T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DENEYSEL KANDİDA ALBİKANS ENDOFTALMİLİ TAVŞAN GÖZLERİNDE İNTRAVİTREAL VE ORAL MOKSİFLOKSASİN UYGULAMASININ GÖZ İÇİ SIVILARA GEÇİŞİNİN VE ANTİFUNGAL ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SEDAT ARIKAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

DOÇ. DR. ŞENGÜL ÖZDEK

2008

ANKARA

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DENEYSEL KANDİDA ALBİKANS ENDOFTALMİLİ TAVŞAN GÖZLERİNDE İNTRAVİTREAL VE ORAL MOKSİFLOKSASİN UYGULAMASININ GÖZ İÇİ SIVILARA GEÇİŞİNİN VE ANTİFUNGAL ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SEDAT ARIKAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

DOÇ. DR. ŞENGÜL ÖZDEK

2008

ANKARA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Giriş…….. 5

Genel Bilgiler…….…….. 7

1. Endoftalmiler
    a. Klinik sınıflandırma
    b. Tanı yöntemleri
    c. Tedavi yöntemleri
    d. Endoftalmi Vitrektomi Çalışma Grubu (EVS) ve sonuçları
2. Fungal endoftalmiler ve Candida albicans
3. Fungal endoftalmilerde tedavi seçenekleri
4. Göz içine ilaç geçişini etkileyen faktörler
5. Moksifloksasinin oftalmolojideki kullanımı

- Gereç ve Yöntem……...50
- Bulgular……..54
- Tartışma ve Sonuç……..66
- Özet……73
- Kaynaklar……...76

TEŞEKKÜR

Oftalmoloji asistanlığım boyunca bilgili ve iyi bir göz hekimi olma yolunda büyük özen gösteren ve her türlü desteği veren, aynı zamanda doğru olan her davranışın doğru şekilde geri yansıyacağını öğreten; başta Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Berati Hasanreisoğlu olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin her aşamasında oldukça fazla destek ve yardımını gördüğüm tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Şengül Özdek'e, çalışmamızın mikrobiyolojik kısmının değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Gazi Üniverasitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. Ayşe Kalkancı'ya, patolojik kısmının değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Gazi Üniverasitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. Nalan Akyürek'e ve farmakolojik kısmının değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı S. B Refik Saydam Hıfzıssıha Araştırma Enstitüsü'nden Sayın Uzm. Dr. Aysun Dinçel'e ve ayrıca birlikte çalışmaktan her zaman zevk duyduğum tüm arkadaşlarıma ve bugüne kadar eğitim hayatım boyunca sonsuz destekleri ve sevgileri ile her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

DENEYSEL KANDİDA ALBİKANS ENDOFTALMİLİ TAVŞAN GÖZLERİNDE İNTRAVİTREAL VE ORAL MOKSİFLOKSASİN UYGULAMASININ GÖZ İÇİ SIVILARA GEÇİŞİNİN VE ANTİFUNGAL ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ

Fungal endoftalmi nadiren görülen, detaylı bir oküler muayene yokluğunda tanısı kolaylıkla atlanabilen ve potansiyel olarak ciddi derecede görme kaybına neden olabilen bir intraoküler enfeksiyondur. Günümüzde organ nakilleri, malignansiler ve AIDS'e bağlı olarak immün supresyon prevalansınının ciddi ölçüde artması, kompleks cerrahi prosedürler ve uzun süreli antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ve ne yazık ki intravenöz ilaç bağımlılığının artması sonucu göz içi fungal enfeksiyonların görülme sıklığı çok artmıştır (66). Fungal endoftalmilerden en sık sorumlu mikroorganizmanın %33-85 oranında görülen C.albicans olduğu bildirilmiştir (68). Kandida, respiratuar ve gastrointestinal sistemde normal flora elemanı olarak yaygın bulunan bir maya formudur (7). Ancak, konağın doğal bağışıklık mekanizması bozulduğunda kandidaya bağlı göz, kalp, iskelet ve santral sinir sisteminde çok ciddi hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Sistemik kandidiyazisli olguların %5-%78'inde oküler tutulum olduğu bildirilmektedir (69). Kandida koryoretiniti retinanın en yaygın fungal enfeksiyonudur. Hayvan çalışmalarında kandidanın diğer mantar türlerinden daha fazla oküler dokulara yerleşme eğilimi olduğu gösterilmiştir. Göz invazyonuna bağlı tahrip edici görsel sonuçları olması yanında, sistemik kandidemisi olduğu bilinen olgular %80 oranında mortalite riski taşımaktadır. Fungal endoftalmilerde başarılı tedavi oranı sıklıkla enfeksiyonun erken teşhis edilmesine ve uygun antifungal tedavinin uygulanması ile ilişkilidir. Amfoterisin B'nin keşfi ve kullanıma sunulması ile diğer tüm fungal enfeksiyonlarda olduğu gibi fungal endoftalmilerin tedavisinde de yeni bir çağ başlamıştır. Amfoterisin B günümüzde kullanımda olan antifungaller arasında en etkili ve en geniş spektrumlu olanıdır. Fakat amfoterisin B'nin

ciddi sistemik ve oküler toksisitesi kullanımını sınırlandırmakta ve fungal enfeksiyonların tedavisindeki en büyük ve aşılamamış problemi oluşturmaktadır (56, 57).

Birçok bakteri için geniş spektrum özelliği olan florokinolonlar, intraoküler cerrahi için proflaksiye ek olarak oküler enfeksiyonlar için de sıklıkla tercih edilen bir seçenektir (54). Florokinolonların bakterisidal etkisi büyük ölçüde bakteriyel DNA giraz (topoizomeraz II) üzerindeki inhibitör etkisine dayanmaktadır (90). Bu tür antibiyotiklerin maya ve küf topoizomerazları için de benzer etki oluşturabileceği düşünülmektedir (90, 97). Topoizomeraz II'nin yeni antifungal ajanlar için iyi bir hedef olabileceği ilk kez Shen ve Fostel tarafından belirtilmiştir (91). Diğer bazı çalışmalarda da florokinolonların gerek in vitro gerekse de in vivo ortamda amfoterisin B'nin ve flukonazolün antifungal etkinliğini güçlendirdiği gösterilmiştir. Rupp ve Todd'un yaptığı iki ayrı çalışmada, moksifloksasin ve gatifloksasin gibi dördüncü kuşak florokinolonların maya formuna karşı in vitro ortamda koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (83, 101). Bu ilaçların antifungal koruyucu etkisi, oftalmik solüsyonların fungal kontaminasyonu önlemesine ve oftalmik cerrahi sırasında veya sonrasında fungal mikroorganizmanın göz içine girişini azaltmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Literatürde moksifloksasinin antifungal etkinliği üzerine yapılmış tek bir çalışma mevcuttur. Özdek ve ark. tarafından yapılmış olan bu in-vitro çalışmada, moksifloksasin ve gatifloksasinin, fungal göz enfeksiyonlarından izole edilen kandida suşlarına karşı tüp dilüsyon testinde in-vitro antifungal etkinlik gösterdikleri saptanmıştır (75). Fakat literatürde moksifloksasinin in-vivo ortamdaki antifungal etkinliğini ve bu ilacın sistemik ve intravitreal uygulama sonrası oküler sıvılara geçişini değerlendiren herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamızda tavşan gözlerinde oluşturulan deneysel Candida albicans endoftalmi modelinde moksifloksasinin antifungal etkinliği yanında, intravitreal ve oral yoldan uygulanan moksifloksasinin aköz hümör ve vitreus içine geçişinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER:

Endoftalmi, intraoküler cerrahinin bir komplikasyonu olarak yada cerrahi dışı travma veya sistemik enfeksiyon sonucu ortaya çıkan potansiyel olarak ciddi görme kaybı ile sonuçlanabilen bir intraoküler enflamasyondur. Endoftalmi sadece enfeksiyöz kökenli enflamasyonlarla oluşmamaktadır, bu nedenle lensin indüklediği enflamasyonlar veya ciddi non-enfeksiyöz postoperatif enflamasyonlara bağlı olarak '*steril endoftalmi'* de görülebilmektedir. Ancak, genel anlamda endoftalmi terimi enfeksiyöz nedenler için kullanılmaktadır. Enfeksiyöz endoftalmiye yol açan mikroorganizmalar sıklıkla, katarakt cerrahisi, sekonder lens implantasyonu, pars plana vitrektomi, glokom cerrahisi, penetran keratoplasti ve diğer intraoküler cerrahileri takiben ekzojen bir kaynaktan köken alarak göz içine girmektedir. Enfeksiyon ayrıca penetran oküler yaralanmalar veya sistemik bir enfeksiyonun hematojen yayılımı sonucunda da ortaya çıkabilmektedir.

Akut Enfeksiyöz Postoperatif Endoftalmi:

Akut endoftalmi tipik olarak cerrahiyi takiben ilk 6 hafta içinde oluşan enfeksiyon şeklinde tanımlanmaktadır. Son 10 yılda yayınlanan çalışmalarda katarakt cerrahisi sonrası gelişen akut endoftalmi insidansının %0.072-%0.13 arasında olduğu bildirilmektedir (1, 47).

Katarakt cerrahisi sonrası en sık enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar, özellikle başta S.epidermidis olmak üzere, koagülaz-negatif Stafilokok türleridir (37). Gram (-) bakteriler ve anaeroblar ise çok daha az sıklıktaki enfeksiyon etkeni mikroorganizmalardır. Enfeksiyon ajanı için en önemli kaynak, hastanın göz kapağı ve konjonktiva florasıdır. Roth ve ark.'ları katarakt cerrahisi esnasında aldıkları aköz hümörde %29 oranında pozitif kültür sonuçlarına rastlamıştır. Endoftalmi görülme insidansı %29'dan çok daha az olduğu için, gözdeki bakteri varlığından başka faktörlerde endoftalmi gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Enfeksiyon,

aköz dışa akımı ile organizmaların klirensi, kompleman aktivasyonu ve fagositoz gibi intrensek oküler savunma mekanizmalarının baskılanması sonucu ortaya çıkabilmektedir (60). Blefarit, konjonktivit, lakrimal drenaj sistem enfeksiyonu veya tıkanıklığı gibi aktif oküler yüzey enfeksiyonları veya kolonizasyonu ile kontamine olmuş göz damlalarının kullanımı preoperatif risk faktörlerini oluşturmaktadır. Operatif riskleri ise yara yeri bozuklukları, vitreus kaybı, uzamış cerrahi ve kontamine olmuş irrigasyon sıvıları oluşturmaktadır (20). Bu nedenle, dikkatli preoperatif değerlendirme yapılması, mevcut risk faktörlerinin düzeltilmesi, cerrahi öncesi topikal povidone-iodine (%5) solüsyonu uygulanması, cerrahi bölgenin kapak kenarı ve kirpiklerden izole edilmesi için dikkati bir şekilde örtülmesi ve cerrahi işlemin özenli biçimde yapılması endoftalmi riskini azaltabilmektedir (9).

Geç-Başlangıçlı Enfeksiyöz Endoftalmiler:

Geç-başlangıçlı endoftalmi cerrahiyi takiben 6 haftadan daha uzun bir sürede ortaya çıkan enfeksiyonlar için tanımlanmaktadır. Katarakt cerrahisini takiben ısrar eden veya tekrarlayan üveitleri, geç-başlangıçlı postoperatif endoftalmilerden ayırt etmek zor olmaktadır. Bu nedenle bu gibi klinik bulgular varlığında enfeksiyon açısından kuşkuyla yaklaşmak gerekmektedir. Geç-başlangıçlı postoperatif endoftalmilerden sıklıkla *Propionibacterium acnes, S.epidermidis* gibi düşük virülanslı organizmalar ve sorumlu tutulmaktadır.

Bleb-İlişkili Enfeksiyöz Endoftalmiler:

Glokom filtrasyon cerrahisini takiben ortaya çıkabilen bleb-ilişkili endoftalmiler, blebit yada belirgin pürülan endoftalmi şeklinde görülebilmektedir ve erken yada geç postoperatif dönemde ortaya çıkabilmektedir. Glokom filtrasyon cerrahisi sonrası akut enfeksiyöz endoftalmi görülme insidansı %0.061-%0.3 olarak belirtilmiştir. Bu tür enfeksiyonlardan mikrobiyolojik ajan olarak en sık *Streptokoklar* sorumlu tutulmaktadır. Geç dönemde ortaya çıkan bleb-ilişkili endoftalmi insidansının %0.2-%18 oranında olduğu bildirilmiştir (55). Akut-

başlangıçlı bleb endoftalmisinden farklı olarak, geç dönemde bleb-ilişkili endoftalmilerde *Streptokok* türlerine ek olarak *Haemophilus influenza* da sık görülen etken mikroorganizmalardandır (46, 104). Lokal antimetabolit adjuvan tedavi uygulanması bleb-ilişkili endoftalmi insidansını daha fazla artırmaktadır.

