalama ve SD değerleri tespit

edildi (Tablo-3). Klinik skorlama skalasına göre yapılan puanlandırmaya göre enfekte beş grup arasında fark yokken ( $p>0.05$ ) enfekte olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında bütün gruplarla anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p=0.002$ ) (şekil-6).

**Tablo 3:** Gruplardaki 1. gün klinik skorunun ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.

Gruplar	n	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SD
Grup 1	6	9.00	11.00	10.16 $\pm$ 0.7
Grup 2	6	6.00	12.00	8.33 $\pm$ 2.3
Grup 3	6	3.00	11.00	7.83 $\pm$ 2.9
Grup 4	6	3.00	11.00	8.00 $\pm$ 2.6
Grup 5	6	6.00	11.00	9.50 $\pm$ 1.8
Grup 6	6	0.00	0.00	0.00 $\pm$ 0.0

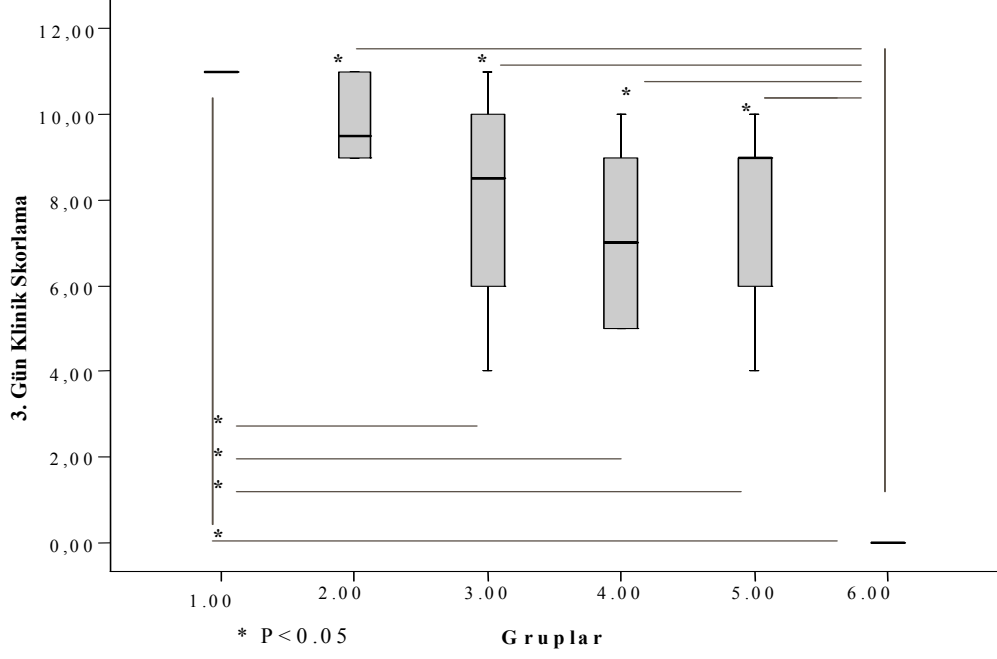


**Şekil 6:** Gruplardaki 1. gün klinik skorların karşılaştırılması

Üçüncü günde yapılan klinik değerlendirmede gruptaki endoftalmi şiddeti her grup için ayrı ayrı değerlendirilerek ortalama ve SD değerleri tespit edildi (Tablo-4). Klinik skorlama skalasına göre yapılan puanlandırmaya göre tedavisiz grup ile 0.5 mg/0.1 ml sefepim tedavisi alan grup arasında anlamlı bir fark bulunmazken ( $p=0.06$ ), diğer tedavi gruplarıyla tedavisiz grup arasında anlamlı fark izlendi ( $p<0.05$ ) (şekil-7). Bunun yanında ilaç tedavisi alan gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Enfekte olmayan kontrol grubuysa diğer tedavi grupları ve enfekte grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4:** Gruptaki 3. gün klinik skorunun ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.

Gruplar	n	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SD
Grup 1	6	10.00	11.00	10.83 $\pm$ 0.4
Grup 2	6	5.00	11.00	9.16 $\pm$ 2.2
Grup 3	6	4.00	11.00	8.00 $\pm$ 2.6
Grup 4	6	5.00	10.00	7.16 $\pm$ 2.1
Grup 5	6	4.00	10.00	7.83 $\pm$ 2.3
Grup 6	6	0.00	0.00	0.00 $\pm$ 0.0

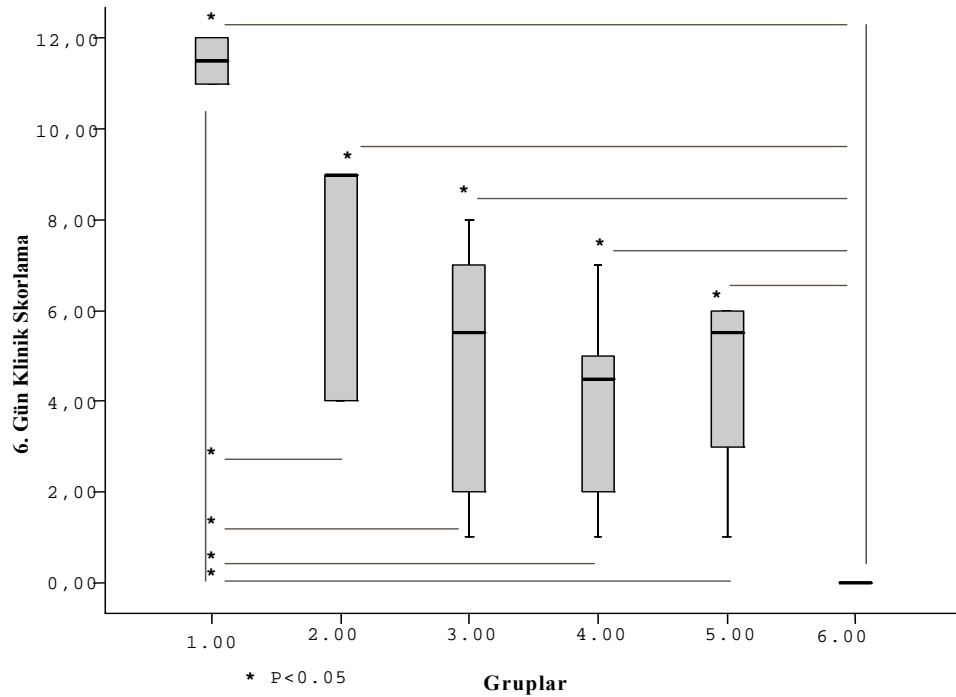


**Şekil 7:** Gruplardaki 3. gün klinik skorların karşılaştırılması

Altıncı günde yapılan klinik değerlendirmede gruplardaki endoftalmi şiddeti her grup için ayrı ayrı değerlendirilerek ortalama ve SD değerleri tespit edildi (Tablo-5). Klinik skora göre yapılan puanlandırmaya göre tedavisiz grup ile tedavi alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken ( $p < 0.05$ ), tedavi alan gruplar arasında ise fark tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). Enfekte olmayan kontrol grubuyla diğer tedavi grupları ve enfekte grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0.05$ ) (Şekil-8).

**Tablo5:** Gruplardaki 6. gün klinik skorunun ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.

Gruplar	n	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SD
Grup 1	6	10.00	11.00	11.50 $\pm$ 0.5
Grup 2	6	4.00	9.00	7.00 $\pm$ 2.7
Grup 3	6	1.00	8.00	4.83 $\pm$ 2.7
Grup 4	6	1.00	7.00	4.00 $\pm$ 2.2
Grup 5	6	1.00	6.00	4.50 $\pm$ 2.1
Grup 6	6	0.00	0.00	0.00 $\pm$ 0.0



**Şekil 8:** Gruplardaki 6. gün klinik skorların karşılaştırılması

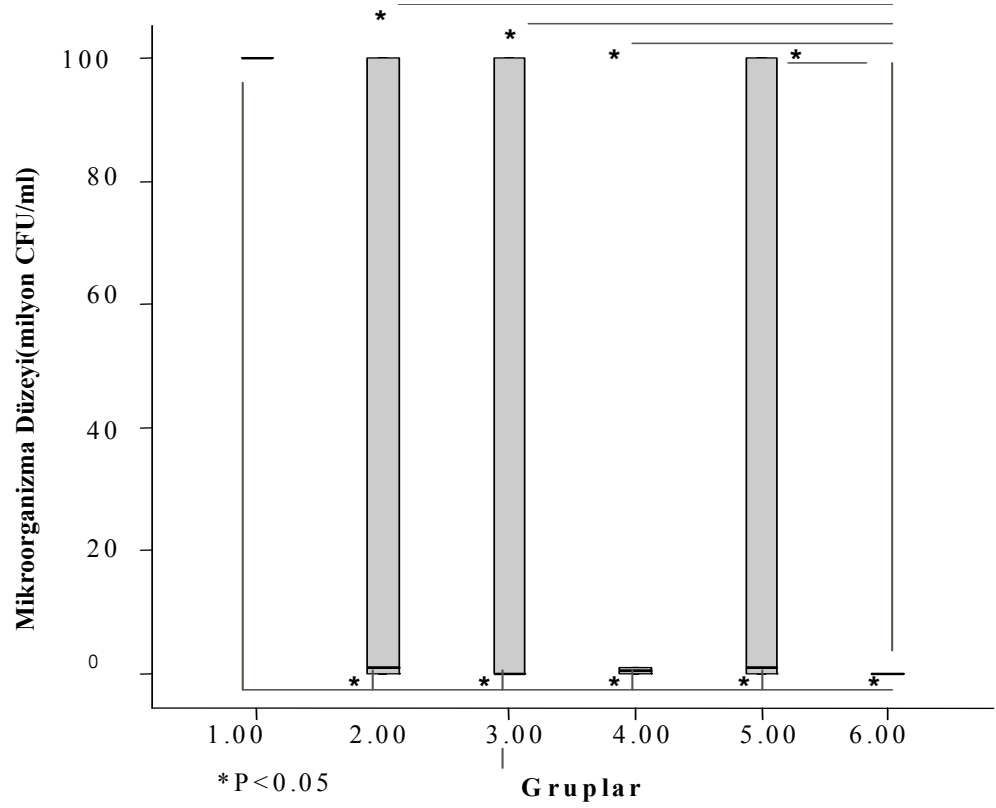
## 5.2. Bakteriyel Kültür Sonuçları

Bakteriyel kültür sonuçları açısından tedavi alan gruplar arasında CFU/ml olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ( $p>0.05$ ), herhangi bir tedavi almayan grup tedavi alan gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı fark izlendi ( $p<0.05$ ). Enfekte olmayan kontrol grubuysa herhangi bir üreme tespit edilmediği için diğer tedavi grupları ve enfekte grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamli fark olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Grupların kültür sonuçlarına göre CFU/ml olarak ortalama ve SD değerleri tespit edildi (Tablo-6). Vitreus aspiratlarından elde edilen örneklerden yapılan kültürlerde herhangi bir tedavi almayan grupta bütün örneklerde üreme olurken, tedavi alan gruplardan grup 2’de 4 gözde, grup 3’te 3 gözde ve grup 4 ile grup 5’te ise 5 gözden elde edilen aspiratlardan yapılan kültürlerde üreme olmuştur. Ancak grup 4’te kültürlerden elde edilen kolonilerde bakteri yoğunluğunun CFU/ml olarak diğer gruplara göre oldukça az olduğu gözlenmiştir (şekil-9).