Diğer İntraoküler Cerrahiler:

Daha nadir olmakla birlikte, pars plana vitrektomi, penetran keratoplasti ve pnömotik retinopeksi sonrasında da endoftalmi ortaya çıkabilmektedir. Korneal transplantasyon donör greft yoluyla mikroorganizma inokülasyonu için önemli bir kaynak oluşturmaktadır (62). Bu nedenle birçok cerrah ameliyat sırasında kültür için donör rimden örnek göndermektedir.

Posttravmatik Enfeksiyöz Endoftalmiler:

Penetran oküler travmayı takiben gelişen endoftalmi insidansı yaklaşık olarak %7'dir (52), ancak kırsal yörelerde bu oran %30'a kadar yükselebilmektedir (10). İntraoküler yabancı cisim mevcudiyeti riski artırmaktadır. Gram pozitif koklar halen en sık izole edilen mikroorganizmaları oluştururken, Bacillus türleri ve diğer virülan organizmalar potansiyel nedenleri oluşturmaktadır (2, 21).

Endojen Endoftalmiler:

Endojen endoftalmi göz dışı bir bölgeden mikroorganizmaların göz içine hematojen yolla veya doğrudan yayılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bir seride endokardit nedeni organizmaların ve gastrointestinal sistemdeki organizmaların bu tür endoftalmilerde en sık primer kaynak olduğu bildirilmiştir (76, 26).

Endoftalmilerde Oküler Bulgılar:

Akut postoperatif endoftalmi tanımı cerrahi sonrası 6 hafta içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar için kullanılmaktadır. Bu hastalık hafif ile ağır arasında bir ciddiyet göstermektedir. Hafif formları genellikle düşük virülanslı organizmalarca oluşmaktadır ve sıklıkla postoperatif ilk 6 günde olmak üzere ciddi formdan daha geç bir dönemde görülme eğilimindedir. Endoftalmi

Vitrektomi Çalışmasında (EVS) en sık semptomları bulanık görme (%94), kırmızı göz (%82) ve ağrı (%74) olarak bildirilmiştir (24).

Muayene sırasında dikkat edilmesi gereken kritik bulgular arasında azalmış görme keskinliği, kapak ödemi ve eritemi, konjonktival hiperemi ve kemozis, kornea ödemi ve opasifikasyonu, sıklıkla hipopiyon ile birlikte (EVS'de %86 olarak bulunmuştur) ön kamarada hücre ve flare bulunması (tipik postoperatif seyir için umulandan daha fazla miktarda), vitritis ve retina görülebiliyor ise periflebit ve dağılmış tarzda retinal hemorajiler yer almaktadır. EVS'de olguların %79'unda indirekt oftalmoskopi ile retinal damarların görülemediği ve hastaların sadece %32'sinde kımızı reflenin mevcut olduğu bildirilmiştir.

Geç-başlangıçlı endoftalmilerde, klinik tablo ön üveitlerde görülen klinik tablodan sıklıkla ayırt edilememektedir. Bu klinik durumlarda hastalar fotofobi, bulanık görme ve hafif ağrıdan şikayet etmektedir. Ön kamara ve vitreusta hücre bulunması ile birlikte keratik presipitatlar ve flare görülebilmektedir. *P.acnes* endoftalmili olgularda kapsüler plağın görülmesi çok tipiktir. Nd:YAG laser kapsülotomi sonrası, olasılıkla daha önceden sekestre olmuş düşük virülanslı organizmaların vitreus içine yayılmasına bağlı olarak endoftalmi gelişebilmektedir (14).

Filtrasyon gösteren bleb ile ilişkili endoftalmiler cerrahi sonrası herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir. Bu tür endoftalmilerde sık görülen endoftalmi bulgularına ek olarak bleb içinde hipopiyon veya hücresel debris de bulunmaktadır. Vitreus tutulumu olmaksızın bleb içinde hipopiyon veya hücresel debris bulunması blebit olarak tanımlanmaktadır.

Posttravmatik endoftalmilerde, enfeksiyon başlangıcı yaralanmayı takiben günler-haftalar arasında değişen herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir.

Endojen endoftalmili hastalar çok sık olarak bir veya her iki gözünde görme azalması veya uçuşmalardan yakınmaktadır ve diğer endoftalmi çeşitlerine göre bu tür endoftalmilerde tipik olarak daha az enflamasyon ve ağrı bulunmaktadır. Retinal, subretinal ve koroidal infiltratlar

görülmektedir. Her iki gözün tutulumu olguların dörtte birinde ortaya çıkmaktadır, ancak diğer gözün tutulumu günler-haftalar sonra olabilmektedir.

Endoftalmilerde Tanı ve Yardımcı Testler:

Endoftalmilerde erken tanının kritik önemi olduğu için, bu hastalığı düşündüren klinik bulgular varlığında kuşkulu davranmak büyük önem taşımaktadır. Tam bir oküler ve tıbbi hikaye alındıktan sonra ayrıntılı bir göz muayenesi yapılmalıdır. Özellikle ön segment ortam opasitesinin belirgin olduğu olgularda vitreus hücresinin, retinal ve/veya koroidal dekolmanın ve arka segmentte lens kalıntılarının teyit edilmesi bakımından ultrasonografi yardımcı olmaktadır. "A" mod ultrasonografi vitreal membranları retina dekolmanından ayırt etmede faydalı bir tetkiktir. Hipopiyon ile birlikte ekografik olarak şeffaf vitreusun kombine olduğu durumlarda erken koagülaz negatif stafilokokal veya kültür-negatif endoftalmilerin olabileceği bildirilmektedir. Ultrasonografik muayene ayrıca tedavinin başarısını değerlendirmek için de kullanılabilmektedir (17).

Endoftalmilerde tanısal işlemlerden önce sistemik veya topikal antibiyotik kullanımı intraoküler sıvı örneğinde kültürü yapılabilen mikroorganizma sayısını azaltabilmektedir. Ön kamara parasentezi 25 G veya 27 G'luk iğne kullanılarak uygulanmaktadır ve yaklaşık olarak 0.1 ml aköz hümör aspire edilmektedir. Vitreus örneği birçok yolla elde edilebilmektedir. Fakik gözlerde limbustan 4 mm, psödofakik veya afakik gözlerde ise limbustan 3 mm uzaklıkta olacak şekilde 23 G iğne kullanılarak trans-pars plana aspirasyon ile yaklaşık olarak 0.2 ml sıvı vitreus örneği alınabilmektedir. Bu esnada mümkünse iğne ucunun vitreus boşluğu içinde olduğu izlenmelidir. Yeterli örnek elde etmek için iğneyi vitreus içinde hafif ve dikkatli bir şekilde hareket ettirmek faydalı olabilmektedir. Ofis şartlarında pil ile çalışan ince uçlu vitreus kesicilerinin kullanılması vitreusu çekme yerine kestiği için iatrojenik retina yırtığı riskini azaltabilmektedir. Geleneksel olarak uygulanan üç port pars plana vitrektominin ise, vitreustaki toksik ürünlerin temizlenmesi, enfeksiyon ajanı yükünün azaltılması, vitreus

traksiyonlarının gevşetmetilmesi ve daha geniş hacimde vitreus örneği alınması gibi önemli avantajları bulunmaktadır. Görme keskinliği ve ortam şeffaflığı dikkate alındığında acil vitrektomi ile vitreus örneklemesi arasındaki kıyaslanma Endoftalmi Vitrektomi Çalışması (EVS)'nın esas hedefini oluşturmuştur. Bu çalışmada acil vitrektominin sadece değerlendirme anında görme keskinliği düzeyinin ışık hissi pozitif olduğu gözlerde iyi sonuçlar sağladığı bulunmuştur.

Aköz ve vitreus örnekleri kanlı agar, çukulata agar, Saboraud dekstroz agar, tiyoglukonatlı et suyu ve anaerobik ortama ekilmelidir. Ayrıca Gram ve Giemsa boyamaları da yapılmalıdır. Bu işlemlerden sonra arta kalan örnek eşit hacimdeki %95'lik alkol ile karıştırılıp patolojik incelemeye gönderilmelidir. Polimer zincir reaksiyonu, enfeksiyon ajanının DNA'sının incelenmesine olanak sağlayan, hızlı ve spesifik bir tanı metodudur. Kültür sonuçları genellikle 48 saat içinde pozitifleşmektedir. Yetersiz örnek alınması, steril endoftalmi durumunda ve zor üreyen mikroorganizma varlığında negatif kültür sonuçları ortaya çıkmaktadır.

Endoftalmilerin Tedavisi:

Endoftalmilerde hızlı bir şekilde antibiyotik tedavisi gerektiği için, kültür sonuçlarını ve hatta Gram boyama sonuçlarını beklemek olası değildir. EVS dahil birçok çalışma cerrahi sonrası ve travma sonrası gelişen endoftalmilerde en sık etkenin gram pozitif mikroorganizmalar olduğunu göstermiştir. Ancak buna rağmen, ampirik olarak hem gram-pozitif, hem de gram-negatif mikroorganizmaları kapsayacak geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması gerekmektedir. Gram-pozitif etkinlik için intravitreal vankomisin uygulaması genel olarak kabul edilmiş bir seçenektir. Çalışmalarda 1 mg dozundaki vankomisinin tavşan deneylerinde iyi tolare edildiği ve toksik olmadığı gösterilmiştir. Birçok endoftalmi serisinde, kültürü yapılan gram-pozitif bakterilerin %100'nün vankomisine karşı duyarlı olduğu bulunmuştur.

Vitreus içindeki gram-negatif bakterilere karşı etki ise aminoglikozid ve ß-laktam antibiyotiklerle sağlanmaktadır. Bu antibiyotiklerin her birinin avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Aminoglikozidlerin enterokokların tedavisinde vankomisin ile sinerjistik etkisi vardır. Ancak, aminoglikozidler makuler enfarkt oluşturabilmektedir. Amikasin özellikle gentamisin başta olmak üzere diğer aminoglikozidlerden daha az risk taşımaktadır. Seftazidim (2.25 mg dozunda) gibi üçüncü kuşak sefalosporinler retinal hasar riski olmaksızın gram-negatif mikroorganizmalar için kullanılabilmektedir. Endoftalmi tedavisinde eğer aminoglikozidler kullanılmış ise, bu ilaçların tekrarlanan intravitreal enjeksiyonlarından kaçınılmalıdır.

Posttravmatik endoftalmilerde en sık etken gram-pozitif koklar olmasına rağmen, *Bacillus* gibi organizmalarla olan enfeksiyon riski göz ardı edilmemelidir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada *Bacillus*'un vankomisine karşı duyarlık oranı %84, seftazidime karşı duyarlılığı %43 ve amikasin, gentamisin ve siprofloksasine karşı duyarlılığı ise %100 olarak bulunmuştur. Aynı ülkede yapılan başka bir çalışmada ise, amikasine karşı duyarlılık oranı %87, gentamisine karşı duyarlılık oranı %94 ve vankomisine karşı duyarlılık oranı %68 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalara göre siprofloksasinin *Bacillus*'a karşı oldukça iyi bir etki sağladığı görülmektedir. Ayrıca başka çalışmalarda tek doz 750 mg oral olarak kullanılan siprofloksasinin yeterli vitreus içi geçişi olduğu saptanmıştır (49).

Bakteriyel endoftalmilerde antibiyotik tedavisine ek olarak intravitreal steroid kullanımı sonuçlarının bildirildiği çalışmalar mevcuttur. Retrospektif bir derlemede, intravitreal deksametazon enjeksiyonu sonrası görme keskinliği ve enflamasyonda düzelme olduğu saptanmıştır (30). Ancak, ekzojen bakteriyel endoftalmide (hem postoperatif hem de posttravmatik olgular dahil) vitrektomi ile aynı anda intravitreal antibiyotik ve deksametazon enjeksiyonun değerlendirildiği prospektif, randomize bir çalışmada, Das ve ark.'ları

intravitreal deksametazonun erken enflamasyon skorunu azalttığı ancak 12. haftada ölçülen görme keskinliği düzeyi üzerine etkisi olmadığını bulmuştur (18).

Topikal steroidler gibi, deksametazon (12 mg)'un subkonjonktival enjeksiyonu da sıkça uygulanmaktadır. Kontrendikasyonu olmadığı takdirde oral olarak sistemik glukokortikoidler de (5-10 gün boyunca günde 2 kez 30 mg) uygulanabilmektedir.

Postoperatif endoftalmilerde sistemik antibiyotiklerin rolü tartışmalıdır. EVS'de akut post-katarakt cerrahisi sonrası ortaya çıkan endoftalmilerde sistemik antibiyotik kullanılması veya kullanılmamasının sonuç görme keskinliği ve ortam şeffaflığını değiştirmediği gösterilmiştir. Diğer endoftalmi türlerinde sistemik antibiyotiklerin rolünü değerlendiren bir çalışma yoktur ve birçok klinisyen hala bu durumlarda sistemik antibiyotik kullanımını göz ardı etmemektedir (96). Endojen endoftalmilerde ise sistemik antimikrobiyal kullanımı zorunludur.

ENDOFTALMİ VİTREKTOMİ ÇALIŞMASI

Endoftalmi vitrektomi çalışması (EVS) 1990-1994 yılları arasında 24 merkez ve 420 hastanın dahil olduğu randomize prospektif bir araştırmadan oluşmaktadır (24). Bu çalışmada özellikle katarakt cerrahisi veya sekonder intraoküler lens implantasyonu sonrası 6 hafta içinde bakteriyel endoftalminin klinik belirti ve bulgularının saptandığı hastalar incelenmiş ve endoftalmi tedavisinde pars plana vitrektominin, sistemik antibiyotiklerin ve sistemik steroidlerin rolü araştırılmış. EVS'de görme keskinliği düzeyi ışık hissi ile 20/50 düzeyi arasında olan ve vitrektomi için yeterli kornea şeffaflığı olan olgular çalışmaya dahil edilmiş ve olgular dört tedavi grubundan birine randomize edilmiş (Tablo1.).

Tablo 1. Endoftalmi Vitrektomi Çalışmasında Hasta Randomizasyon Şeması	
Vitreus Tap+ intravitreal antibiyotik	***Sistemik antibiyotik (seftazidim ve amikasin)***
Vitreus Tap + intravitreal antibiyotik	***Sistemik antibiyotik kullanımı yok***
Vitrektomi + intravitreal anbiyotik	***Sistemik antibiyotik (seftazidim ve amikasin)***
Vitrektomi + intravitreal anbiyotik	***Sistemik antibiyotik kullanımı yok***

Tüm gözlere 0.1 ml aköz örneği almak için parasentez uygulanmış. Vitreus tap grubundan, pars plana vitreus iğne aspirasyonu yoluyla veya tek bir sklerotomi oluşturarak vitrektomi aracılığı ile 0.1-0.3 ml vitreus örneği elde edilmiş. Vitrektomi grubundaki gözlere ise üç port pars plana vitrektomi yapılmış ve arka hyaloid dekolmanı olmayan gözlerden vitreus jelinin en az %50'si vitrektomi aracılığı ile alınmış. Gözlerin tümüne 0.1 ml normal salin içinde 0.4 mg amikasin ve 1 mg vankomisin olacak şekilde intravitreal enjeksiyonlar yapılmış.

İntravenöz antibiyotik uygulanan hasta gruplarına 5-10 gün süre sistemik seftazidim ve amikasin enjeksiyonu uygulanmış. Seftazidime alerjise olan hastalara ise oral siprofloksasin başlanmış. 5-10 gün süre ile oral prednizon uygulanmasına (günde 2 kez 30 mg), postoperatif dönemde topikal steroidler de ilave edilmiş.

EVS Bulguları: Çalışmaya dahil olan olguların görme keskinliği sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir. Görme keskinliği ışık hissi düzeyine sahip olan ve acil vitrektomi uygulanan olgulardaki görme keskinliği artışı ise:

- 20/40 ve üzerinde görme keskinliğine ulaşma şansının 3 kat arttığı,
- 20/100 ve üzerinde görme keskinliğine ulaşma şansının 2 kat arttığı,
- Ortam opasitesinin 3 ayda çok hızlı bir şekilde temizlendiği, ancak 9 ay sonrasında ise fark olmadığı,

- Görme keskinliğinin 5/200 ve altına düşme riskinin 2 kattan fazla azaldığı şeklinde saptanmıştır.

Tablo 2. Endoftalmi Vitrektomi Çalışmasına dahil olan olguların görme keskinliği sonuçları	
Görme Keskinliği	***(%)***
20/40 ve üzeri	***%50***
20/100 ve üzeri	***%75***
5/200	***%11***

İntravenöz antibiyotiklerin sonuç görme keskinliği düzeyini ve ortam şeffaflığını etkilemediği gösterilmiştir. Görsel sonuç aynı zamanda mikroorganizmanın türü ve Gram boyama ile de yakından ilişkili saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. EVS'de 20/100 ve üzerinde görme keskinliği düzeyi sağlanan gözlerdeki endoftalmi etkeni mikroorganizmalar	
Mikroorganizma türü	***20/100 ve üzeri görme keskinliği***
Koagülaz-negatif stafilokoklar	***%84***
Stafilokok aureus	***%50***
Streptokoklar	***%30***
Enterokoklar	***%14***
Gram-negatif organizmalar	***%56***

Pozitif Gram boyanma oluşturan bakterilerle enfekte olan gözlerde, negatif Gram boyanma oluşturanlara kıyasla daha kötü görsel sonuçlar sağlandığı görülmüştür. Araştırmacılar pozitif

Gram boyanmanın daha hızlı bakteri çoğalmasına, bakterinin uzun süreli enfeksiyona yol açmasına ve enfeksiyonun daha geniş bir alana yayılmasına neden olabileceğini ve bu faktörlerin kötü görsel sonuçlara yol açan inflamatuar ürünlerin ve toksinlerin artması ile sonuçlanabileceğini bildirmiştir.

Diabetik Hastalar:

İmmünkompromize durumlarından dolayı, diabetli olgular postoperatif endoftalmi gelişmesi bakımından artmış bir risk altındadır. EVS'de hastaların %13.8 (58)'inde diabet olduğu bildirilmiştir. Vitrektomi uygulanan diabetli olguların %57'sinde (tap/biyopsi grubunda %40), diabeti olmayan olgulardakine benzer oranda, 20/40 düzeyinde görme keskinliği sağlanmıştır. EVS araştırmacıları gerek başlangıç vitrektominin, gerekse de tap/biyopsinin, başlangıç görme düzeyi ışık hissinden daha iyi olan diabetik olgulara uygulanması gerektiğini belirtmektedir. Diabetik gözlerde %84.5 oranında, diabetik olmayanlarda ise %66.8 oranında kültür pozitifliği saptanmıştır.

Ortam Şeffaflığı:

EVS'de yayınlandığı gibi, cerrahiden 3 ay sonra vitrektomize ve vitrektomize olmayan gözler arasında ortam şeffaflığı bakımından yalnızca %10 oranında bir fark bulunmuştur. Tedavi sonrası son değerlendirmede ortam şeffaflığı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç görme keskinliği düzeyi, ortam şeffaflığı ile ilişkili olabilmektedir (61). EVS'de ne yazık ki, hiç intravitreal steroid enjeksiyonu yapılmamıştır. Steroidlerin postoperatif enflamasyonu belirgin derecede azalttığı 1974'den beri bilinmektedir. İntravitreal steroidlerin eksikliği, artmış postoperatif enflamasyona yol açarak ortam bulanıklığı oluşturmaktadır. Bu durum sonuç görme keskinliğini etkilemektedir ve ortam şeffaflığı sağlamak için ek cerrahinin yapılmasını gerektirmektedir. Bu nedenle, eğer EVS'de intravitreal steroidler kullanılmış olsa idi, vitrektomize ve vitrektomize olmayan gruplar arasındaki önemsiz farkın (5/200 ve daha düşük görme keskinliği düzeyinde %7) daha da az

olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında, EVS'nin sistemik antibiyotik uygulamasını dışlaması, ancak sistemik steroidlerin kullanılmasını tavsiye etmesi ise şaşırtıcı bir durum oluşturmaktadır. İntravitreal steroid enjeksiyonu endoftalmi tedavisinde etkili olabilmektedir. Ne yazık ki, EVS tarafından endoftalmide subkonjonktival antibiyotik tedavisinin etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Objektif Görme Keskinliği:

Vitrektomi endikasyonu olarak ışık hissi düzeyindeki görme keskinliğini kullanmak subjektif bir durumdur. Özellikle gözün ağrılı ve şiş olduğu durumlarda, görme keskinliği düzeyini değerlendirirken, hasta uyumu yeterli olamamaktadır. Onun yerine, kırmızı fundus reflesinin veya disk görünümünün yokluğu ve genişlemiş damarlar daha objektif kriterleri oluşturmaktadır (79).

İntravitreal Antibiyotikler:

EVS sonucunda, hiçbirisi tüm Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterileri kapsamadığı için, amikasin, seftazidim veya siprofloksasin gibi tek bir antibiyotiğin kullanılmaması belirtilmektedir. İntravitreal enjeksiyon göz önünde bulundurulduğunda bu sonuç muhtemelen doğru olmamaktadır. Sıklıkla hastane laboratuarlarında yapılan duyarlılık çalışmaları, antibiyotiğin sistemik uygulamadan sonraki kanda ulaştığı konsantrasyonla sınırlı tutulmaktadır. 400µg amikasinin tek doz intravitreal enjeksiyonu sonrası, vitreus boşluğundaki (4ml) mililitre başına amikasin konsantrasyonu 80µg/ml'de değerlendirilmektedir. Hiçbir zaman rutin mikrobiyolojik değerlendirmede, bu konsantrasyonlarda duyarlılık testi yapılmamıştır. Ancak, sıklıkla test edilen 8-10 µg/ml'lik konsantrasyonlarda bile duyarlılık göstermeyen bir çok bakteri, bu yüksek konsantrasyonlara duyarlıdır.

İntravitreal antibiyotik enjeksiyonuna başlandığında, sadece 400µg'e kadar gentamisin kullanılmaktaymış ve sonuç olarak, düşük veya orta düzeyde gentamisine duyarlılık göstermeyen Gram pozitif organizmaların bile eradike olduğu görülmüş ve ilave intravitreal

antibiyotik kullanımına ihtiyaç görülmemiştir (106). Ek olarak, aminoglikozidlerin bakteriler üzerinde doz bağımlı etkisi olduğu saptanmıştır. İntravitreal gentamisin enjeksiyonuna bağlı retinal toksisite dikkate alınarak uygulama dozu 200µg'a azaltılmış ve yinede sistemik uygulamaya göre belirgin derecede intravitreal konsantrasyonlar elde edilmiştir. Ancak, genel olarak, aminoglikozid gibi (200µg amikasin) geniş spektrumlu bir antibiyotiğin toksik olmayan dozunun %50'si ile, vankomisin (500 µg) veya klindamisin (500 µg) gibi diğer antibiyotiklerin kombine edilmesi antimikrobiyal etki spektrumunu önemli oranda artırmakta ve birçok Gram (+) ve Psödomonas aeruginoza da dahil olmak üzere birçok Gram (-) bakteriye karşı etkili olabilmektedir (6, 23). İlginç olarak, EVS'de uygulanan 400µg amikasin ve 1mg vankomisinin kombinsyon dozu henüz değerlendirilmemiştir ve hayvan çalışmalarında da toksisitesi yayımlanmamıştır. Maalesef, EVS'de bu önemli problemi değerlendirmek için floresein anjiografi yapılmamıştır. EVS raporunda maküler enfarktı olan herhangi bir olguya da rastlanmamıştır.

Tedavi Seçenekleri:

EVS tarafından görme keskinliği düzeyi ışık hissi olan olgulara başlangıç tedavisi olarak vitrektominin yapılması önerilmektedir, ancak bu tedavi metodunun tüm göz hekimleri tarafından uygulanabilmesi mümkün değildir. Endoftalmi tanısının konulup, hastanın tedavi için bir retina uzmanına sevk edilmesi sırasında önemli derecede zaman kaybı olabilmektedir (80). Bu nedenle, endoftalmi tanısı konulduğunda zaman kaybetmeden kültür için vitreus örneği alındıktan sonra, intravitreal antibiyotik ve steroid tedavisine başlanması önemli bir yaklaşımdır. İntravitreal antibiyotik ve steroid enjeksiyonu, özellikle vitreus örneğinde bakteri üremesinin görülmediği durumlarda daha fazla olmak üzere 24-48 saat içinde bulanık ortamın açılmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle, acil vitrektomi bu gibi hastalarda ek gereksiz bir işlem oluşturabilmektedir.

FUNGAL ENDOFTALMİLER

Mantarlar ılıman bölgelerden çok daha sıklıkla tropikal bölgelerde endojen endoftalmilerin veya postoperatif endoftalmilerin etkeni olabilmektedir. Bu klinik durumun tanısı postoperatif topikal steroidlerin kullanımına bağlı olarak ağrı ve enflamasyonun baskılanması ile uzun bir müddet boyunca gecikebilmektedir. Fungal endoftalmiler bakteriyel endoftalmiler ile kıyaslandığında tipik olarak subakut klinik belirtiler göstermektedir. Fungal endoftalmiye yol açan mantarların başında *Candida spp., Aspergillus spp., Acremonium spp., Fusarium spp., volutella ve Trichosporon beigelii* gelmektedir (98).