**Tablo 6:** Grupların kültür sonuçlarına göre CFU/ml olarak ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.

Gruplar	n	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SD
Grup 1	6	$1 \times 10^8$	$1 \times 10^8$	$1 \times 10^8 \pm 0.0$
Grup 2	6	0.00	$1 \times 10^8$	$4 \times 10^7 \pm 5 \times 10^7$
Grup 3	6	0.00	$1 \times 10^8$	$3 \times 10^7 \pm 5 \times 10^7$
Grup 4	6	0.00	$1 \times 10^8$	$2 \times 10^7 \pm 4 \times 10^7$
Grup 5	6	0.00	$1 \times 10^8$	$3 \times 10^7 \pm 5 \times 10^7$
Grup 6	6	0.00	0.00	$0.00 \pm 0.0$



**Şekil 9:** Gruplardaki mikroorganizma düzeyinin karşılaştırılması

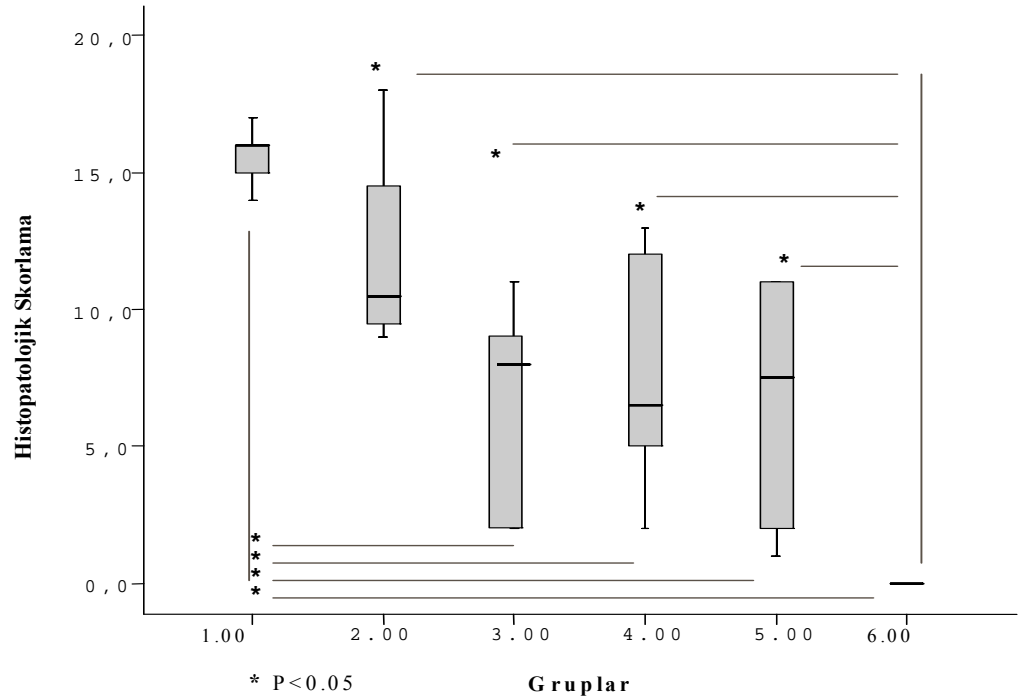
### 5.3. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik değerlendirmede gruplardaki endoftalmi şiddeti her grup için ayrı ayrı değerlendirilerek ortalama ve SD değerleri tespit edildi (Tablo-7). Histopatolojik skora göre yapılan puanlandırmaya göre tedavisiz grup ile 0.5 mg/0.1 ml sefepim tedavisi alan grup arasında anlamlı bir fark bulunmazken ( $p=0.09$ ), diğer tedavi gruplarıyla tedavisiz grup arasında anlamlı fark izlendi ( $p=0.004$ ). Bunun yanında ilaç tedavisi alan gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Enfekte olmayan kontrol grubuysa diğer tedavi grupları ve enfekte grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.002$ ) (şekil-10). Grup 1 ve 2'de vitreusta yoğun inflamasyon olduğu ve retinada yoğun inflamasyona paralel olarak yaygın retinal nekroz ve total retina dekolmanının olduğu izlendi (şekil-11,12). Grup 3,4 ve 5'te ise histopatolojik

değişikliklerin benzer olduğu, vitreus inflamasyonunun belirgin şekilde azaldığı, yer yer retina dekolmanı ve retinal hasar olsa da inflamasyon ve infiltrasyonun kontrol altına alındığı gözlemlendi (şekil-13,14,15). Enfekte olmayan kontrol grubunda ise normal histolojik yapı izlenmektedir (şekil-16).

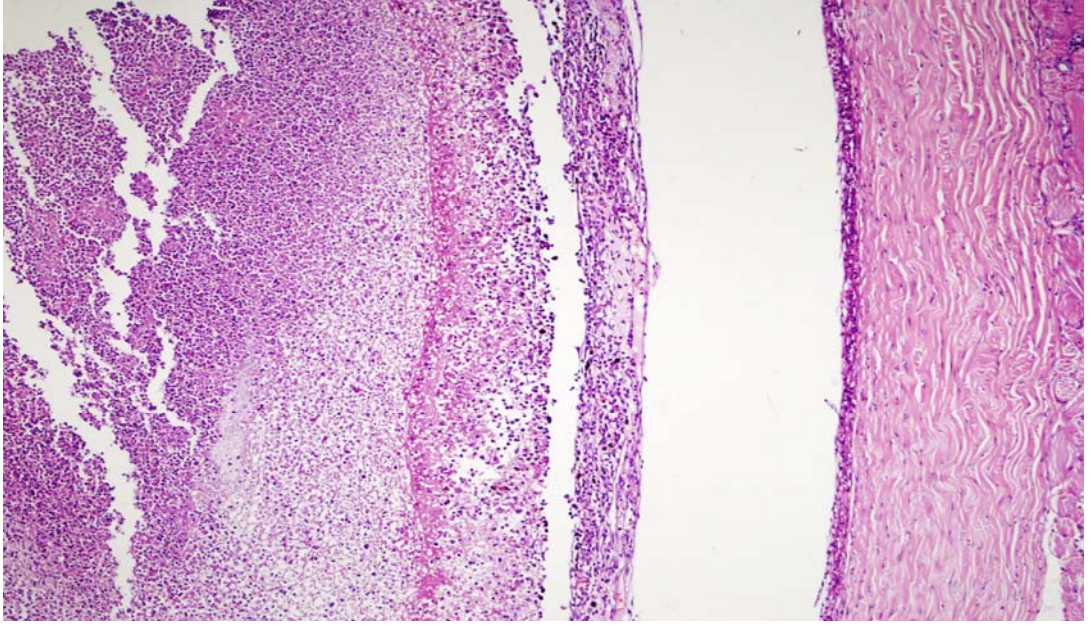
**Tablo-7.** Gruplardaki histopatolojik skorunun ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.

Gruplar	n	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SD
Grup 1	6	14.00	17.00	15.66 ± 1.0
Grup 2	6	4.00	18.00	10.40 ± 5.0
Grup 3	6	2.00	11.00	6.66 ± 3.8
Grup 4	6	2.00	13.00	7.50 ± 4.2
Grup 5	6	1.00	11.00	6.66 ± 4.3
Grup 6	6	0.00	0.00	0.00±0.0