Fungal endoftalmili olgularda tipik olarak yavaş gidişatlı enflamasyon, ön kamarada fibrinopürülan eksudalar ve vitreus reaksiyonu (kartopu, opasite) bulunmaktadır. Semptomlar genellikle hafif seyirli olma eğilimi taşırmaktadır, ancak sonrasında belirgin derecede görme kaybı oluşturabilecek ciddi özellik de gösterebilmektedir. Karakteristik olarak, fungal endoftalmiler bakteriyel endoftalmilerden çok daha uzun bir latent dönem göstermektedir. Ancak, suçlanan fungal organizmanın virulansına bağlı olarak birtakım istisnalar olabilmekte ve bu nedenle fungal endoftalmiler bulgular akut olduğunda dahi göz önünde bulundurulmalıdır. Ağrı ve kızarıklığın karakteristik olduğu bakteriyel endoftalmilere göre, fungal endoftalmiler herhangi bir oküler ağrı olmaksızın ve nispeten hafif bir eksternal görünüm ile ortaya çıkabilmektedir. Olguların büyük kısmında ön kamara, ön vitreus veya pupiller açıklıkta lokalize infiltratlar vardır. Pflugfelder ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, ekzojen fungal endoftalmili 19 olgunun sadece 3'ünde bakteriyel endoftalmilerde sıkça görülen şekilde diffüz intraoküler enflamasyon saptanmıştır (82). Diğer bazı araştırmacılar da, başvuru anındaki görme keskinliğinin bakteriyel endoftalmilere nazaran fungal endoftalmilerde daha iyi düzeylerde olabildiğini belirtmektedir. Ekzojen fungal endoftalmilerin ortaya çıkışındaki değişkenlik nedeniyle, aköz ve vitreus örneklerinin bakteri

ve mantar izolasyon için kültür ve PCR çalışmaları çok büyük önem arz etmektedir. Stern ve ark.'ları kontamine olmuş irrigasyon sıvısından kaynaklanan postoperatif *Candida parapsilosis* endoftalmisi gelişen 15 olguyu bildirmiştir (95). Vitreus tap veya vitrektomi sonrası, 15 örneğin 11'inde organizmayı izole etmek mümkün olmuştur. Fox ve ark.'ları geç başlangıçlı psödofakik endoftalmili 19 olguyu bildirmiştir (31). Bu olguların 12'sinde *Propionibacterium spp.*, 3'ünde *Candida parapsilosis*, 3'ünde *S.epidermidis* ve birinde de *Corynebacterium spp.* izole edilmiştir. Araştırmacılar her bir enfekte edici organizmanın tanıya yardımcı olan spesifik klinik özelliklerinin olduğunu bildirmiş ve arka segmentin görüntülenmesini engelleyen yoğun vitreus infiltratlarının *S.epidermidis* ve *Corynebacterium spp.* ile enfekte gözlerde mevcut iken, *Propionibacterium spp*.'da bu bulguya rastlanmadığını göstermişlerdir. Bunun yanında, fungal organizmalarla enfekte gözlerde ise enfeksiyon süresince bazı zamanlarda ön vitreusta lokalize beyaz infiltratlar saptanmıştır. Akut endoftalmi ile kıyaslandığında, görme keskinliği sonuçlarının belirgin derecede daha iyi olduğu görülmüş; 19 olgunun 16'sında görme keskinliği düzeyi 20/400 veya daha iyi bir düzeyde bulunmuş.

Ekzojen veya endojen fungal endoftalmiler ciddi bir şekilde cerrahi ve antifungal kemoterapi ile tedavi edilmedikçe her zaman için görmeyi tehdit eden bir hastalıktır. Sıklıkla cerrahi kontaminasyon, travma, ilaç bağımlılığı ve immünsuprese bireyler ile ilişkili olmasına rağmen, fungal endoftalmiler katarakt ve diğer cerrahileri takiben kırsal alanlarda yaşayan olgularda da görülebilmektedir.

Genel olarak, endojen enfeksiyondan sorumlu mantar türü sıklıkla Candida spp. olmakla birlikte, filamantöz mantar türü olan Fusarium spp. toprak ile kontamine olmuş korneal travmaları takiben enfeksiyona sebep olabilmektedir. Fungal endoftalmilerin prevalansı ve tipi coğrafik olarak farklılık gösterebilmektedir, örneğin Hindistan'da fungal endoftalmi nedeni olan mikroorganizmalar sıklıkla Fusarium, Aspergillus ve Curvularia türü olmakla birlikte, kandida türü daha az etken olmaktadır.

En etkili antifungal ajanların ciddi toksisitesi olmasından dolayı, bazı ajanların nispeten dar etki spektrumuna sahip olması ve klinik tanıdaki zorluklar nedeniyle fungal etyolojinin mikrobiyolojik olarak gösterilmesinden sonra tedaviye başlanmasında fayda görülmektedir ve bu amaçla en azından sürüntü sonuçları temel alınmalıdır. Etkili tedavi mikolojik açıdan mikroorganizmayı tanımayı ve tercihen, ilaç duyarlılığı hakkında bilgi edinilmesini gerektirmektedir. Oküler kullanım için mevcut ilaçların bir çoğu yalnızca lokal ve sistemik toksisite problemleri nedeniyle değil, ayrıca yetersiz çözünürlükleri ve oküler penetrasyon özellikleri nedeniyle de sınırlı bir şekilde kullanılmaktadır.

Amfoterisin B, elde edilen konsantrasyona bağlı olarak fungisidal etki gösteren tek antibiyotiktir ve Candida spp.'nin bazı türleri, Fusarium spp.'nin bazı türleri ve Aspergillus spp.'nin de dahil olduğu geniş bir aralıktaki mantar türüne karşı etkilidir. Paecilomyces lilacinus'un Amfoterisin B'ye dirençli olduğu gösterilmiştir (89). Amfoterisin B damla şeklinde topikal olarak (%0.05-0.5), subkonjonktival, intrakamaral ve intravitreal olarak kullanılabilmektedir. Parenteral formunda bulunan deoksikolata bağlı olarak subkonjonktival enjeksiyonu toksik olabilmektedir, ancak %0.15 veya daha az konsantrasyondaki topikal kullanımı ile tosisite oranı daha aza indirilmektedir. Amfoterisin endoftalmi tedavisinde intravitreal tedaviye ek olarak, yavaş intravenöz infüzyon ile parenteral olarak da verilmektedir. Renal (düşük potasyum) ve hematolojik durum gözetim altında tutulmalıdır; toksisite gelişirse, doz azaltılmalıdır.

Fungal endoftalmiler için, vitrektomi ile birlikte intravitreal amfoterisin (5 μg) veya mikonazol (10 μg) enjeksiyonu yapmakta gerekmektedir. Amfoterisin B, ciddi Candida enfeksiyonu için oral flusitozin (100-200 mg/kg) ile ve diğer fungal enfeksiyonlar için oral ketokonazol (200-400 mg/kg) veya sistemik vorikonazol ile kombine edilerek intravenöz yoldan kullanılabilmektedir. Bu ilacın kullanımı sırasında dikkatli monitorizasyon gerekmektedir. Kandida endoftalmisi intravitreal amfoterisin B ile birlikte oral flukonazol veya vorikonazol

kombine edilerek etkili biçimde tedavi edilebilmektedir; ancak, vitrektomi ve tek başına flukonazol kullanımının da başarılı olabildiği bildirilmektedir.

5-FC sadece Candida spp.'ye karşı etkilidir. Bu ilaç oral yoldan iyi emilir ve yüksek kan ve doku düzeylerine ulaşır, kandida endoftalmisi tedavisinde sistemik veya intravitreal amfoterisin B kombinasyonu ile birlikte etkili biçimde kullanılabilmektedir.

Endojen Fungal Enfeksiyonlar:

Candida spp. endojen fungal endoftalminin en sık nedenini oluşturmaktadır. Ancak literatürde, Aspergillus, Cryptococcus, Pseudallescheria, Sporothrix, Blastomyces, Histoplasma, Coccidioides, Fusarium ve Penicllium gibi mantarların da daha az sıklıkla endojen endoftalmiye yol açabileceği bildirilmektedir (4, 100).

Risk Faktörleri:

Endojen fungal endoftalmi gelişmesine yatkınlık oluşturan birçok risk faktörü mevcuttur. Candida endoftalmisi tanısı konulan 76 olgunun incelendiği bir araştırmada Edwards ve ark.'ları şu ilişkileri bulmuştur (22);

- Olguların %84 intravenöz antibiyotik kullanmış ve buna bağlı olarak olguların özellikle gastrointestinal sistemlerinde Candida süperenfeksiyonuna rastlanmıştır.
- Etkilenen bireylerin %63'ü majör bir cerrahi geçirmiş. Gastrointestinal sisteme yönelik majör cerrahilerden sonra Candida spp.'nin hematojen yolla vücuda yayılmasına yatkınlık oluşmaktadır. Ek olarak, bu olgulara postoperatif dönemde uzun süreli intravenöz antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır.
- Olguların %46'sında intravenöz katater mevcutmuş.
- Olguların %88'i değişik formlarda intravenöz infüzyon alıyormuş. İntravenöz kataterler hematojen yayılma ile Candida enfeksiyonuna yatkınlık oluşturmaktadır.
- Olguların %54'ü endoftalmi gelişmeden önce veya oküler hastalık tanısı konulduktan sonra steroid tedavisi alıyormuş.

- Olguların %8'i endoftalmi başlangıcından önce diğer immünsüpresif ajanlarla tedavi ediliyormuş. İmmün sistem Candida enfeksiyonuna karşı doğal bir savunma sistemi oluşturmaktadır; immünsüpresif tedavi bu gibi olgularda endoftalmi için yatkınlık oluşturmaktadır.

Ek olarak, bu serideki hastaların birçoğunda diabet, malignansi, karaciğer hastalığı (siroz, hepatit) ve alkolizm gibi immün sistem zayıflığı ile ilişkili bir hastalığın var olduğu bildirilmektedir. Tanaka ve ark.'ları 1986 ile 1998 yılları arasında, endojen fungal endoftalmi saptanan 46 hastadaki endoftalmi gelişmesi için yatkınlık oluşturabilecek faktörleri incelemiştir (99). Bu araştırma sonucunda da endojen endoftalmi gelişmesinden önce, benzer oranda (%87) hastaların intravenöz hiperalimentasyon aldığı saptanmıştır. Hastalığın intravenöz hiperalimentasyon başlangıcından yaklaşık 11 gün sonra başladığı görülmüştür. Araştırmacılar ek korelasyonlar bulmuştur:

- ß-D-glukan ≥ 20 pg (%90) – derin mikozlar için bir test
- Kaynağı bilinmeyen ateş (%76)
- Erkek cinsiyet (%74)
- Malignansi varlığı (%72)
- Nötrofil sayısı < 500/ml (%67) – derin mikozlar için bir gösterge

İntravenöz ilaç bağımlılığı kandida endoftalmisi gelişimi ile ilişkili tutulmaktadır. Fungus kaynağı ilaç donatısında veya kontamine illegal ilaçlardır, ancak ilginç olarak saf eroin C. albicans artışını inhibe etmektedir. Endoftalmi karakteristik olarak yalnızca geçici fungal septisemi (kandidemi) ile, yada septisemi olmaması ile ilişkilidir. Endojen fungal endoftalminin yenidoğanlarda da oluşabildiğini gösteren birçok bilgi bulunmaktadır. Palmer, prematür ve yenidoğan infantların endojen kandida endoftalmisi geliştirme bakımından yüksek risk altında bulunduğunu bildirmiştir (77). Yenidoğanlarda risk artışına neden olan birçok faktör şu şekilde özetlenmiştir:

- Yenidoğanlardaki lökositler C.albicans için daha az öldürücüdür
- Yenidoğanlarda immün sistem zayıftır
- Yüzey kolonizasyonundan fungal invazyona direnç gösterecek yeterli anatomik bariyer (deri, mukoza, gastrointestinal mukoza) bulunmamaktadır
- İntravenöz hiperalimentasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, özellikle abdominal işlemler olmak üzere geçirilmiş cerrahiler

Bu nedenlerden dolayı kandida endoftalmisi gelişimi için yüksek risk altında bulunan infantların tanı ve takibi önerilmektedir. Düzenli değerlendirmeler sonucunda bu enfeksiyonun tam olarak tanı ve tedavisine imkan vermektedir ve bu olgularda daha iyi oküler sonuçlar elde edilebilmektedir. Doğal doku bariyerlerini değiştiren faktörler ve normal bakteriyel floranın fungal organizmalar ile yer değiştirmesine yol açan faktörler doku invazyonunu belirgin biçimde artırmaktadır. Mukozal yüzeylerde kandida çoğalmasını artıran faktörler ise şu şekilde sıralanmaktadır:

- Diabetik bireylerde kan glukoz seviyesini artıran kortikosteroid kullanımı,
- Fungal artışa yol açan, gastrointestinal sistem hastalığına veya cerrahisine eşlik eden ileus,
- Normal bakteriyel mikroflorayı öldürerek Candida spp. artışını indükleyen geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı