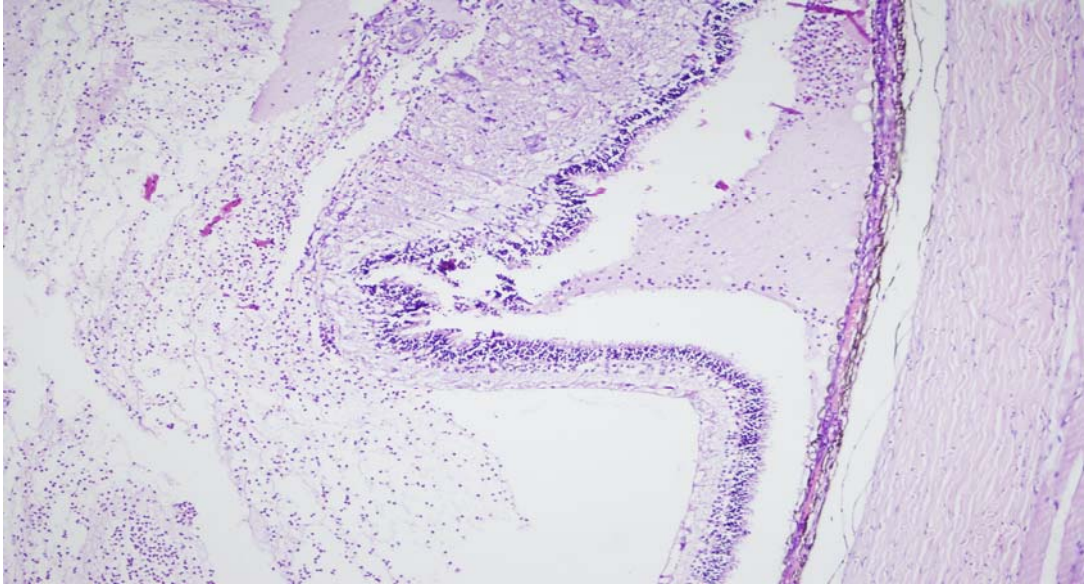


**Şekil 10:** Gruplardaki histopatolojik skorların karşılaştırılması

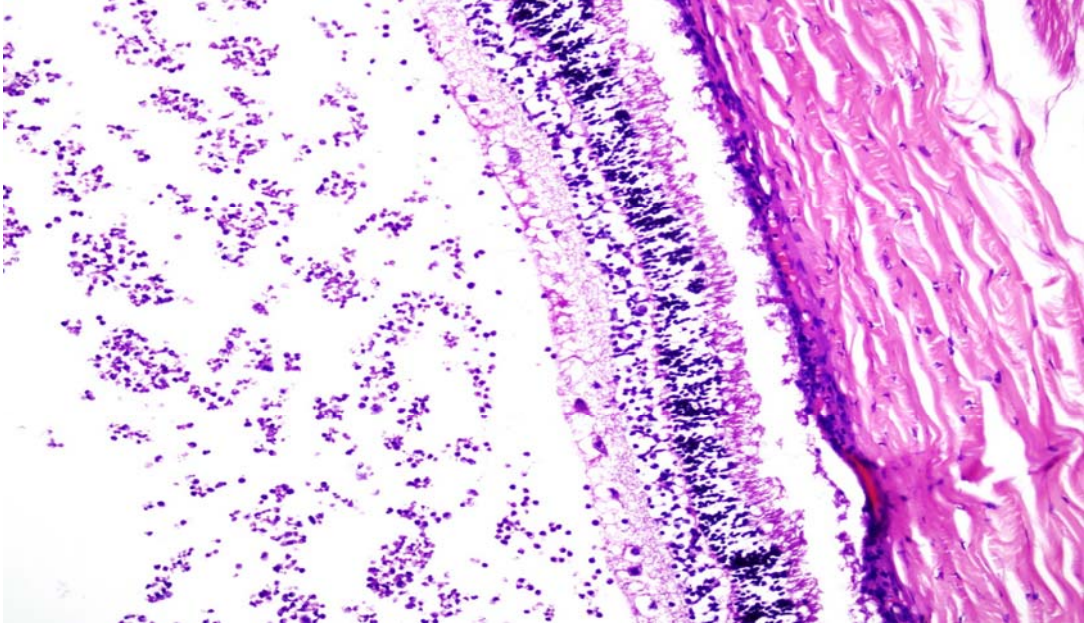




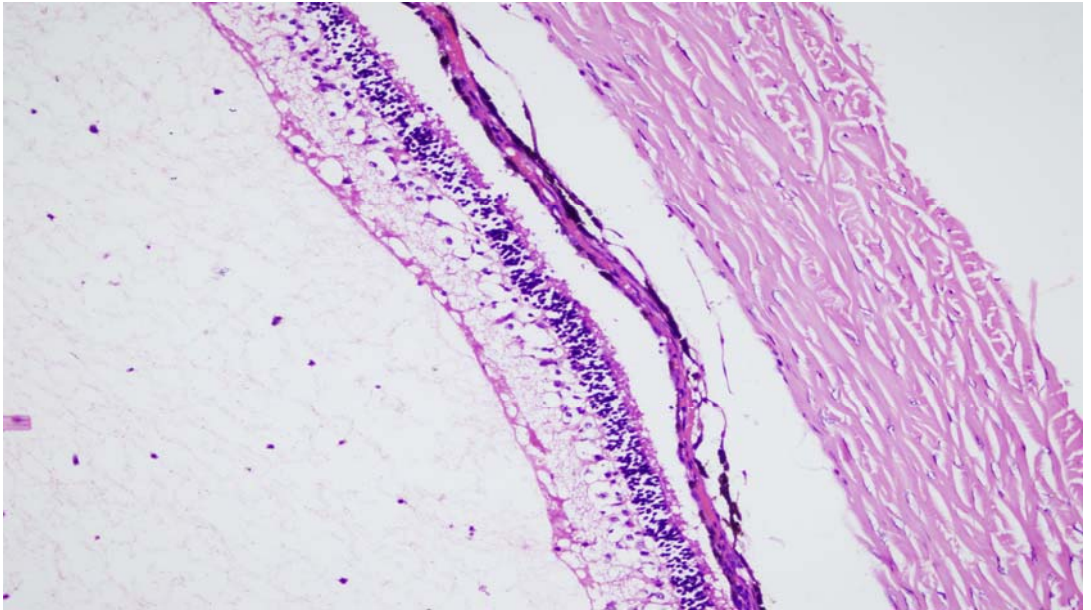
**Şekil 11:** Birinci gruba ait inflamasyonun şiddetine bağlı total retinal nekroz ve vitreusta abse formasyonu izlenmekte (H&E x 100).



**Şekil 12:** İkinci gruba ait retinada yaygın nekroz, dekolman ve vitreus kavitesinde abse formasyonu izlenmekte (H&E x 100).

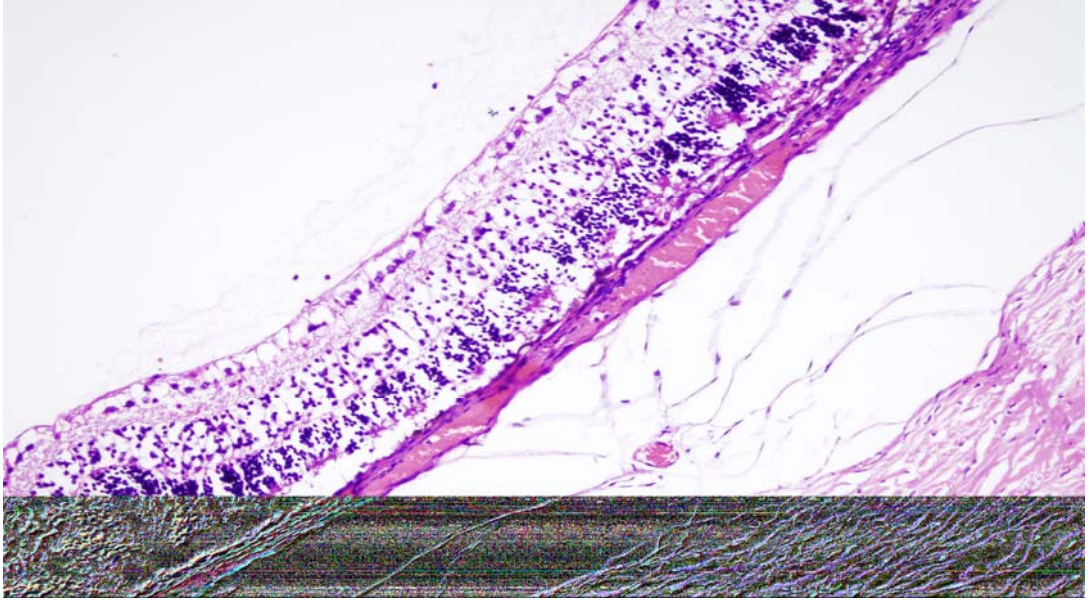


**Şekil-13.** Üçüncü gruba ait retinanın normal yapısının korunduğu ve vitreus kavitesinde ise sınırlı bir nötrofil infiltrasyonu izlenmekte (H&E x 200).

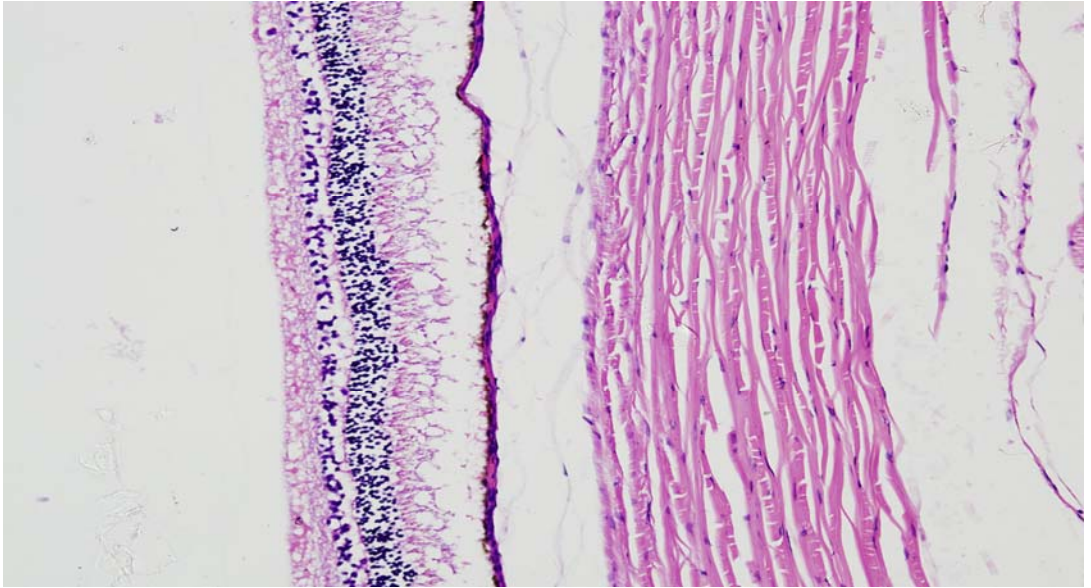


**Şekil 14:** Dördüncü gruba ait retinanın normal yapısının korunduğu ve vitreus kavitesinde ise minimal eksudasyon ve nötrofil infiltrasyonu izlenmekte (H&E x 200).





**Şekil 15:** Beşinci gruba ait retina ve vitreus kavitesinde minimal bir eksudasyon ve infiltrasyon izlenmekte (H&E x 200).



**Şekil 16:** Altıncı gruba ait normal histolojik görünüm (H&E x 100).

## 6. TARTIŞMA

Endoftalmi, göz içi cerrahi, perforan yaralanma ya da endojen enfeksiyon sonrası gelişebilecek ciddi ve yıkıcı bir komplikasyondur. Özellikle son yıllarda vitreoretinal cerrahinin gelişmesi ve intravitreal antibiyotiklerin artan kullanımı ile endoftalmili gözlerin prognozları daha iyi olmaya başlamıştır. Endoftalmili gözlerin görsel ve anatomik prognozunu etkileyen faktörler, endoftalmiye sebep olan organizmaların virülansı, inflamasyonun şiddeti, şikayetlerin başlamasından uygun tedaviye kadar geçen zaman ve eşlik eden hasarlardır (12).

Endoftalmi göz hekimlerinin büyük korkusu olmakla birlikte, asepsi antisepsi kurallarının gelişmesi, tek kullanımlık malzemenin yaygınlaşması, antibiyotiklerin daha yaygın ve bilinçli kullanımı, ameliyat öncesi hazırlık ve ameliyatta kullanılan mikrocerrahi teknikler ve ameliyat sonrası bakım koşullarının iyileştirilmesi ile ihmal edilebilir oranlara düşürülmüştür.