Edwards ve ark.'ları endojen kandida endoftalmisinin, kandidemili olgulara uygulanan otopsilerin %79'unda başka organ tutulumu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (22). Ancak, prospektif bir çalışmada, Park ve ark.'ları C.albicans fungemili hastaların %37'sinde endoftalmi geliştiğini saptamıştır (78). Başka bir prospektif çalışmada, Brooks Candida sepsisi olan hastaların %28'inde endojen kandida endoftalmisi geliştiğini bulmuştur (12). Bu çalışmalarda kandidiyazis ile ilişkili sadece vitreus boşluğunun tutulduğu olgular değil, vitreus boşluğu tutulumu olmadan diğer oküler lezyonların da saptandığı olgular incelenmiştir. Bunun

yanında, bir diğer prospektif çok merkezli çalışmada Donahue ve ark.'ları kandidemili 118 hastayı incelemiş ve bu araştırmada hastaların %9'unda kandida koryoretiniti geliştiğini saptamış; ancak, hiçbir olguda kandida endoftalmisine progresyon olduğu gösterilmemiştir (19). Kandida endoftalmisi, kandida koryoretinitinin vitreus boşluğuna doğru yayılması şeklinde, yada intravitreal tüy topları (fluff balls) görünümü veren vitreus absesi biçiminde görülebilmektedir. Bu çalışmada koryoretinitli tüm olgularda, sistemik amfoterisin B ile tedavi vitreus tutulumu olmaksızın, lezyonların kaybolması ile sonuçlanmıştır. Bu seride kandida koryoretiniti gelişimi için risk faktörleri multipl pozitif kan kültürü, immünsüpresyon, fungemi ve görsel semptomlar olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar çalışmanın sonunda, bu faktörlerle birlikte kandidemi saptanan hastaların sık aralıklarla göz muayenesinin yapılması kandida koryoretinitinin tanısını belirgin derecede kolaylaştıracağını belirtmiştir. kandida koryoretinitinin sistemik amfoterisin B ile tedavisi, enfeksiyonun arka uveada sınırlı kalmasına neden olmaktadır ve böylece enfeksiyonun vitreus boşluğuna doğru yayılmasını önlemektedir. Scherer ve Lee nazokomial sistemik fungal enfeksiyonu olan hastalarda çok daha düşük oranda (%2.8) endoftalmi olduğunu saptamıştır (86). Araştırmacılar, bu düşük görülme yüzdesini tedavi protokolündeki yeni değişikliğe bağlamıştır ve bu serideki olguların % 90'dan fazlasının oküler muayene sırasında sistemik antifungal ilaç aldığı bildirilmektedir. Önceden, oftalmik konsültasyonun yapılması ve fungal endoftalmi tanısının konulması, sistemik antifungal ilaç kullanımını gerektiren derin ve sistemik fungal hastalıklar için bir gösterge olabilmektedir. Hekimler, bazı hastalarda spontan iyileşme olabildiği için ve antifungal ilaçların ciddi hematolojik ve renal toksisitesi olduğundan dolayı, sadece pozitif kan kültürü ile veya derin fungal enfeksiyonun varsayıma dayanan tanısı ile amfoterisin B başlamayı tereddütle karşılamaktadırlar. Ancak belirgin bir hekim tecrübesi ile, tek bir pozitif kan kültürü varlığında sistemik antifungal tedaviye başlanabilmektedir.

Patofizyoloji:

Organizmaların doğrudan vitreus içine doğru yayıldığı egzojen enfeksiyonun aksine, endojen endoftalmide patojen mikroorganizmalar retina veya koroidin küçük damarlarında yerleşik halde bulunmaktadır. Sonrasında, enfeksiyonun yayılması sonucunda retinit, koroidit, retinokoroidit, koryoretinit, endoftalmi ve panoftalmi gelişebilmektedir. Retina ve vitreusa doğru sekonder yayılım, organizmanın daha fazla çoğalmasına yol açmaktadır. Kan-oküler bariyeri emboli tarafından ortaya çıkan enflamasyona bağlı olarak bozulmaktadır. Daha sonra organizmalar daha fazla enflamatuar yanıtı uyararak komşu perivasküler dokulara yayılmaktadır. Endojen endoftalminin vasküler özelliği, bu hastalığı sistemik antibiyotiklere karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Bunun yanında, ekzojen endoftalmide organizmalar doğrudan vitreusa yayıldığı için, yalnızca sistemik antibiyotiklerin kullanımı tedavide yetersiz kalmaktadır. Tedavi sıklıkla intravitreal antibiyotik, bazen de vitrektominin eklenmesini gerektirmektedir.

Engel olunmayan enfeksiyon, komşu sıvı kompartmanı içine yayılmakta ve diffüz enfeksiyon odağı şeklinde kendini gösterebilmektedir. Diffüz posterior endoftalmi ve panoftalmide, irreversibl doku hasarı ile birlikte iskemik retinal nekroza neden olabilen ve tedaviye yanıtı kısıtlayan, santral retinal arter duvarında geniş metastatik bakteriyel emboli bulunabilmektedir. Emboli parçalanıp ciddi inflamatuar doku reaksiyonu ile sonuçlanacak şekilde, küçük retinal damarlar içinde yerleşebilmektedir ve ileri derecede irreversibl doku hasarı oluşturabilmektedir. Oküler hasar patojen mikroorganizmalarca yada inflamatuar mediyatörler vasıtasıyla oluşmaktadır.

Klinik Bulgular:

Görsel sonucu artırmak için endojen endoftalminin erken tanısı koymak gerekmektedir, bunu sağlamak ise bu hastalık için ileri derecede kuşku duymayı gerektirmektedir. Oküler bulgulara ek olarak, başlangıçtaki enfeksiyona ve mikroorganizmanın çoğalmasına neden olan

endokardit gibi vücut direncini zayıflatan durumların da klinik bulgularını değerlendirmek gerekmektedir.

Hastalar genellikle göz ağrısı, bulanık görme, oküler sekresyon artışı ve fotofobiden şikayet etmektedir. Görme keskinliği düzeyi, intraoküler basınç, pupiller reaksiyon, inflamasyon için biyomikroskopi ve dilate gözde fundus muayenesinin de dahil olduğu detaylı bir göz muayenesinin yapılması gerekmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde, fundus muayenesinde Roth's spot (yuvarlak, hemoraji ile çevrelenmiş beyaz retinal spotlar) ve retinal periflebit görülebilmektedir. Hastalığın geç dönemlerinde, kemozis, proptozis ve hipopiyon gibi aşikar bulgular ortaya çıkmaktadır. Klinik muayenenin yetersiz olduğu durumlarda veya klinik bulgulara ek olarak ultrasonografi de yapılmaktadır.

Fungal endoftalmi akut bir şekilde veya günlerce-haftalarca süren yavaş bir seyir ile kendini göstermektedir. Çoğunlukla bitkisel veya toprak ile kontamine olmuş yabancı bir cisim ile penetran yaralanma sonrası ortaya çıkmaktadır. Candida enfeksiyonu olan olgular oküler semptomları takiben birkaç gün sonra yüksek ateş ile de başvurabilmektedir. Bu nedenle kaynağı bilinmeyen yüksek ateş, okült retinokoroidal fungal infiltratlar ile ilişkili olabilmektedir.

Kandidiazis:

İlk endojen Candida endoftalmili olgu 1947 yılında tanımlanmıştır. Bu hastalığa ait göz bulguları sıklıkla floaters, lokalize skotom, fotofobi, siliyer enjeksiyon, oküler ağrı, hafif görme azalması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Birçok olguda, maküler lezyon veya belirgin derecede vitreus tutulumu da bulunmaktadır. Erken lezyonlar Candida hücrelerini çevreleyen iç koroidal fokal inflamatuar reaksiyon ile başlamaktadır. Olguların az bir kısmında ise lokalize retinit ile başlamaktadır. Karakteristik lezyon, üzerinde değişik yoğunluklarda vitreus enflamasyonu bulunan kremsi-beyaz, yuvarlak veya oval, 1/4-1/8 disk çapı büyüklüğünde, çevresi sınırlanmış koryoretinal lezyonlardır.

Enfeksiyon odağı vitreus içerisine girdiğinde, tomurcuklanarak büyür ve globüler tarzda genişler. Vitreus yayılımı fokal perivasküler enflamatuar depozitlere ve enflamatuar hücrelerin iplik şeklinde kümelenmesi ve diffüz hücresel infiltrasyon ile oluşan vitreus bulanıklığına eşlik etmektedir. Lezyonlar sıklıkla multifokal ve her iki gözde lokalize olma eğilimindedir. Küçük fokal intraretinal hemoraji görülebilmektedir ve eğer enfeksiyöz bir odağı çevrelemişse Roth's spot gibi görünebilmektedir. Fokal retinal nekroz ve membran kontraksiyonu ile kombine olmuş skarlaşma kalıcı görme kaybının en önemli nedenlerini oluşturmaktadır.

Kandida enfeksiyonu bakteriyel organizmanın saatler içinde yaptığı hasarı günler yada haftalar içinde yapmaktadır. Ön segment enflamasyonu, arka segment enflamasyonunun ardından gelişmektedir ve vitreus reaksiyonunun şiddetini yansıtmaktadır. Ön segment enflamasyonu sineşi ile birlikte iridosiklite, hipopiyona, pupiller bloğa ve hatta siliyer cisim absesine yol açabilmektedir.

Histolojik olarak, erken kandida endoftalmisinin koryoretinal lezyonu koroidde ortaya çıkan yoğun lokalize enflamatuar reaksiyondan oluşmaktadır. Bu lezyon kandida hücrelerinden oluşmuş küçük bir nidusu çevreleyen süpüratif ve granülomatöz elemanlardan oluşmaktadır. İç koroiddeki enflamatuar reaksiyon, Bruch membranından retinaya doğru ilerleyerek lokalize bir mikroabse oluşturmaktadır. Etkili tedavi yokluğunda, enfeksiyöz nidus genişleyerek internal limitan membran içinden rüptüre olup vitreus içine dökülmektedir. Kandida hücrelerinin karakteristik tomucuklanan maya ve psödohifleri organizmanın köken aldığı koroidden çok daha sıklıkla vitreus içinde görülmektedir. Bazen perivaskülit, papillit ve lokalize seröz retina dekolmanı da yaygın enfeksiyona eşlik etmektedir. Geç fazda, proliferatif vitreoretinopati ve siklitik membranla ilişkili olarak traksiyonel retina dekolmanı da görülebilmektedir.

Özetle, kandida endoftalmisinin klinik tanısı şu şekilde tanımlanabilmektedir:

- Diffüz vitreal haze haricinde direkt vitreal tutulum bulgusu olmaksızın fokal, derin, beyaz infiltratif lezyonların oluşturduğu koryoretinit odaklarının varlığı,
- Çevredeki enflamasyonun vitreusa yayılması ile veya tüy topları (fluff balls) şeklinde görünüm veren vitreus absesinin oluşturduğu endoftalmi varlığı,
- Koryoretinit ve endoftalminin kombinasyonu.

FUNGAL ENDOFTALMİLERDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Kandida türlerine bağlı gelişen endoftalmiler kandidemili olgularda hematojen yayılım yolu ile endojen olarak yada cerrahi veya travma sonucu ekzojen olarak ortaya çıkabilmektedir. Endojen kandidal endoftalmiler temel olarak i.v ilaç bağımlılarında, immünsüprese hastalarda veya total parenteral nütrisyon alan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Prospektif, kandidemili 118 olgunun dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada, hastaların %9'unda kandidal koryoretiniti olduğu bulunmuştur (19).

Kandidal endoftalmi tedavisinde üç majör yöntem bulunmaktadır; başlıca amfoterisin B ve azol türü ilaçlar olmak üzere antifungal ajanların sistemik uygulanması; daha çok amfoterisin B olmak üzere antifungal ajanların intravitreal uygulanması; ve vitrektomidir. Vitrektomi enfeksiyöz yükün ve enflamatuar debrisin hacmini azaltmaktadır ve ayrıca göz içine ilaç geçişini artırmaktadır. Daha çok bu üç tedavi yöntemi kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır.

Oküler farmakokinetik açısından önemli bir özellik, retina kapillerlerinin santral sinir sistemindeki gibi "nonfenestrate " yapıda olmasıdır. Bu nedenle, amfoterisin B gibi geniş moleküllü ve lipid-çözünürlüğü düşük ajanların vitreusa geçişleri yetersiz olmaktadır. Tavşan deneylerinde, amfoterisin B'nin sistemik uygulaması sonrasında bu ilacın vitreus içindeki düzeyinin çok az olduğu saptanmıştır (36). İnsanlarda, sistemik uygulama sonrası amfoterisin B'nin vitreus konsantrasyonu ise 0.04-0.23 μg/ml arasında değiştiği belirlenmiştir (28, 72). Özellikle flukonazol başta olmak üzere amfoterisin B'den çok daha fazla lipid-çözünür yapıya sahip azollerin serum konsantrasyon değerinin %25-%100'ü oranında vitreusa geçtiği

bildirilmektedir (84, 73). Bir çalışmada deneysel endojen kandidal endoftalmili tavşan gözlerinde, enfeksiyondan 24 saat sonra azol grubu ilaçların sistemik kullanımı ile vitreus içindeki fungal sayının azaldığı gösterilmiştir. Ancak, ekzojen kandidal endoftalmili bir başka tavşan deneyinde enfeksiyondan 5 gün sonra başlandığında dahi flukonazolün 4 hafta süre ile yüksek doz uygulanması ile birçok gözdeki enfeksiyonun eradike olduğu görülmüştür (78).

Kandidal endoftalmi tedavisi sırasında penetrasyon probleminin üstesinden gelmek için, amfoterisin B bazen doğrudan vitreus içine enjekte edilmektedir. Tavşanlarda 5 μg dozundaki intravitreal amfoterisin B'nin iyi tolare edildiği, aynı çalışmalarda lipozomal amfoterisin B'nin en az 4 kat yüksek dozda dahi iyi tolare edildiği belirtilmektedir (102). Amfoterisin B intravitreal enjeksiyon sonrası koroid ve retinal dokulara kolayca ulaşabilmektedir (105). Bu ilacın normal tavşan gözlerinde yarılanma süresinin 7-15 gün olduğu, bu nedenle uzun bir süre göz içinde kaldığı bulunmuştur. Amfoterisin B'nin uzun oküler yarı ömre sahip olduğunu destekleyen bir çalışma da Tremblay ve ark.'larınca yapılmıştır. Bu çalışmada 5-20 μg dozunda intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu sonrası 5. haftada ölçülen vitreus düzeyinin 0.4-1 μg/ml arasında olduğu saptanmıştır. Lens ekstraksiyonu ve vitrektomi sonrası ilacın yarılanma ömrünün azaldığı, ancak bu gibi durumlarda bile hala 1.8 gün gibi kayda değer bir uzunlukta ilacın yarılanma ömrü olduğu gösterilmiştir. Tek doz intravitreal amfoterisin B enjeksiyonunun deneysel ekzojen kandida endoftalmili tavşan gözlerini tedavi edebildiği gösterilmiştir (5). İntravitreal flukonazolün etkisine dair çok miktarda çalışma yapılmamakla birlikte, 100 μg'lık intravitreal dozun tavşanlarda iyi tolare edildiği bildirilmektedir (88).

Kandida endoftalmisindeki tedavi seçimi intraoküler enflamasyonun şiddetine, vitritisin miktarına ve eğer biliniyor ise organizmaların antifungal ilaçlara duyarlılığına bağlıdır. Eğer enfeksiyon koryoretinit safhasında (belirgin vitritis gelişmeden önce) saptanmış ise, intravitreal ilaç enjeksiyonuna veya vitrektomiye gereksinim duyulmaksızın antifungal ilaçların sistemik yoldan kullanımı yeterli olabilmektedir. Amfoterisin B, geleneksel olarak

sistemik tedavi için kullanılmaktadır, ancak fazla miktarda mevcut olan verilerden organizmalar duyarlı olduğu takdirde flukonazolün de en az amfoterisin B kadar etkili etkili olduğu, daha kolay uygulandığı ve daha iyi tolare edildiği anlaşılmaktadır.

Orta veya ciddi derecede vitritis geliştikten sonra, tek başına sistemik amfoterisin B kullanımı yeterli fayda sağlamamaktadır. Bu durumda vitrektomi ve intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu ek tedavi şekli olarak faydalı olabilmektedir. Orta dereceli vitritisi olan bir hasta serisinde, flusitozin ile birlikte intravenöz yoldan verilen amfoterisin B'nin 23 hastanın sadece 9'unda etkili olduğu; bu hastaların bazılarına da en sonunda vitrektominin gerektiği, bir olgunun nefrotoksisiteye bağlı olarak öldüğü ve bazı hastalarda da kötü bir görsel sonuç elde edildiği bildirilmektedir (87). Diğer çalışmalar ayrıca en az 750-1000 mg'lık toplam dozdaki amfoterisin B'nin göz içindeki kandidayı eradike edebildiği, ancak ciddi derecede vitritis varsa sonuç görme keskinliğinin kötü olabileceğini göstermektedir (22). Akler ve ark.'larının yaptığı derlemede, beşinde ayrıca beraberinde vitritiste bulunan kandidal endoftalmili 14 olgunun 16 gözü için kullanılan sistemik flukonazol tedavisi sonrası 15 gözde (%94) enfeksiyonun düzeldiği bildirilmiştir (3). Bu çalışmada kullanılan sistemik flukonazol dozunun 2 ay süresince günde 100-200 mg arasında olduğu belirtilmiştir. Christmas ve Smiddy flukonazol ve vitrektomi kombinasyonu ile orta-ciddi derecede vitritisi de olan 6 hastada enfeksiyonun düzeldiğini ve bu olguların 5'inde iyi bir görsel sonuç elde edildiğini göstermiştir (15). İntraoküler lensi bulunan kandida endoftalmili 4 olguda 400 mg dozunda flukonazolün 1 yıl boyunca kullanımı ile enfeksiyonun baskılandığı, ancak tedavi sonlandırıldıktan sonra intraoküler lensi çıkarılmış olan tek olgu hariç enfeksiyonun tekrarladığı saptanmıştır. Flukonazol tedavisi ile ilgili başarısızlıklar da bilidirilmiştir (48, 71).

Orta yada ciddi derecede vitritisi olan olgularda vitrektomi, fungal yükü azaltmak, ilaç diffüzyonunu artırmak, vitreus ortamını temizlemek ve fundus muayenesini kolaylaştırmak için sıkça yapılmaktadır. Vitrektomi ile birlikte sistemik flukonazol veya amfoterisin B

kullanılıyor olsa bile, intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu (5-10μg) uygulamak da öngörülü bir yaklaşımdır. Sistemik olarak uygulanan antifungal ilaç endojen kandidal endoftalmili tüm hastalardaki sistemik fungal enfeksiyonu tedavi etmek için de gereklidir. Ancak, bazı hastalarda endoftalmi ortaya çıktıktan sonra sistemik enfeksiyon saptanamamaktadır. Bu nedenle, sistemik tedavi yapılmaksızın özellikle vitrektomi ile birleştirildiğinde tek veya iki doz intravitreal amfoterisin B enjeksiyonunun etkili olabildiği de gösterilmiştir.

GÖZ İÇİNE İLAÇ GEÇİŞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Göz içine ilaç geçişini etkileyen bariyerler:

Gözde iki temel bariyer sistemi mevcuttur. Bu bariyer sistemlerinden ilki, kan ve aköz hümör arasındaki takası düzenleyen kan-aköz bariyeridir (16). Aköz hümör siliyer cisimler tarafından arka kamaraya salgılanmaktadır ve trabeküler ağ yoluyla gözü terk etmek için pupilden ön kamaraya geçmektedir. Aköz ve çevre dokular arasında vitreus da dahil olmak üzere çözünebilir karakterdeki önemli maddelerin alış-verişi mevcuttur. Kan-aköz bariyeri, iris kan damarlarının endoteli ve siliyer epitelin non-pigmente iç tabakası olmak üzere, iki hücre tabakası tarafından oluşturulmaktadır. Bu hücre tabakaları ozmotik ve kimyasal dengeyi devam ettirmek için kan proteinlerinin oküler boşluklar içine sızıntısını azaltmaktadır. Ancak siliyer vasküler endotel, plazmadaki protein konsantrasyonunun %1'ini oluşturan kanda çözünmüş olan maddelere karşı geçirgendir. Siliyer cismin, siliyer proseslerce örtülmüş geniş yüzeyi aracılığı ile tüm iç oküler sıvıları düzenlemede önemli bir rolü bulunmaktadır. Burada aköz üretimi için ozmotik güç sağlayan sodyum, klor ve bikarbonatın aktif salgılayıcı transportu ve plazmadan daha yüksek konsantrasyonda askorbik asit idamesi gerçekleşmektedir. Siliyer cisim ayrıca sürekli olarak iyonların, amino asitlerin ve vitaminlerin aközden vitreus içine akışından sorumludur.

- Epitel bariyer. Kornea epiteli suda çözünen ilaçların kornea ve aköz hümör içine geçişini kısıtlamaktadır.

- Aköz hümörün gözden belirgin derecede akışı ve sağlam lens ve zonüllerin varlığı ilaçların ön kamaradan vitreus içine diffüzyonunu yavaşlamaktadır.
- Kan-aköz bariyeri ilaçların kandan aköz içine geçişini sınırlamaktadır.
- İris ve siliyer cismin epiteli anyonik ilaçları aköz dışına pompalamaktadır.
- Kan-retina bariyeri sistemik dolaşımdan vitreus içine ilaç geçişini sınırlamaktadır. Bu bariyerin dış kısmını pigment epitel bariyeri, iç kısmını ise retinal kapiller endoteli oluşturmaktadır. Retina pigment epiteli (RPE) ile retina üzerinden anyonların dışarı pompalanması gerçekleşmektedir.

Kan-retina bariyeri retinanın homeostazisi ve mikroçevresinden de sorumludur (81). Bu bariyer ayrıca göz içinden metabolik artık ürünlerin temizlenmesini de sağlamaktadır. Retinanın ekstraselüler sıvısı ve vitreus arasında veya arka kamara veya ön segment arasında diffüzyonel bariyerler bulunmamaktadır. Retinanın endotel hücrelerinin fonksiyonel ve morfolojik farklılıkları mevcuttur. Bu farklılıklar bu hücrelerdeki zonula okludentes adı verilen bir kompleksten ibaret dar sıkı bağlantı yapılarından kaynaklanmaktadır. Geniş zonula okludenteslerden oluşmuş RPE hücreleri hidrofilik bileşenlerin hücresel transportunu önemli ölçüde zayıflatmaktadır. Bariyer-selektif enzimlerin yüksek aktiviteleri koruyucu fonksiyona katkı sağlamaktadır, ancak esansiyel maddeler ise vitreusa taşıyıcı-selektif mekanizmalarca nakledilmektedir. Beyinin ekstraselüler sıvısına benzeyen, retinanın mikroçevresi bariyer hücreleri içinde bulunan aktif transport işlemleri tarafından düzenlenmektedir. Gözde, retinal damarların endotelyal hücreleri, retina pigment epiteli ve siliyer epitel olmak üzere üç temel transport bölgesi bulunmaktadır. Retinal bariyer içinde, aksi istikamette magnezyum akışı ile birlikte potasyumun kana aktif transportu gerçekleşmektedir. Prostaglandinler gibi organik anyonlar ve göz içinde üretilen ancak metabolize olmayan maddeler, penisilin ve sefalosporin gibi anyonik ilaçlar ve siprofloksasin gibi zwitterionlar renal tübüler klerens mekanizmasına benzer şekilde kan-retinal bariyer hücreleri üzerinde bulunan aktif transport ile retinanın

ekstraselüler sıvısından uzaklaştırılmaktadır. Bu aktif transport sistemi, göz içinde anyonik ilaç düzeyinin yüksek seviyede idame ettirilmesi amacıyla kullanılabilen probenesid ile inhibe edilmektedir. Probenesidin oral kullanımıyla (her 12 saatte bir 500mg) penisilinlerin, sefalosporinlerin ve siprofloksasinin retinal kapiller endotelyal hücreleri üzerinden dışa transportu geciktirilmektedir ve böylece bu ilaçların vitreus içindeki yarılanma ömrünü uzatmak mümkün olmaktadır. Bu bulgu sefazolinin yarı ömrünün 7 saatten 30 saate kadar uzatılabildiği normal maymun gözlerinde de gösterilmiştir. Probenesid ayrıca bu ilaçların proksimal renal tübülden sekresyonunu da azaltıp plazma düzeyini de artırmaktadır.

Katyonik bileşikler ve aminogikozid (gentamisin ve tobramisin) gibi ilaçlar, vankomisin, eritromisin ve rifampisin kan-retina bariyeri tarafından göz dışına aktif transport ile taşınmamaktadır. Bu ilaçlar ön kamara ve aköz hümör içine diffüzyon ile geçerek arka segmenti terk etmektedir. Siprofloksasin ve diğer florokinolonlar hem aktif transport ile hem de pasif transport sistemleri ile gözden uzaklaştırılmaktadır.

Kan-göz bariyerleri diğer orbital yapılar için bulunmamaktadır. Bu nedenle orbita veya oküler adneksler (göz kapakları, lakrimal bez ve nazolakrimal sistem) içindeki enfeksiyonlar sistemik antibiyotikler ile kolayca tedavi edilebilmektedir. Anyonik ilaçlar (penisilinler ve sefalosporinler) için aktif transport sistemine sahip kan-retina bariyeri nedeniyle bu ilaçlar intravitreal olarak verildiğinde yaklaşık olarak 8 saat sonra ilaç düzeyinin yarılandığı, bunun yanında pasif diffüzyon ile ortamdan uzaklaştırılan katyonik ilaçların vitreus düzeylerinin (gentamisin ve diğer aminoglikozidler, vankomisin, rifampisin ve eritromisin) 24 saatte yarılandığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, kombine olarak intravitreal uygulanan sefalosporinlerin ve aminoglikozidlerin veya vankomisinin farklı yarılanma ömürlerinin olduğu ve klinik enfeksiyonun tedavisinde göz önünde bulundurulması gerektiği anlamına gelmektedir. Bununla birlikte, enflamasyonlu bir gözdeki, aktif şekilde emilmiş bir ilacın yarılanma ömrü normal bir gözdekine göre daha uzun olmaktadır. Diffüzyon ile pasif bir şekilde taşınan ilaçlar

ise enflamasyonlu bir gözde daha hızlı biçimde ortamdan uzaklaşmaktadır; bu nedenle, kombinasyon enjeksiyonu daha çok akut enfeksiyon ve enflamasyonlu gözlerin tedavisinde kabul edilir bir yaklaşım olmaktadır.