Geçmiş yıllarda endoftalmi tedavisindeki temel yaklaşım topikal, intravenöz ve intramüsküler antibiyotik kullanımı idi. Sistemik antibiyotik uygulamasının sistemik toksisite ve yatarak tedavi gerektirmesi yanı sıra, ekonomik maliyeti dikkate alınarak bu uygulamadan vazgeçilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır (156). Sistemik antibiyotik uygulanması esnasında, kullanılan ilaçların hedef bölgeye yeterli geçişleri olmaz. Etken ajanın hedef bölgeye ulaşmasındaki en önemli engel olan kan-beyin bariyerinin analogu olarak kan-retina bariyeri bulunmakta ve bu bariyer sefalosporinler, penisilinler ve aminoglikozitler gibi özellikle hidrofilik antibiyotiklerin geçişi için uygun değildir (157). Sistemik antibiyotik uygulama sonrası koroid-retina kompleksindeki antibiyotik konsantrasyonunun vitreustakinden 1000 kat fazla olduğu belirtilmektedir (103). Enflamasyon varlığında kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı olarak vitreustaki antibiyotik

konsantrasyonu artmaktaysa da, minimum inhibitör konsantrasyonu düzeylerine ulaşabildiği şüphelidir. Ferencz ve arkadaşları (99) Gram-pozitif endoftalmilerde sistemik vankomisin uygulamasının tedavi edici herhangi bir değerinin bulunmadığı, buna karşılık intravitreal olarak uygulanan vankomisin oldukça etkin bir tedavi yaklaşımı olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Verbraeken ve ark. (158) sistemik uygulanan gentamisin ve ofloksasinin bakteriyel endoftalmide kan-retina bariyerini, sanılanın aksine zor geçtiklerini ve tek başına kullanımlarının yeterli olmadığını belirtmişlerdir. Akyol ve arkadaşları (159) Stafilokokus epidermidis ile oluşan 6 endoftalmi olgusunun 5'inde konvansiyonel tedavi (topikal, subkonjonktival ve parenteral) ile ortalama 0.4 düzeyinde görme seviyesi elde ederlerken, virülan organizmalar ile oluşan 4 olgunun ancak birinde görmenin arttığını bildirmişlerdir. Virülan organizmalarla oluşan endoftalmilerin konvansiyonel yolla tedavisinin genellikle başarısızlıkla sonuçlanmasının nedeni büyük olasılıkla, konvansiyonel tedavi ile antibiyotiklerin vitreusa yeterli düzeyde geçmemeleridir.

Güncel endoftalmi tedavisinde sistemik antibiyotikler, topikal güçlendirilmiş antibiyotikler, intravitreal antibiyotik enjeksiyonu ve PPV uygulanmaktadır. Endoftalmi tedavisinde antimikrobiyal tedavinin amacı, mikroorganizmayı etkisiz kılacak uygun antimikrobiyal ajanın dokuya zarar vermeyecek yeterli vitreus konsantrasyonunun sağlanmasıdır. Hedef mikroorganizmanın eliminasyonu için antimikrobiyal ajanın vitreus konsantrasyonunun MİK düzeyine veya bu dozun üzerindeki konsantrasyonlara ulaşılması gerekmektedir (160).

Endoftalmide enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın en yoğun bulunduğu yer vitreus olduğu için tedavinin hedefi de bu bölgedir. Antibiyotiklerin parenteral kullanımında kan-retina bariyeri, topikal ve subkonjonktival

kullanımında ise sklera, koroid ve retina kompleksinin oluşturduğu engel ilacın vitreusta etkili düzeylere ulaşmasını engeller. Böylece endoftalmi tedavisinde temel olarak intravitreal antibiyotik kullanımının gerekliliği ortaya çıkar (161). İntravitreal antibiyotik enjeksiyonunu ilk olarak geliştiren otörler Sallman (162) ve Leopold'tur (Silte/75). İntravitreal antibiyotik uygulaması vitrektomi yapılmadan veya vitrektomi ile birlikte verilebilir (163).

Tek doz intravitreal antibiyotik enjeksiyonunun bakteriyel endoftalmi tedavisinde yeterli olduğunu gösteren birçok çalışma olsa da, bu şekilde tedavi edilen hastalar endoftalminin tekrarı açısından risk altındadır. Özellikle 48 saat ve üstünde zaman geçen enfeksiyonlarda tek enjeksiyonun yararlı olmadığı, mutlaka enjeksiyonun tekrarı ve/veya vitrektominin de tedaviye eklenmesi gerektiği bildirilmektedir (164). Stern ve arkadaşları (165) kültür negatif olgularda tek doz intravitreal antibiyotik enjeksiyonunun yeterli olduğunu ancak, kültür pozitif olgularda intravitreal antibiyotik enjeksiyonunun tekrarı ve/veya vitrektomi gibi daha agresif tedavi yöntemlerine başvurmak gerektiğini bildirmişlerdir.

Intravitreal antibiyotikler 24-48 saat hatta vankomisinde 70 saatin üzerinde göz içinde tedavi edici düzeyde kalır (166). Tekrarlanan intravitreal antibiyotiklerin gerekliliği ve güvenilirliği ise çok iyi bilinmemektedir. Tekrarlanan intravitreal antibiyotiklerin güvenilirliğini araştıran bir çalışmada hayvan deney modelinde vankomisin+gentamisin yada vankomisin+amikasin 48 saat ara ile üç kez intravitreal olarak enjekte edilmiş, ilk enjeksiyon güvenli bulunmuş ancak ikinci ve üçüncü enjeksiyonların toksik retinal reaksiyonlara yol açtığı görülmüştür (167). Bu nedenle tekrarlanan antibiyotik enjeksiyonları ancak vitrektomi sırasında uygulanan antibiyotikler kültür sonuçlarına uygunluk göstermiyorsa ve göz bu ilk tedaviye cevap vermiyorsa yeniden uygun antibiyotikler seçilerek yapılabilir (161).

Barza ve arkadaşları (168) çeşitli nedenlerle PPV yapılacak hastalara, preoperatif subkonjonktival seftriakson, seftazidim, veya vankomisin enjeksiyonu yapmışlar ve daha sonra vitreustaki ilaç düzeylerini ölçmüşler ve her üç ilacın da vitreusa penetrasyonunun çok düşük olduğunu göstermişlerdir. Ancak sadece intravitreal tedavi yapılanlarda yüksek ön segment antibiyotik konsantrasyonu elde edilmek isteniyorsa, topikal ve subkonjoktival antibiyotik tedavisi verilebilir (169). Pavan ve Brinser (170) sistemik antibiyotik nedeniyle psödomembranöz kolitis gelişen ve bu nedenle subtotal kolektomi yapılmak zorunda kalınan bir olgularından sonra sistemik antibiyotik kullanmadan yaptıkları endoftalmi tedavisi ile sonuçların, sistemik antibiyotik kullanılan çalışmalardan farklı olmadığını, bu nedenle sistemik antibiyotiklerin potansiyel yan etkileri nedeniyle rutin olarak kullanılmaması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca EVS çalışmasında, akut ve subakut endoftalmisi olan hastalarda intravitreal tedaviyi takiben intravenöz seftazidim ve amikasin tedavisinin verilip verilmemesinin nihai görmeye bir etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle endoftalmi vitrektomi çalışma grubu sistemik antibiyotik kullanımını önermemektedir. (156). Bunun yanında bazı çalışmalarda, sistemik tedavide intravitreal penetrasyonu daha iyi olan florokinolon ve imipenem gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılabileceği ileri sürülmüştür (171). Bu nedenle biz de çalışmamızda endoftalmi tedavisinde antibiyotik uygulamasını intravitreal yöntemle yaptık.

EVS'nin yaptığı çalışmada intravitreal antibiyotik enjeksiyonu ve erken vitrektominin birlikte uygulanması ile yalnızca intravitreal antibiyotik uygulanması karşılaştırılmıştır. Başvuru anında görme keskinliği el hareketleri veya daha iyi olan olgularda vitrektomi yapılan grup ile yalnızca intravitreal antibiyotik enjeksiyonu yapılan grup arasında görsel sonuçlar açısından fark saptanmamıştır. Bununla

birlikte başvuru anında görme keskinliği yalnızca ışık hissi olan olgularda tedaviye vitrektominin eklenmesinin, vitrektomi uygulanmayanlara göre üç kat daha sıklıkla 0.5 ve üzerinde (sırasıyla %33, %11), iki kat daha sıklıkla 0.2 ve üzerinde (sırasıyla %56, %30) sonuç görme keskinliği elde edilmesine ve ağır görme kaybı sıklığında ise %50 azalma (sırasıyla %20, %47) sağladığı bildirilmiştir (156). Bununla birlikte EVS protokolüne göre tedavi uygulanan olguların incelendiği bir başka geniş seride ise vitrektomi uygulanmasına rağmen, katarakt cerrahisi sonrası gelişen ve başvuru anındaki görme keskinliği ışık hissi olan akut endoftalmi olgularının yalnızca %12.5'inin 0.5 ve üzerinde sonuç görme keskinliğine ulaşabildiklerini bildirmişlerdir (172). Arıkan ve arkadaşları (173) postoperatif endoftalmi ile gelen 15 hastada yapmış oldukları intravitreal antibiyotik uygulaması sonrası, 3 olguda (% 20) ışık hissi kaybı, 6 olguda (% 40) el hareketleri, 1 olguda(%6.7) 0.1, 4 olguda (% 26.6) 0.2 ve üstü görme keskinliği elde etmiş olduklarını ve alınan vitreus örneklerinin hiçbirinde kültürde üreme elde edemediklerini bildirmişlerdir.

Koç ve arkadaşları (174) psödafakik endoftalmi gelişen 28 hastada yapmış oldukları intravitreal antibiyotik veya PPV sonrası ile 20/100 üzeri görme keskinliğini % 64, 20/40 ve üzeri görme keskinliğini %25 olarak bildirmişlerdir. Şen ve arkadaşları (175) postoperatif endoftalmi gelişen 39 hastada yapmış oldukları intravitreal antibiyotik veya PPV sonrası ile 5/10 ve daha iyi görme keskinliğini % 21.1, 1/10 ve daha iyi görme keskinliğini % 50 olarak bildirmişlerdir. Heaven ve arkadaşları (176) vitrektominin ancak vitreus reaksiyonu çok belirgin ise kullanılmasını, aksi takdirde vitrektomiden kaçınılmasını önermişlerdir.



Endoftalmi tedavisinde aminoglikozitlerin güvenlik aralıklarının dar olması nedeniyle, bazı yazarlar aminoglikozitler yerine intravitreal 3. kuşak sefalosporinlerin kullanımını önermektedirler (177,178)

Üçüncü kuşak bir sefalosporin olan seftazidim Gram-negatif bakteriyel endoftalmilerin proflaksisi ve tedavisinde aminoglikozitlerin yerine bir seçenek olarak görülmektedir (55,136-141). Çünkü aminoglikozitlerde görülen dar güvenli doz aralığının seftazidimde olmadığı görülmüştür (55,137,138,142). Primatlarda yapılan bir çalışmada seftazidimin 10 mg' a kadar retinotoksik olmadığı kanıtlanmıştır (141). Ayrıca Gram-negatiflerin seftazidime daha hassas oldukları ve endoftalmide vitreustaki asidik veya hipoksik ortamın seftazidimin etkinliğini artırabileceği bildirilmiştir (55,139). Hayvan modellerinde seftazidimin intravenöz verilmesinden sonra özellikle inflame ve afakik vitrektomize gözlerde, vitreus kavitesine iyi geçtiği ve endoftalmide sıklıkla izole edilen Gram-negatifler, Streptokok, Stafilokokkus epidermidis ve Stafilokokkus aureus gibi mikroorganizmalar için MİK'nunu belirgin olarak geçildiği gösterilmiştir (141,143,144). Ancak inflame olmayan fakik ve afakik tavşan gözlerinde ilacın intravitreal geçişinin iyi olmadığı bulunmuştur (145).

Seftazidimin göz içi penetrasyonunun travma ve endoftalmide arttığı bildirilmiştir (145,179). Normal gözlerde intravenöz verilen seftazidimin birinci saatte intravitreal konsantrasyonu düşük, vitrektomili ve afakik/vitrektomili gözlerde ise cerrahiden hemen sonra verildiğinde yüksek konsantrasyonda olduğu bulunmuştur (180). İnflame tavşan gözü seftazidime sefazolinden daha fazla geçirgendir (145). Seftazidim ve vankomisin intravenöz birlikte alınmasında aminoglikozitlerin aksine sistemik toksisitede bir artış bildirilmediği için bu kombinasyonun mikroorganizma belirlenmeden ve antibiyotik hassasiyetine

bakılmadan önce ilk seçenek olarak tercih edilebileceği bildirilmiştir (137). Bununla birlikte, seftazidimin subkonjonktival verilmesiyle vitreusta terapötik konsantrasyonlara ulaşılamamaktadır (168,181-183). Erken ve agresif seftazidim tedavisiyle klinik sonuçları çok kötü olmasına rağmen, bazı *Pseudomonas aeruginosa* endoftalmilerinde bir miktar görmenin korunduğu tespit edilmiştir (55). BOS'a geçişi iyi olan seftazidimin endoftalmi profilaksisi ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmekte ve günümüzde birçok klinikte endoftalmi profilaksi ve tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır (145).

Dördüncü kuşak bir sefalosporin olan sefepimin göz hastalıklarında kullanımı hakkında klinik ve deneysel çalışmalar sınırlı sayıdadır. Yapılan bir çalışmada vitrektomi operasyonu öncesi hastalara 1-2 gr intravenöz verilen sefepimin, maksimum vitreus konsantrasyonuna 2. saatte ulaştığı tespit edilmiştir. Bu konsantrasyonun MİK değeri açısından *Stafilokokkus aureus*, *Stafilokokkus epidermidis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkisiz, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Hemofilus influenza*, *Streptokokkus pneumonia*, *Streptokokkus pyogenes* ve *Enterobacter*'lere karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (151).

Barardeli ve Bryson (184) sefepimin 3. kuşak sefalosporinlerden daha yüksek invitro Gram-negatif etkinliğe sahip olduğunu, beta laktamaz hidrolizine dirençli olması ve tip1 beta laktamazları fazla indüklemesinin önemli olduğunu bildirmiştir. Günde iki kez intravenöz (1-2 gr) uygulanan sefepimin, günde üç kez uygulanan seftazidimden daha etkili olduğu, nötropenili hastalardaki ampirik ateş tedavisinde ise gentamisin+merosilin veya seftazidim+piperasilin kadar etkili olduğunu vurgulamışlardır. Yapılan çalışmalarda sefepimin Gram-pozitif organizmalar ve *Enterobacteriaceae*'ye karşı sefotaksime, diğer Gram-negatif mikroorganizmalara karşı seftazidime benzer etkinliğinin bulunduğu ve sefepimin

özellikle *Stafilokokkus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu nazokomiyal enfeksiyonlarda faydalı olabileceği belirlenmiştir (185). Bu yüksek etkinliğinden dolayı bizde çalışmamızda, en agresif Gram-negatif mikroorganizmalardan olan *Pseudomonas aeruginosa* endoftalmisi oluşturarak bu endoftalminin tedavisinde sefepimin etkinliğini ve seftazidime bir alternatif olarak kullanılabilirliğini *invivo* olarak göstermeye çalıştık.

Özdamar ve arkadaşlarının (186) yapmış oldukları bir çalışmada intravenöz verilen 1-2 gr sefepimin maksimum hümor aköz konsantrasyonuna 30 dakika sonra ulaştığı ve bu maksimum hümor aköz konsantrasyonunun MİK değeri açısından *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Hemofilius influenza*, *Streptokokkus pneumonia*, *Streptokokkus pyogenes* ve *Enterobacter*, *Acinetobacter* ve metisiline hassas *Stafilokokkus aureus*, *Stafilokokkus epidermidis*'e karşı etkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak 1gr intravenöz kullanımının *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı MİK değeri açısından yeterli maksimum hümor aköz konsantrasyonu sağlamazken, 2 gr intravenöz kullanımının ise yeterli maksimum hümor aköz konsantrasyonu sağladığını bulmuşlardır.

Sefepimin intravitreal kullanımında geniş bir terapötik kullanım alanı bulunmaktadır. Bu konuda yapılan klinik çalışma olmamasına rağmen, tavşanlarda yapılan retinotoksisite çalışmasında intravitreal verilen sefepimin 0.5-10 mgr/0.1 ml doz aralığında retinaya toksik olmadığı, 20 mgr/0.1 ml üzerinde verildiğinde ise retinaya toksik olduğu elektoretinogramla gösterilmiştir (152). Bu çalışmaya dayanarak retinaya toksik olmayan sefepimin farklı dozlarının *invivo* olarak endoftalmi tedavisindeki etkinliğini belirleyerek gelecekte klinik çalışmalarda kullanılabilir etkin dozu belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda gruplar klinik olarak değerlendirildiğinde tedavinin 3. gününde tedavisiz grup ile 0.5 mg/0.1 ml sefepim tedavisi alan grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, diğer tedavi gruplarıyla tedavisiz grup arasında ise anlamlı fark olduğu izlendi. Tedavinin 6. gününde ise tedavisiz grup ile tedavi alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Bu da bize endoftalminin klinik olarak kontrolünde 0.5 mg/0.1 ml sefepim dozunun ilk başta yetersiz geldiğini göstermektedir. Grupların ortalama ve SD değerlerine bakıldığında seftazidim ve sefepimin eşit dozları (1 mg/0.1 ml) arasında ise klinik etkinlik açısından herhangi bir fark olmadığını saptadık. Bunun yanında sefepimin dozunun artırılmasının ise klinik olarak anlamlı bir üstünlük sağlamadığını, ancak tedavi grupları içinde ortalama en düşük klinik skorun ise 4. gruba (2 mg/0.1 ml) ait olduğu sonucunu gözlemledik.

Çalışmamızda mikrobiyolojik olarak vitreus aspiratlarından yapılan ekimlerde üreyen bakterilerin koloni yoğunluğu açısından tedavi alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, herhangi bir tedavi almayan grup tedavi alan gruplarla karşılaştırıldığında ise anlamlı fark izlendi. Ancak çalışmamızda tedavi gruplarından grup 4'te (2 mg/0.1 ml) kültürlerden elde edilen kolonilerden bakteri yoğunluğunun CFU/ml olarak diğer gruplara göre oldukça az olduğu saptandı. Bu da bize sefepimin dozunun artırılmasının istatistiksel olarak seftazidime ve diğer sefepim dozlarına bir üstünlük sağlamasa da bakteri yoğunluğunu oldukça azalttığını göstermektedir.

Histopatolojik olarak bakıldığında tedavisiz grup ile 0.5 mg/0.1 ml sefepim tedavisi alan grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, bu iki grupta vitreusta yoğun inflamasyon olduğu ve retinada yoğun inflamasyona paralel olarak yaygın retinal nekroz ve total retina dekolmanının olduğu izlendi. Diğer tedavi gruplarıyla

tedavisiz grup arasında ise histopatolojik olarak anlamlı fark izlendi. Grup 3,4 ve 5'te ise histopatolojik değişikliklerin benzer olduğu, vitreus inflamasyonunun belirgin şekilde azaldığı, yer yer retina dekolmanı ve retinal hasar olsa da inflamasyon ve infiltrasyonun kontrol altına alındığı gözlemlendi. Bu sonuç bize 0.5 mg/0.1 ml sefepim tedavisinin geç dönemde bakterileri öldürüp klinik olarak düzelme sağlasa bile histopatolojik olarak yeterli endoftalmi tedavisi sağlamadığını göstermektedir. Grupların ortalama ve SD değerlerine bakıldığında 1mg/0.1 ml sefepim tedavisiyle 1mg/0.1 ml seftazidim tedavisinin birbirine yakın etkinlikte olduğu, sefepim dozunun artırılmasının tedaviye ek bir fayda sağlamadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma 0.5 mg/0.1 ml sefepim dozunun endoftalmi tedavisinde geç dönemde klinik düzelme sağladığı ancak histopatolojik olarak yeterli düzelme sağlamadığını gösterdi. Sefepimin 1 ve 2 mg/0.1 ml intravitreal dozlarının *Pseudomonas aeruginosa* endoftalmisinin tedavisinde 1 mg/0.1 ml seftazidim uygulaması kadar etkili olduğu ancak seftazidim uygulamasından daha üstün olmadığı görüldü. Bununla beraber sefepimin, seftazidime göre daha geniş bir Gram-pozitif ve Gram-negatif etkinliğinin olmasından dolayı gelecekte endoftalmi tedavisinde tek başına veya ampirik tedavide seftazidim yerine kullanılabilecek bir ajan olduğunu düşünmekteyiz. Bunun için daha geniş kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kaynak S, Durak İ, Bahar İH, Kazancı L. Endoftalimde pars plana vitrektomi. Ret-vit 1994; 2: 182-188.
2. Akbatur HH. Endoftalmiler. Akbatur HH, Şengün A (editörler). Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler. 1. Baskı, Ankara: Atlas kitapçılık, 2002;31: 415-461.
3. Ansari EA, McVerry BA: Consecutive keratitis and Candida endophthalmitis in an immunocompromised patient with chronic lymphocytic leukaemia. Eye 1997; 11:943-945.
4. Shah CV, Jones DB, Holz ER: Microsphaeropsis olivecea keratitis and consecutive endophthalmitis. Am J Ophthalmol. 2001; 131:142-143
5. Kaushik S, Ram J, Chakrabarty A, Doqra MR, Brar GS, Gupta A: Curvularia lunata endophthalmitis with secondary keratitis. Am J Ophthalmol. 2001; 131:140-142
6. Domniz Y, Lawless M, Sutton GL, Rogers CM, Meagher LJ: Successful treatment of Paecilomyces lilacinus endophthalmitis after foreign body trauma to the cornea. Cornea. 2001; 20:109-111.
7. Gregor RJ, Chong CA, Augsburger JJ, Eagle RC Jr, Carlson KM, Jessup M et al: Endogenous Nocardia asteroides subretinal abscess diagnosed by transvitreal fine-needle aspiration biopsy. Retina 1989; 9:118-21.
8. Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D'Amico DJ, Baker AS: Endogenous bacterial endophthalmitis: report of a ten-year retrospective study. Ophthalmology 1994; 101:832-838.
9. Puliafito CA, Baker AS, Haaf J, Foster CS. Infectious endophthalmitis: review of 36 cases. Ophthalmology 1982; 89:921-929.