İlaçların Oküler Boşluklara Geçişinde Enflamasyonun Etkileri:

Gözdeki bariyerler, ilaçların sistemik uygulanması sonrası vitreusa geçişi ve oküler dağılımı yanında, intravitreal enjeksiyon sonrası ilaçların göz içindeki kalış süresi ve konsantrasyonunu da etkilemektedir. Enflamasyon olmayan gözlerde, sistemik yol kullanılarak elde edilen yüksek aköz konsantrasyonu, kloramfenikol ve florokinolonlar (siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin) gibi yağda çözünebilen ilaçlarla mümkün olabilmektedir. Özellikle aktif transport ile gözden uzaklaştırılan anyonik vasıftaki (penisilinler ve sefalosporinler gibi) ilaçlar başta olmak üzere, suda çözünebilen ilaçların kullanılması ile önemsiz düzeyde aköz geçişi elde edilebilmektedir.

Enflamasyonlu gözlerde, kan-aköz bariyerinin kısmi olarak bozulması nedeniyle, oküler boşluklar içinde elde edilen ilaç konsantrasyonları daha yüksek düzeyde olabilmektedir ve buna bağlı olarak aközde etkili bir antimikrobiyal konsantrasyona ulaşmak mümkün olmaktadır. Ancak, parenteral tedavi ile vitreusa ulaşan ilaç konsantrasyonu endoftalmili enflame gözde bile her zaman için aköz hümörde elde edilen konsantrasyona göre daha az olmaktadır. Bu gibi durumlarda yüksek doz sistemik tedavi sonrasındaki vitreus konsantrasyonları genellikle yetersiz olmakta ve subkonjonktival enjeksiyon ile elde edilenden daha az vitreus geçişi sağlanmaktadır.

Vitreus içine direkt enjeksiyon yolu ile en yüksek vitreus konsantrasyonuna ulaşılabilmektedir ve bu yol ciddi endoftalmilerin tedavisinde tercih edilmektedir. Ancak, intravitreal enjeksiyon yoluyla verildiği gibi aynı antibiyotiğin intravenöz yoldan uygulanması vitreus içindeki etkili düzeyin süresini uzatmaktadır ve akut bakteriyel endoftalmi tedavisinde uygulanabilmektedir.

Enfeksiyöz endoftalmi, sefazolin gibi antibiyotiklerin ortamdan uzaklaştırılmasına katkı sağlayan retinal pompa fonksiyonunu azaltacak miktarda, intraoküler enflamasyon oluşturmaktadır ve böylece ilacın vitreustaki yarılanma ömrünü normal gözdekine göre 6.5 saatten 10.4 saate uzatmaktadır. Aynı zamanda, lensektomi ve/veya vitrektomi gibi cerrahiler tüm eliminasyon özelliklerini etkileyen gözün iç anatomisini değiştirmektedir. Enflamasyon, afaki ve vitrektominin, sefazolinin yarı ömrü üzerindeki nispi etkileri, bu durumların oluşturulduğu deneysel hayvan modellerinde en iyi biçimde gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Sefazolinin farklı durumlardaki yarılanma ömrünün gösterildiği tavşan modeli

Durumlar	***Yarılanma ömrü (saat)***
Normal fakik göz	***6.5***
Enflamasyonlu fakik göz	***10.4***
Normal afakik göz	***8.3***
Enflamasyonlu afakik göz	***9***
Normal afakik, vitrektomize göz	***6***
Enflamasyonlu afakik, vitrektomize göz	***6.7***

Tablo 5'te de görüldüğü gibi fakik gözlerde enflamasyon ile uzayan ilaç yarılanma ömrü, afaki ve vitrektomi kombinasyonundan sonra aynı oranda artmamaktadır. İntravenöz uygulama sonrasında normal tavşan gözlerinde vitreus boşluğu içindeki sefazolin düzeyi düşük bulunmasına rağmen, gözün cerrahi durumuna bakılmaksızın enflamasyon ile aynı gözde çok daha yüksek ilaç konsantrasyonunun olduğu bulunmuştur. Enflamasyonlu gözde, tekrarlayan sistemik uygulamalar sonrasında, intravitreal antibiyotik düzeyleri artmaktadır ve terapotik seviyelere yaklaşmaktadır. Tekrarlayan sistemik dozların kullanımı ve doz artırımı (hasta için güvenli ve tolere edilebilir düzeyde) enfeksiyöz endoftalmilerin klinik tedavi stratejilerinde

sıklıkla gözden kaçırılan faktörlerdir. Bunun yanında, retinal pompa mekanizması ile gözden uzaklaştırılmayan gentamisinin, enflame gözde vitreus içindeki yarılanma ömrü artmamaktadır, aksine bu ilacın yarılanma ömrü 20 saatten 10 saate düşecek şekilde %50 oranında azalmaktadır. Benzer azalmaya afakili gözlerde de rastlanmıştır, ancak bu azalmanın enflamasyon veya enfeksiyon ile daha da artmadığı bulunmuştur. Bu bulgu ayrıca vankomisin ile yapılan bir çalışma ile de desteklenmiştir. Bu çalışmada fakik, vitrektomi uygulanmayan gözlerle kıyas edildiğinde, afaki ve vitrektominin vankomisinin vitreus düzeyini azalttığı, böylece intravitreal olarak uygulanan 2 mg'lık vankomisin dozunun 48 saat sonra ancak 25 μg/ml'sinin vitreus içinde saptandığı bulunmuştur. Afaki ve vitrektomi ile ortaya çıkan ilaç yarılanma ömründeki azalma Case ve ark.'larının 3H-florourasil ile yaptıkları ilaç klirens çalışmaları ile de gösterilmiştir.

Tekrarlanan sistemik tedavi:

Bir antibiyotiğin, yüksek ancak güvenli dozlarda, intravenöz yoldan tekrarlanan uygulanması sonucunda bu antibiyotiğin serumdaki düzeyinin arttırılması veya serumdaki mevcut yüksek konsantrasyonun devam ettirilmesi ve dolayısıyla vitreusa geçişinin arttırılması mümkün olmaktadır. Tekrarlanan veya yüksek dozda sistemik ilaç uygulaması, kan-göz bariyerini oluşturan dokulardaki antibiyotik dozu ile serum antibiyotik dozu arasındaki farkı (konsantrasyon gradiyenti) artırmaktadır. Enflamasyonla birlikte, antibiyotiğin intravitreal geçişi daha fazla arttırılabilmektedir.

İlaç geçişindeki tam artış veya intraoküler antibiyotik düzeylerinin kesin ölçümü, enfeksiyon nedeniyle oluşan intraoküler enflamasyonun derecesini saptanmadaki zorluk sebebiyle yapılamamaktadır. Bu nedenle, literatürde bildirilen ilaç düzeyleri sıklıkla tek bir doz sistemik ilaç uygulanmasından sonraki değerlendirmeyi yansıtmaktadır.

Antibiyotiklerin intravitreal enjeksiyonu, vitrektomi ve toksisite:

Endoftalmide direkt intravitreal antibiyotik enjeksiyonu, günümüzde uygulanan standart tedavi yöntemini oluşturmaktadır. Bir antibiyotiğin, toksik olmayan en yüksek dozdaki intravitreal enjeksiyonu vitreus boşluğu içindeki enfeksiyon odağı için etkili düzeyde anlık yükselme sağlamaktadır. Cerrahi (kısmi veya tam vitrektomi) ile vitreusun çıkarılması da enfeksiyöz yükün kısmen temizlenmesine ve vitreus boşluğu içine antibiyotiğin kolayca yayılabilmesine katkı sağlamaktadır. İntravitreal antibiyotik enjeksiyonu, mikroorganizmanın retina üzerindeki tahrip edici etkisini mümkün olan en kısa zamanda azaltılmak için vitreus boşluğunu sterilize etmek amacıyla yapılmaktadır. İntravitreal yolla elde edilen antibiyotik düzeyi en azından belli bir süre için bakterisidal etki göstermektedir. Bakteri eradikasyonu için, kapalı ve avasküler vitreus boşluğu içinde çok daha yüksek düzeyde antibiyotik bulunmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bakteri ölüm oranı sadece ilaç konsantrasyonu ile değil, ayrıca ilacın bakteri ile temas ettiği sürenin uzunluğuna da bağlıdır. Aktif replikasyon gösteren az sayıdaki bakteri hücresinin erken dönemde tanınması, enflamasyon ve retinadaki oluşmuş hasardan başka, aktif replikasyon göstermeyen (statik halde bulunan) çok sayıdaki bakterinin geç dönemde tanınmasına kıyasla tedaviye daha iyi cevap vermektedir. Hipoksi, pH değişikliği, besin eksikliği ve bakteri replikasyonunun azalması gibi geç dönemde ortaya çıkan çevresel faktörler antibiyotiğin etkisini önemli derecede azaltmaktadır.

İntravitreal enjeksiyon sonrası vitreus boşluğu içindeki antibiyotik konsantrasyonu genellikle enjekte edilen dozun vitreus hacmine (4.5 ml) bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Ancak, enfeksiyon ve/veya enflamasyon, afaki ve vitrektominin varlığı, intravitreal enjeksiyon sonrası vitreus boşluğuna yayılan erken dönemdeki antibiyotik konsantrasyonunu etkilemektedir. Ortamdan uzaklaştırılan ilaç miktarı, enflamasyon derecesi, ilacın ortamdan uzaklaşma yolu (anterior veya posterior), ilacın dokuya bağlanma özelliği, afaki ve vitrektomi gibi gözün cerrahi durumunu da içeren birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Enflamasyon, cerrahi

geçirmemiş bir gözde intravitreal enjeksiyon sonrasında sefazolinin yarılanma ömrünü uzatmaktadır. Bu durumda, daha önceden de bahsedildiği gibi retinal pompa mekanizmasının hasarlanması, posterior yol ile ortamdan uzaklaştırılan ilaçların daha uzun bir müddet vitreus boşluğu içinde kalmasına katkıda bulunmaktadır. Ancak, anterior yol ile ortamdan uzaklaştırılan ilaçlar bu etkiye tabi değildir ve enflamasyon bu ilaçların yarı ömrünü azaltmaktadır.

Afakik, vitrektomize gözlerde, vitreus boşluğu içindeki antibiyotik azalış oranı halen hızlı olabilmektedir. Bunun esas nedeni, ilacın sekestrasyonu ve vitreus boşluğu içine kademeli diffüzyonunu arttıran vitreus jelinin çıkarılmış olmasıdır. Fakik gözlerde, enflamasyon ile birlikte sefazolinin nispi retansiyonuna rastlanmaktadır.

Bu modellerin yorumunda afak, vitrektomi uygulanmış bir gözde endoftalmiyi tedavi etmek için intravitreal yolla bir sefalosporin ile, bir aminoglikozidin veya vankomisinin kombine edilerek kullanılmasıyla, kombinasyondaki her iki ilacında yarı ömrü yaklaşık 10 saat olacak şekilde benzer yarı ömürler elde edilebileceği bildirilmektedir. Enflamasyonlu gözde daha iyi ilaç geçişi olduğu için intravenöz yolla bu düzeye ilaç ilavesi yapmak da mümkün olabilmektedir. Ancak 48 saatte antibiyotiğin çoğu ortamdan uzaklaşmaktadır, bu nedenle eğer sınırlı bir klinik cevap varsa, bu zamanda ek intravitreal enjeksiyonun yapılması tedavi edici ve güvenli bir etki oluşturabilmektedir.

Vitrektomi kullanımının artması, enjekte edilen dozun toksisitesi ve intravitreal enjeksiyon metodunun yeniden gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Vitreus jeli içine enjeksiyon yapıldığında, antibiyotiğin kademeli diffüzyonu ortaya çıkmaktadır. Ancak, vitrektomi uygulandığında, nispeten yüksek konsantrasyondaki antibiyotiğin veya taşıyıcı maddelerinin kuvvetle retina üzerine fışkırmaması için enjeksiyonun yavaş bir şekilde yapılması gerekmektedir. Bu önlem gentamisin için özellikle önemlidir. 0.1ml'de 0.4mg olan gentamisin intravitreal dozu toksisiteye bağlı olası maküler enfarkta neden olmamak için 0.2mg'a

azaltılarak kullanılmalıdır. Tam vitrektomi yapıldığında intravitreal antibiyotik enjeksiyonu yapılacaksa, gentamisin ve diğer antibiyotiklerin konsantarasyonları %50'den fazla azaltılmalıdır. Vitrektomi uygulanan gözlerde 0.4mg dozunda intravitreal gentamisin uygulanmasından sonra birçok olguda toksisite oluştuğu bildirilmektedir. Ancak, retina uzmanları tarafından amikasin veya düşük doz gentamisinin de hala maküler toksisiteye yol açabileceği bildirilmektedir. Bu düşünceyi araştırmak için bir çalışmada, endoftalmi tedavisi veya proflaksisi için intravitreal yoldan 0.2-0.4mg amikasin sülfat veya 0.1-0.2mg gentamisin sülfat tedavisi alan ve retinal toksisite saptanan 13 olgu incelenmiştir ve bu olgularda amikasin ve düşük doz gentamisinin maküler enfarkta yol açabildiği gösterilmiştir. Hastaların çoğunda ciddi görme kaybı gelişirken, yalnızca perfüzyondan yoksun alanların makula komşuluğunda olan bir olguda ve perifoveal kapillerin bir kısmının korunduğu diğer bir olguda görme keskinliği düzeyinin 20/50'ye kadar arttığı bulunmuştur. Bu olgular aminoglikozidlerin intravenöz kullanımındaki potansiyel tehlikelerini göstermektedir. Düşük doz enjeksiyonlar planlandığında bile toksik reaksiyon ortaya çıkabilmektedir ve bu nedenle ilacın seyreltilmesi sırasında hata yapmamak için gerekli tedbir alınmalıdır. Retinanın etkilenen bölgesindeki lokalize konsantrasyon artışı aminoglikozid toksisitesinden sorumlu olmaktadır. Perifoveal kapillerin bazılarının korunması durumunda, merkezi görmenin de korunması mümkün olmaktadır. Endoftalmi tedavisi veya proflaksisi esnasında, aminoglikozidlerin yerine seftazidimin kullanılması önemle düşünülmesi gereken bir yaklaşım olmalıdır.