10. Marx JL. Posteriör üveitis / Endophthalmitis. Ed: Yanoff M, Duker JS; Ophthalmology Textbook 1998; 10:211-216.
11. Peyman GA, Daun M. Prophylaxis of endophthalmitis. Ophthalmic Surg 1994; 25:671-674.
12. D'Amico DJ, Noorily SW. Postoperative endophthalmitis. In: Albert DM, Jacobiec FA, editors. Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994: 1159-1169.
13. Verbraeken H. Sur l' etiologie des endophthalmies. J Fr Ophtalmol 1986; 9: 381-383.
14. Theodore FH: Bacterial Endophthalmitis After Cataract Surgery. In Complications After Cataract Surgery Ed. Theodore F H Little Brown And Co Boston 1964,54-79.
15. Aaberg TM Jr, Flynn HW, Schiffman J, Newton J. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10-year review of incidence and outcomes. Ophthalmology 1998; 105:1004-1010.
16. Eifrig CW, Flynn HW Jr, Scott Iu, Newton J. Acute-onset postoperative endophthalmitis: Review of incidence and visual outcomes (1995-2001). Ophthalmic Surg Lasers 2002; 33: 333-378.
17. Aiello LP, Javitt JC, Waring GO, Bacterial and fungal endophthalmitis after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 1993; 115: 309-316.
18. Greenfield DS, Suner IJ, Miller MP, Kangas TA, Palmberg PF, Flynn HW Jr. Endophthalmitis after filtering surgery with mitomycin. Arch Ophthalmol. 1996;114: 943-949.
19. Rubin SE, Nelson LB: complications of strabismus surgery. In: strabismus surgery Co Philadelphia 1992;5:157-164.

20. Mosfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, Kaiser RS, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide enjection . Am J Ophthalmol. 2003; 136: 791-796.
21. Brinton GS, Topping TM, Hyndiuk RA, Aaberg TM, Reeser FH, Abrams GW. Posttraumatic endophthalmitis. Arch Ophthalmol 1984; 102:547-550.
22. Davey RT Jr, Tauber WB: Posttraumatic endophthalmitis: the emerging role of Bacillus cereus infection. Rev Infect Dis 1987; 9:110-123.
23. Mieler WF, Ellis MK, Williams DF, Han DP. Retained intraocular foreign bodies and endophthalmitis. Ophthalmology 1990; 97:1532-1535
24. Alfaro V, Roth D, Liggett E. Posttraumatic endophthalmitis. Retina 1994; 14:206-11.
25. Ovalı T. Travmatik Endoftalmi ve Sempatik Oftalmi. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2004; 13:158-163
26. Speaker MG, Milch FA, Shah MK. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. Ophthalmology 1991; 98:639-649.
27. Birinci H, Birinci A, Şahin M, Öge F, Öge İ. Konjonktival floranın insülin kullanan diabetik hastalar ile kontrollerde karşılaştırılması. T. Oft Gaz 1998; 28:144-146.
28. Çakar P, Özdemir Ö. Katarakt cerrahisi sonrası gelişen endoftalmiler. T K Oftalmoloji 1997; 6:210-217.
29. Adenis JP, Saint-Blancat P, Denis F, Mounier M. Infections oculaires a anaerobie. J Fr Ophthalmol 1991; 14 (5):333-343.



30. Bezirtzoglou E, Romond C. Nosocomial infections of acular conjunctiva in newborns delivered by cesarian section. *Ophthalmic Res* 1991; 23:79-83.
31. Birinci H, Birinci A, Acar O, ve ark.: Hemodiyaliz hastalarında konjonktival flora. *T Klin Oftalmol.* 1998; 7: 262-265.
32. Bülbul M, Bekir N. Gözün yüzeyel savunma mekanizmaları. *T Klin J Ophthalmoloji* 1996;5:71-76.
33. Manav G, Bilgin L, Gezer A, ve ark.: Normal popülasyonda konjonktival flora. *T Oft Gaz.* 1992;12: 121-124.
34. Mannis, MJ.: Bacterial Conjunctivitis In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Clinical Ophthalmology. Revised Ed.* 1997; 4: 1-7.
35. Watanebe K, Numata-Watanebe K, Hayasaka Seiji: Meticillinresistant Staphylococci and ofloxacin-resistant bacteria from clinically healthy conjunctivas. *Ophthalmic Res.* 2001; 33: 136-139.
36. Hara J, Yasuda F, Higashitsutsumi M.: Preoperative disinfection of the conjunctival sac in the cataract surgery. *Ophthalmologica.* 1997; 211: 62-67.
37. Çoşkun M, Koçak Altıntaş AG, , Simavlı H, Anayol MA, Toklu Y, Çelikkilek N, Şimşek Ş. Normal Konjonktival Floranın Analizi ve Florokinolonlar ile Penisilin Türevlerine Karşı Antibiyogram Duyarlılığının İncelenmesi. *Glo-Kat* 2007; 2: 167-170.
38. Salvanet-Bouccara A, Forestier F, Coscas G, Adenis JP, Denis F. Endophtalmies bacteriennes. *J Fr Ophtalmol* 1992; 15 (12): 669-678.
39. Roussel TJ, Culbertson WW, Jaffe NS. Chronic postoperative endophthalmitis associated with Propionibacterium acnes. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:1199-1201.

40. Sherwood WR, Rich WJ, Jacop JS, Hart RJ, Faidchild YL. Bacterial contamination of intraocular and extraocular fluids during extracapsular cataract extraction. *Eye* 1989; 3: 308-321.
41. Vafidis GC, Marsh RJ, Stacey AR. Bacterial contamination of intraocular surgery. *Br J. Ophthalmol* 1984; 68: 520-523.
42. Yaylalı V, Kaleli İ, Özden S, ve ark.: İntraoküler lens implantasyonlu katarakt cerrahisinde eksternal flora ve bakteriyel kontaminasyon. *MN Oftalmol.* 1999; 6: 317-321.
43. Oğuz H, Satıcı A, Güzey M, ve ark.: Fakoemülsifikasyon yöntemiyle katarakt cerrahisinde irrigasyon-aspirasyon sıvılarının mikrobiyolojik değerlendirilmesi. *T Klin Oftalmol.* 1998; 7: 266-269.
44. Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH, Kelsey SF. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 1-17.
45. Bohigian GM: Endophthalmitis. In: Complications in ophthalmic surgery. Krupin ED, Kolker T, Wolfe AE, London 1993; 2: 2-16
46. Gilligan PH. Pseudomonas and Burkholderia. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manual of Clinical Mikrobiology.* 6. ed. American Society for Microbiology, Washington, D. C. 1995;509-519.
47. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe Pseudomonas infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 229-333.
48. Jafee M, Jafe GF. *Surgical Techniques Cataract Surgery and its complications fifth edition.* Eugenia A.K. The C.V Mosby Company St. Louis, Toronto, Princeton 1990; 52.

49. Wilson R, Dowling RB. Lung infections. 3. *Pseudomonas aeruginosa* and other related species. *Thorax* 1998; 53: 213-219.
50. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF, Butel JS, Ornston LJ. *Review of Medical Microbiology*. 17. ed. Appleton & Lange, Connecticut, 1987.
51. Ng EW, D'Amico DT. Therapeutic efficacy of intravitreal ceftazidime, imipenem and amikacin in a swine model of posttraumatic *Pseudomonas aeruginosa* endophthalmitis. *Retina* 1997; 17: 464-465.
52. Alfaro 3rd DV, Hudson SJ, Kasowski EJ, Barton CP, Brucker AJ, Lopez JD, Beverly DT, King LP. Experimental *Pseudomonas* posttraumatic endophthalmitis in a swine model. Treatment with ceftazidime, amikacin and imipenem. *Retina* 1997; 17: 139-145.
53. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am. J. Med.* 1989; 87: 540-546.
54. Korvick JA, Yu VL. Antimicrobial agent therapy for *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991; 35: 2167-2172.
55. Irvine WD, Flynn Jr HW, Miller D, Pflugfelder SC. Endophthalmitis caused by gram-negative organisms. *Arch. Ophthalmol.* 1992; 110: 1450-1454.
56. Reedy JS, Wood KE. Endogenous *Pseudomonas aeruginosa* endophthalmitis: a case report and literature review. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1386-1389.
57. Montan PG, Koranyi G, Setterquist HE, Stridh A, Philipson BT, Wiklund K: Endophthalmitis after cataract surgery: risk factors relating to technique and

- events of the operation and patient history. A retrospective case control study. *Ophthalmology* 1998; 105:2171-2177.
58. Staudenmaier C. Current views on the prevention of postoperative infectious endophthalmitis. *Can J Ophthalmol* 1997; 32: 297-302.
59. Ng EW, Baker AS, D'Amico DJ. Postoperative endophthalmitis: risk factors and prophylaxis. *Int Ophthalmol Clin* 1996; 36: 109-130.
60. Marechal G. Prevention of ocular infections in the hospital operating room. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1996; 260: 21-23.
61. Forster RK, Abbott RL, Gelender H. Management of infectious endophthalmitis. *Ophthalmology* 1980; 87; 313-319.
62. Snyder-Perlmutter L, Katz HR, Melia M. Effect of topical ciprofloxacin 0.3% and ofloxacin 0.3% on the reduction of bacterial flora on the human conjunctiva. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26: 1620-1625.
63. Christopher N. Ta, Peter R. Egbert, Kuldev Singh, Erin M. Shriver, Mark S. Blumenkranz, Herminia Mino de Kaspar. Prospective randomized comparison of 3-day versus 1-hour preoperative ofloxacin prophylaxis for cataract surgery. *Ophthalmology* Volume 109, Number 11, November 2002.
64. Kownacki JJ. Prophylactic antibiotics in ophthalmic surgery (letter). *Surv Ophthalmol* 1997; 41: 503-504.
65. Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery. *Ophthalmology* 2002; 109: 13-24.
66. Kaynak S. Endoftalmide klinik tanı ve tedavi. Sobacı G, Ovalı T, Karagül S, Karaçorlu M, Özmert E, Hasanreisöglü B et al (Editör). *Vitreoretinal Cerrahi. 1. Baskı İstanbul: Scala BYT. 2005: 14 ;325-400*

67. Jaffe GJ, Whitcher JP, Biswell R, Irvine AR. Propionibacterium acnes endophthalmitis seven months after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Ophthalmic Surg* 1986; 17: 791-793.
68. Sanders R, Macewen CJ, Haining WM. A comparison of prophylactic, topical and subconjunctival treatment in cataract surgery. *Eye* 1992; 6: 105-110.
69. Samad A, Solomon LD, Miller MA, Mendelson J. Anterior chamber contamination after uncomplicated phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1995; 120 : 143-150.
70. Sherwood DR, Rich WJ, Jacop JS, Hart RJ, Fairchild YL. Bacterial contamination of intraocular and extracapsular fluids during extracapsular surgery. *Eye* 1989; 3: 308-312.
71. Gritz DC, Cevallos AV, Smolin G, Whitcher JP. Antibiotic supplementation of intraocular irrigating solutions. An in vitro model of antibiotic action. *Ophthalmology* 1996; 103: 1204-1208.
72. Libre PE, Chin NX. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis by antibiotics in irrigating fluid: an in vitro model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(suppl):S774.
73. Gimbel HV, Sun R, Debroff BM, Yang H: Anterior chamber fluid cultures following phacoemulsification and posterior chamber lens implantation. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27: 121-127.
74. Montan PG, Kornyi G, Philipson G: Postoperative endophthalmitis (POE) in relation to different surgical techniques in cataract extractions. A postoperative study. XIth. Congress Of The European Society Of Cataract And Refractive Surgeons. Abstract Book T-M111 6, Innsbruck 1993,82.

75. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M: Prophylactic intracameral cefuroxime: Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 977-981.
76. Johnson MW, Doft BH, Kelsey SF, Barza M, Wikson LA, Barr CC, Wisniewski SR. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. *Ophthalmology* 1997; 104: 261-272.
77. Kresloff MS, Castellarn AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 1998; 43: 193-224.
78. Huber-Spitzy V, Arock-Mettinger E, Herkner K. Diagnosis and therapy of bacterial endophthalmitis, and serum levels of inflammation markers. *Infection* 1992; 20:122-127.
79. Salvanet-Bouccara A, Cherifi M, Serrhini A, Feys J, Forestier F. Endophthalmies torpides chez le pseudophake: difficultes diagnostiques et therapeutiques. *J Fr Ophtalmol* 1990; 13: 333-338.
80. Pettit TH, Olson RJ, Foos RY, Martin WJ. Fungal endophthalmitis following intraocular lens implantation: A surgical epidemic. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1025-1039.
81. Jack J Kanski. Acute Bacterial Endophthalmitis. *Clinical Ophthalmology* Sixth Ed. 2007; 12: 355.
82. Theodore FH. Mycotic endophthalmitis after cataract surgery. *Int Ophthalmol Clin* 1964; 4: 861-881.
83. Meisler DM, Mandelbaum S: Propionibacterium-associated endophthalmitis after extracapsular cataract extraction: Review of reported cases. *Ophthalmology* 1989; 96:54-61.

84. Joondeph BC, Flynn HW Jr, Miller D, Joondeph HC: A new culture method for infectious endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1334-1337.
85. Forster RK: Etiology and diagnosis of bacterial postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1978; 85: 320-326.
86. Donahue SP, Kowalski RP, Jewart BH, Friberg TR: Vitreous cultures in suspected endophthalmitis. Biopsy or virectomy? *Ophthalmology* 1993; 100: 452-455.
87. Egger SF, Huber-Spitzy V, Skorpik C, Weghaupt H et al. Different techniques of extracapsular cataract extraction: bacterial contamination during surgery. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232:308-311.
88. Josephberg RG, Singh S, Zaidman G: Office-based no-stitch battery-operated diagnostic pars plana vitrectomy. *American Academy of Ophthalmology, Centennial Annual Meeting, Chicago, IL, Oct. 1996; 27-31*
89. Kattan H, Flynn HW, Pflugfelder SC, Robertson C, Forster SC. Nosocomial endophthalmitis survey: current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* 1991; 98: 227-238.
90. Forster RK, Abbott RL, Gelender H: Management of infectious endophthalmitis. *Ophthalmology* 87: 313-319,1980.
91. Forster RK, Zachary IG, Cottingham AJ, Norton EW. Further observations on the diagnosis, cause, and treatment of endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1976; 81 (1): 52-56.
92. Dribe WT, Mandelbaum S, Forster RK, Schwartz LK, Culbertson WW. Pseudophakic endophthalmitis. *Ophthalmology* 1986; 93 (4): 442-448.

93. Floyd RP. The intracapsular cataract extraction. In: Albert DM, Jacobiec FA, editors. Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994; 613-621.
94. Therese KL, Anand AR, Madhavan HN. Polymerase chain reaction in the diagnosis of bacterial endophthalmitis. Br J Ophthalmol 1998; 82: 1078-1082.
95. Ferrer C, Colomm F, Ferases S, Mulet E, Abad JL, Alio JL. Detection and identification of fungal pathogens by PCR and by ITS2 and 5.8S ribosomal DNA typing in ocular infections. J Clin Microbiol. 2001; 39: 2873-2879.
96. Ferrer C, Munoz G, Alio JL, Abad JL, Colomm F. Polymerase chain reaction in the diagnosis in fungal keratitis caused by *Alternaria alternata*. Am J Ophthalmol 2002;133: 398-399.
97. Parke II DW, Brinton GS. Endophthalmitis. In: Tabbara KF, Hyndiuk RA, editors. Infections of the eye. Boston: Little, Brown and Company. 1986;563-585.
98. Ko YC, Liu CJ, ChungYM, Tsai WC. Bilateral endogenous *Candida* endophthalmitis as the presenting manifestation of diabetes mellitus. Eye 2001; 15: 238-240.
99. Ferencz JR, Assia EI, Diamantstein L, Rubinstein E. Vancomycin concentration in the vitreous after intravenous and intravitreal administration for postoperative endophthalmitis. Arch Ophthalmol 1999; 117:1023-1027.
100. Haider SA, Hassett P, Bron AJ. Intraocular vancomycin levels after intravitreal injection in post cataract extraction endophthalmitis. Retina. 2001; 21: 210-213.



101. Park SS, Vallar RH, Hong CH, Von Gunten S, Ruoff K, D'Amico DJ. Intravitreal dexamethasone effect on intravitreal vancomycin elimination in endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1058-1062.
102. Olson JC, Flynn HW, Forster RK, Culbertson WW: Results in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1983; 90(6): 692-697.
103. Barza M, Kane A, Baum JL. Regional differences in ocular concentrations of gentamicin following subconjunctival and retrobulbar injections in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1977; 83:407-411.
104. Campochiaro PA. Acute postoperative bacterial endophthalmitis. *Ophthalm Clin North Am* 1990; 1: 84-88.
105. Meredith TA: Vitrectomy for infectious endophthalmitis. In Ryal SJ, editor. *Retina*. St louis, Mosby . 1994; 3: 601-609.
106. Callegan MC, Ramirez R, Kane ST, Cochran DC, Jensen H. Antibacterial activity of the fourth-generation fluoroquinolones gatifloxacin and moxifloxacin against ocular pathogens. *Adv Ther* 2003; 20: 246-252.
107. Micheals GR. *Vitreous surgery C.V. Mosby Co. St Louis* 1981; 209-367.
108. Von Salman L. Penicilin therapy of infection of vitreus. *Arch Ophthalmol* 1945; 33:455-462.
109. Von Salman L. Penetration of penicilin into the eye: Further studies. *Arch Ophthalmol* 1945; 34:195-201.
110. Peyman GA: *Drug Therapy For Endophthalmitis, Chap. 20 In Intravitreal Surgery, Sec. Ed. By. Peyman GA, Schulman JA. Prentice Hall International Inc. 1994.*
111. Das T, Sharma S. Current management strategies of acute post-operative endophthalmitis. *Semin Ophthalmol* 2003;18: 109-115.

112. Roth D, Flynn H. antibiotic selection in the treatment of endophthalmitis: the significance of drug combinations and synergy. *Surv of Ophthalmol* 1997; 41:395-401.
113. Macdonald HR, Schatz H, Allen AW, Chenoweth RG, Cohen HB, Crawford JB, et al. Retinal toxicity secondary to intraocular gentamicin injection. *Ophthalmology* 1986; 93: 871-877.
114. Seawright A, Bourke R, Cooling R. Macula toxicity after intravitreal amikacin. *Australian and Zealand J Ophthalmol* 1996; 24: 143-146.
115. Adenis JP, Maes-Castellari S. Les solutions intra-oculaires. In: Van Ooteghem M, editor. *Preparations ophtalmiques*. Paris: Tech. Et doc; 1995;232-250.
116. Campochiaro AP, Conway B. Aminoglycoside toxicity-A survey of retinal specialists. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 946-950.
117. Brod RD, Flynn HW, Clarkson JG, Flugfelder SC, Culbertson WW, Miller D. Endogenous Candida endophthalmitis-Management without intravenous Amphotericin B. *Ophthalmology* 1990; 97: 666-674.
118. Kwok AK, Hui M, Pang CP, Chan RC, Cheung SW, Yip CM., Lam DS, Cheng AF. An invitro study of ceftazidime and vancomycin concentrations in various fluid media: implications for use in treating endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1182-1188.
119. Lifshitz T, Lapid-Gortzak R, Finkelman Y, Klemperer I. Vancomycin and ceftazidime incompatibility upon intravitreal injection. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1
120. Peyman G, Lee P, Seal DV. *Endophthalmitis - diagnosis and management*. Taylor & Francis, London: 2004; 1-270.

121. Das T, Jalali S, Gothwal VK, Sharma S, Naduvilath TJ. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1050-1055.
122. Liu SM, Way T, Rodrigues M, Steidl MS. Effects of intravitreal corticosteroids in the treatment of *Bacillus cereus* endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 803-806.
123. Shah GK, Stein JD, Sharma S, Sivalingam A, Benson WE, Regillo CD, Brown GC, Tasman W. Visual outcomes following the use of intravitreal steroids in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000;107: 486-489.
124. Gülay Z. Hücre duvarı sentezini etkileyen antibakteriyeller. *Ankem Derg* 2003; 17: 192-204.
125. Neu HC, Labthavikul P. Antibacterial activity and beta-laktamase stability of ceftazidime, an aminothiazolyl cephalosporin potentially active against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 11-18.
126. Elliott TSJ, Greenwood D. The morphological response of *Pseudomonas aeruginosa* to aztreonam, ceftazidime and N-formimidoyl thienamycin. *J Med Microbiol* 1984; 17: 159-169.
127. Hayes MV, Ward JB. The role of penicillin-binding proteins in the antibacterial activity of beta-laktam antibiotics. In : Lorian V (ed). *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 2. ed. William & Wilkins, Baltimore, 1986; 722-756.
128. Dubois V, Arpin C, Melon M, Melon B, Andre C, Frigo C, Quentin C. nosocomial outbreak due to a multiresistant strain of *Pseudomonas*



136. Alfaro DV, Davis J, Kim S, Bia F, Boqard JF, Briqqq JW, Liqqett PE. Experimental *Bacillus cereus* post-traumatic endophthalmitis and treatment with ciprofloxacin. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:755-758.
137. Meredith TA, Aguilar HE, Shaarawy A, Kincaid M. Vancomycin levels in the vitreous cavity after intravenous administration. *Am J Ophthalmol* 1995;119: 774-778.
138. Donahue SP, Kowalski RP, Eller AW, Devaro JM, Jewart BH. Empiric treatment of endophthalmitis: are aminoglycosides necessary? *Arch Ophthalmol* 1994;112: 45-47.
139. Doft BH, Barza M. Ceftazidime or amikacin: Choice of intravitreal antimicrobials in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 17-18.
140. Aaberg TM, Flynn HW. Intraocular ceftazidime as an alternative to the aminoglycosides in the treatment of endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 18-19.
141. Compochiaro PA, Green R. Toxicity of intravenous ceftazidime in primate retina. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1625-1629.
142. Compochiaro PA, Conway BP. Aminoglycoside toxicity- survey of retinal specialists: implications for ocular use. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 946-950.
143. Meredith TA. Antimicrobial pharmacokinetics in endophthalmitis treatment: Studies of ceftazidime. *Trans Am Ophthalmol* 1993; 91:653-699.
144. Conte JE, Barriere SL. *Manual of antibiotics and infectious diseases*. Philadelphia: Lea&Febrieger 1993;144-145.

145. Aguilar HE, Meredith TA, Shaarawy A, Kincaid M, Dick J. Vitreous cavity penetration of ceftazidime after intravenous administration. *Retina* 1995; 15: 154-159.
146. Çakır N. Gram negatif etkili antibakteriyel ajanlar ve klinik kullanımları (sefalosporinler). Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Usluer G (Editörler). Önemli ve sorunlu gram negatif bakteri infeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004; 410-428.
147. Wynd MA, Paladino JA. Cefepime: a fourth- generation parenteral cephalosporin. *Ann Pharmacother.*1996; 30: 1414-1424.
148. Hardin TC, Jennings TS: Cefepime. *Pharmacotherapy.* 1994; 114: 657-668.
149. Chong Y, Lee K, Kwon OH. In-vitro activities of cefepime against *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and other aerobic Gram- negative bacilli. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 21-29.
150. Thornsberry C, Brown SD, Yee YC, et al. In-vitro activity of cefepime and other antimicrobials: survey of European isolates. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32:31-53.
151. Aras C, Özdamar A, Öztürk R, Karacorlu M, Özkan S. Intravitreal penetration of cefepime after systemic administration to humans. *Ophthalmologica* 2002; 216: 261-264.
152. Jaw WM, Shockley RK. Toxicity and pharmacokinetics of cefepime following intravitreal injection in pigmented rabbit eyes. *J Ocul Pharmacol* 1988; 4: 345-349.
153. Player U, Mondino BJ, Adamu SA, Pitchekian-Halabi H, Engstrom RE, Glasgow BJ. Immune response to *Staphylococcus epidermidis*- induced

- endophthalmitis in a rabbit model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992; 33: 2650-2663.
154. Meredith TA, Aguilar HE, Miller MJ, Gardner SK, Trabelsi A, Wilson LA. Comparative treatment of experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 857-860.
155. Bilgehan H. Bakteri sayma yöntemleri. Bilgehan H (Editör). *Klinik mikrobiyolojik tanı*. 2. Baskı. İzmir: Barış Yayınları; 1995; 133-146.
156. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Result of the Endophthalmitis Vitrectomy Study: A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmology* 1995; 113: 1479-1494.
157. Travis A. Meredith: Vitrectomy for infectious endophthalmitis. Ryan SJ, Glaser BM, Michels RG (editors). St. Louis, The C.V Mosby Co, *Retina* 1989; 3: 601-609.
158. Verbraeken H, Verstrate A, Van de Velde E, Veerschraegen G. Penetration of gentamicin and ofloxacin in human vitreous after systemic administration. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 59-65.
159. Akyol N, Ünlüçerci HC, Aydın İ, Gülgör A: konvansiyonel yolla endoftalmi tedavisi. *T Oft Gaz* 1990; 20: 324-327.
160. Meredith TA. Antibiotic and antifungals. In: Zimmerman TJ, Kooner KS, Sharir M, Fechtner RD , eds. *Textbook of Ocular Pharrnmacology*. Philedelphia: Lippincott-Raven 1997;363-385.
161. Topbaş S. Göz içi enfeksiyonları ve tedavide vitrektominin yeri. *Oftalmoloji* 1993; 4: 362-370.

162. Von Sallman L, Meyer K, Di Grandi J. Experimental study on penicillin treatment of ectogenous infection of vitreous Arch Ophthalmol 1944; 32: 179-189.
163. Leopold IH: Management of intra-ocular infection, trans Ophthalmol Soc UK 1971; 91: 575-601.
164. Stern GA, Engel HM, Driebe WT. Recurrent postoperative endophthalmitis. Cornea 1990; 9: 102-107.
165. Stern GA, Engel HM, Driebe WT. The treatment of postoperative endophthalmitis: Results of differing approaches to treatment. Ophthalmology 1989; 96: 62-67.
166. Peyman GA, Schulman JA. Intravitreal Surgery. Principles and Practice. Norwalk: Appleton-Century Crafts. 1986; 407-455.
167. Oum BS, D'Amico DJ, Wong KW. Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside. An experimental study of combination and repetitive injections. Arch Ophthalmol 1989; 107: 1055-1060.
168. Barza M, Doft B, Lynch E: Ocular penetration of ceftriaxone, ceftazidime and vancomycin after subconjunctival injection in humans. Arch Ophthalmol 1993; 111: 492-494.
169. Barza M: Antibacterial agents in the treatment of ocular infections. Infect Dis Clin North Am 1989;3:533-551.
170. Pavan PR, Brinser JH. Exogenous bacterial endophthalmitis treated without systemic antibiotics. Am J Ophthalmol 1987; 104: 121-126.
171. Sunaric-Megevand G, Pournaras C. Current approach to postoperative endophthalmitis. Br J Ophthalmol 1997; 81: 1006-1015.



172. Wong TY, Chee SP. The epidemiology of acute endophthalmitis after cataract surgery in an Asian population. *Ophthalmology* 2004; 11: 699-705.
173. Arıkan Ö, Demir N, Alp MN, Yarangümeli A, Kural G. Katarakt ameliyatı sonrası ağır görme kaybı ile başvuran akut endoftalmilerde görme prognozu. *Ret- Vit* 2006; 1: 37-40.
174. Koç F, Sen E, Demirbay P, Taskintuna L, Teke MY, Ozdal P, Ortac S, Oz O, Tarkan F, Fırat E. Factors influencing treatment results in pseudophakic endophthalmitis. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12; 34-39.
175. Şen ME, Özdal ÇP, Dansuk Z, Koç F, Taşkintuna, Köklü G, Fırat E. Postoperatif endoftalmilerin değerlendirilmesi . *MN Ophthalmol* 2004; 4: 311-315.
176. Heaven CJ, Mann PJ, Boase DL. Endophthalmitis following extracapsular cataract surgery: a review of 32 cases. *Br J ophthalmol* 1992; 76: 419-423.
177. Barza M, Lynch E Baum JL. Pharmacokinetics of newer cephalosporins after subconjunctival and intravitreal injections in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1993; 11: 121-125.
178. Flynn HW, Pulido JS, Pflugfelder SC, Davis JL, Culbertson WW, Roussel TJ et al. Endophthalmitis therapy: Changing antibiotic sensitivity patterns and current therapeutic recommendations: Letter to the editor. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 173-174.
179. Walstad RA, Blika S, Thurmann-Nielsen E, Halvorsen TB. The penetration of ceftazidime in to the inflamed rabbit eye. *Scand J. Infect J. Infect Dis* 1987; 19: 131-135.

180. Mochizuki K, Yamashita Y, Torisaki M, Komatsu M, Tanahashi T, Kawasaki K. Intraocular kinetics of ceftazidime (Modacin). *Ophthalmic Res* 1992; 24:150-154.
181. Turaçlı ME, Gündüz K, Özsan M, Dolapçı İ, Dürük K. Subkonjonktival ve intravenöz seftazidim etkinliğinin hayvan modelinde incelenmesi. *T. Oft. Gaz* 1994; 24: 314-317.
182. Turaçlı ME, Uğurbaş SH, Özsan M, Cicioğlu B. Subkonjonktival seftazidimin aköz hüümörde profilaktik etkisi. *T.O.D XXX. Ulusal Kong. Bült.*(Ed. Kural G, Duman S) Antalya 1996; 155-157.
183. Clements DB, Taylor V. A study of aqueous and serum levels of ceftazidime following subkonjonktival administration. *Br. J. Ophthalmol* 1987; 71: 433-435.
184. Barardeli LB, Bryson HM. Cefepime a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use drugs. *Drugs* 1994; 47: 471-505
185. Powers JH, Scheld WM. Cefepime: A new beta-laktamase resistant. *Brood Spectrum Cephalosporin. Resdent Estaff-Physician* 1996; 42: 46-52.
186. Özdamar A, Aras C, Öztürk R, Karacorlu M, Bahcecioğlu H, Özkan S. Ocular penetration of cefepime following systemic administration in humans. *Ophthalmic Surgery and Lasers* 2001; 32: 25-29.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

28.12.1977 tarihinde Kurtalan'da (SİİRT) doğdum. İlkokul öğrenimimi Kocatepe İlkokulu'nda, ortaokul ve lise öğrenimimi ise Kurtalan Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında eğitime başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1998 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesine yatay geçiş yaptım. 2002 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. Bu tarihten sonra Mardin ilinde 6 ay pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak başladım ve halen aynı klinikte çalışmaktayım. Evliyim ve bir kızım var.