MOKSİFLOKSASİNİN OFTALMOLOJİDEKİ KULLANIMI

Moksifloksasin Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmalara karşı etkili, geniş spektrumlu dördüncü kuşak bir florokinolondur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, moksifloksasinin Gram (+) bakteriler (metisiline dirençli S. aureus ve siprofloksasine dirençli S. aureus da dahil olmak üzere) için en etkili florokinolon olduğu ve siprofloksasinin halen en etkili florokinolon olduğu P. aeruginoza hariç, gram(-) bakterilere de karşı diğer

florokinolonlarla eşdeğer etkisinin olduğu bulunmuştur (59). Moksifloksasinin önemli bir avantajı oral olarak kullanılabilmesidir. Oral veya intravenöz olarak kullanıldığında 8 saatlik bir yarı ömre sahiptir ve 400 mg'lık tek dozdan sonra kanda lineer farmakokinetik etki göstermektedir. Moksifloksasin bakterideki DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek bakteriyel replikasyonu engellemektedir ve sonuçta hücre ölümüne yol açmaktadır (85). Bu çift (dual) etkiye bağlı olarak, diğer florokinolonlar ile çapraz direnç taşıma riski büyük ölçüde azalmaktadır ve böylece Gram pozitif koklar arasında dirençli suşların gelişimi sınırlanmış olmaktadır (42). Bu durum, oftalmolojide sıkça kullanılan florokinolon antibiyotiklere karşı direnç gösteren patojen suşların geliştiği bildirildiği için özellikle önemlidir (34, 35). Ön kamaradaki moksifloksasin düzeylerinin saptanmasına yönelik yapılan bir klinik çalışmada, 15 olguya tek doz 400 mg oral moksifloksasin uygulandıktan 10 saat sonra aköz hümördeki ortalama ilaç düzeyinin 2.33 μg/ml olduğu bildirilmiştir (32). Başka bir çalışmada da bir diğer dördüncü kuşak florokinolon olan gatifloksasinin oral uygulama sonrasındaki serum, aköz ve vitreus düzeyleri araştırılmıştır (39). Bu çalışmada, 12 saat ara ile 2 kez 400 mg gatifloksasin verildikten sonra dördüncü saatteki ortalama ilaç düzeyleri aközde 1.08 μg/ml, vitreusta ise 1.34 μg/ml olarak saptanmıştır. Bu bulgular, enflamasyon olmayan normal insan gözüne de dördüncü kuşak florokinolonların çok iyi bir şekilde geçtiğini göstermektedir. Kampougeris ve ark.'larının yaptığı çalışmada, katarakt cerrahisi öncesi 35 hastaya 12 saat ara ile 2 doz 400 mg oral moksifloksasin uygulandıktan sonra mikrobiyolojik agar diffüzyon tekniği ile 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. saatteki aköz hümör ve serumdaki ilaç düzeyleri ölçülmüştür ve ortalama ilaç düzeyi bu saatlerde sırasıyla 1.2 μg/ml, 1.22 μg/ml, 1.20 μg/ml, 1.58 μg/ml, 1.37 μg/ml ve 1.23 μg/ml olarak saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada aközdeki ilaç konsantrasyonunun serumdaki ilaç konsantrasyonuna oranı (siprofloksasin için %15-23 (53, 58), ofloksasin için %23 (11), levofloksasin için %13-23 (27), gatifloksasin için %21.02 (80) ortalama %38 olarak

bulunmuştur. Bu çalışmada ilacın ikinci doz uygulandıktan sonra erken dönemde (2 saat) ön kamaraya geçtiği ve en az 12 saat süre ile bu dozun sabit bir şekilde aközde kaldığı gösterilmiştir. Bu düzeylerin, moksifloksasinin florokinolona dirençli koagülaz negatif stafilokoklar, metisiline dirençli S.aureus ve P.aeruginoza hariç bakteriyel endoftalmiden sorumlu patojenler için gerekli MİK90 değerinden çok daha yüksek olduğu bulunmuştur (8, 51). Moksifloksasinin özellikle endoftalmi olgularının büyük çoğunluğundan sorumlu olan Gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğu bilinmektedir. Aközdeki ilaç konsantrasyonunun serumdaki ilaç konsantrasyonuna oranının % 38 olarak bulunması da, moksifloksasinin enflamasyon olmayan normal gözdeki sağlam kan-oküler bariyerler arasından aköz hümöre çok iyi geçebildiğini doğrulamaktadır (85).

EVS'de katarakt cerrahisi veya sekonder lens implantasyonu sonrası gelişen endoftalmilerde sistemik antibiyotiklerin (seftazidim ve amikasin) kullanılmasının sonuç görme keskinliğini arttırma bakımından ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir (24). Hangi nedenle olursa olsun tüm endoftalmi olgularında, ayrıca endoftalmi için yüksek riskli gözlerin (örn. travma) proflaksisinde, intraoküler sıvı ve boşluklara yüksek miktarda geçen ve bu olgularda sık karşılaşılan patojen mikroorganizmaları eradike edecek kadar süreyle intraoküler boşluklarda kalabilecek antibiyotiklerin kullanılması endoftalminin etkili biçimde tedavi edilebilmesinde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bunun için yeni kuşak florokinolonlar, hem bu avantajları sağlaması nedeniyle, hem de oral kullanım açısından uygun olmasından (gözün psödomonal enfeksiyonları için ideal bir ilaç olmamasına rağmen) dolayı, intraoküler enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek ilk sıra antibiyotikleri oluşturmaktadır.

Moksifloksasinin İntravitreal Kullanımı:

EVS'de Gram negatif mikrorganizmaların sadece %89.5'inin amikasin veya seftazidime duyarlı olduğu gösterilmiştir (37). Kaspar ve ark.'larının yaptığı çalışmada, normal konjonktival bakteri florasını oluşturan bakterilerin koagülaz negatif stafilokokların %2'si

hariç hepsinin dördüncü kuşak florokinolonlara duyarlı olduğu bildirilmiştir (63). Moksifloksasinin postoperatif, posttravmatik ve blep ile ilişkili endoftalmilerde sıkça rastlanan mikroorganizmaların %90'nını inhibe etmesi için gerekli olan in vitro minimum konsantrasyonu (MİK90) 0.25-2.5 μg/ml arasındadır ve bu değerler moksifloksasini oküler enfeksiyonların tedavisinde umut verici bir antibiyotik yapmaktadır (50).

Moksifloksasinin serumdan uzaklaşması tavşanlarda 1-2 saatlik yarılanma ömrü ile olmakta iken, insanlarda 12-15 saatlik yarılanma ömrü ile olmaktadır. Siefert ve ark.'larının yaptığı çalışmada benzer şekilde, ratlarda da moksifloksasinin eliminasyonu çok hızlı biçimde olmaktadır ve yaklaşık 1.5 saatlik yarılanma ömrü ile birlikte plazma ve akciğer dokusunda paralel konsantrasyon-zaman akışı saptanmıştır (93).

Tavşan gözlerine enjekte edilen 200 μg/0.1 ml dozundaki moksifloksasin yaklaşık olarak 150 μg/ml'lik vitreus konsantrasyonu sağlamaktadır. Bu şekilde moksifloksasinin sık karşılaşılan endoftalmi etkeni mikroorganizmalar için gerekli olan MİK90 değerinden (0.25-2.5 μg/ml) yaklaşık olarak 75-1000 kat daha fazla vitreus düzeyleri elde etmek mümkün olabilmektedir. Tavşan endoftalmi modelinde 50 μg'lık moksifloksasinin intravitreal enjeksiyonu sonrası 3. günde vitreusdaki S.epidermidis kolonilerinde belirgin miktarda azalma olduğu görülmüştür (25). Moksifloksasin için yapılan in vitro zaman-mikroorganizma ölümü (time-kill) çalışmalarında, MİK90 konsantrasyonlarının dört katında, 4 saatte metisiline dirençli S.aureus da, 1.5 saatte penisiline duyarlı S.pnömoni de, 3 saatte penisiline dirençli S.pnömoni de, 10 saatte S.pyogenes de ve 7 saatte E. faecalis de, 3 log 10 CFU (colony-forming unit)/ml oranında bir azalma elde edilmiştir (94). Mohan ve ark.'larının yaptığı deneysel tavşan modelinde intravitreal enjeksiyon sonrası moksifloksasinin gözden uzaklaşmasının (klirensinin) 1.72 saatlik yarılanma ömrü ile olduğu ve enflamasyon olmayan normal, fakik tavşan gözlerinde moksifloksasinin terapotik düzeyinin 12 saat süre ile devam ettiği bildirilmektedir (65). Histopatolojik ve eletroretinografik çalışmalarda tavşanlarda kullanılan

200 µg dozundaki intravitreal moksifloksasin enjeksiyonunun retinal tosisite açısından güvenilir olduğu gösterilmiştir. Khan ve ark.'ları tavşan gözlerinde 160 µg dozunda intravitreal moksifloksasin enjeksiyonu sonrası, indirekt oftalmoskopi, ışık mikroskopi ve elektroretinografi ile retinal toksisite bulgularına rastlamamıştır. Retinal güvenlik verileri ve bu deneydeki farmakokinetik veriler temel alındığında, insanlarda 400 µg dozunda intravitreal moksifloksasin enjeksiyonu uygulandığında, bakteriyel endoftalmi tedavisinde önemli katkı sağlayabilecek 100 µg/ml'lik vitreus konsantrasyonu elde edilebilmektedir.

O'Day ve ark.'larının yaptığı çalışmada, endoftalminin etkili tedavisinde etken mikroorganizmalar için gerekli olan MİK90 değerinin 2-10 katı kadar konsantrasyonun elde edilmesi gerektiği bildirilmiştir (74). Endoftalmi tedavisinde intravenöz yoldan uygulanan florokinolonlar da dahil birçok antimikrobiyal ilaçların hiçbirisi vitreusdaki virulan mikroorganizmalar için etkili MİK değeri sağlamamaktadır (24). İntravitreal antibiyotik enjeksiyonu halen endoftalminin standart tedavisinde kullanılmaktadır (29). Endoftalmili birçok olguda, enfeksiyonun klinik özellikleri ile kültür sonuçları yeterince uyumlu değildir; bu nedenle, başlangıçta patojen mikroorganizma sıklıkla bilinmemektedir (45). Bu nedenle bu acil duruma yaklaşımda ampirik olarak etkili bir antibiyotik tedavisi seçilmelidir. Seçilen antibiyotiğin Gram negatif ve Gram pozitif bakterileri kapsayacak şekilde geniş spektrumlu olmalıdır. Florokinolonlar hem Gram (+), hem de Gram (-) bakterileri kapsaması bakımından oftalmik uygulamada sıkça kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdendir. Siprofloksasin ve oflaksasin bakteriyel keratit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş ikinci kuşak florokinolonlardır. Son zamanlarda ikinci kuşak florokinolonlara karşı artmış oküler bakteriyel direncin bildirilmesi, 3. kuşak (levofloksasin) ve 4. kuşak (gatifloksasin ve moksifloksasin) florokinolonların araştırılmasına yol açmıştır (44). Levofloksasinin MİK değeri ofloksasinin MİK değerinin yaklaşık yarısı iken, moksifloksasin ve gatifloksasinin Gram (+) bakteriler için MİK değeri eski kuşak florokinolonların 1/4-1/8'i arasındadır. Düşük MİK değeri ve yüksek

doku konsantrasyonları, antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalara karşı etkili bir aktivite oluşturmak için gerekli olmaktadır; ancak florokinolon konsantrasyonunu mutasyonu önleyen konsantrasyon olarak bilinen düzeyin üzerinde idame ettirmek de aynı derecede önemlidir. Bu nedenle, dokudaki florokinolon düzeyi MİK değerinin birkaç katından fazla olmalıdır. İkinci kuşak florokinolonlara karşı mikroorganizmalardaki direnç tek bir genetik mutasyon ile oluşabilmekte iken, 8-metoksi-florokinolon olan dördüncü kuşak florokinolonlara karşı direnç gelişimi çift-streptopoizomeraz mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır. Tavşan gözünün vitreus hacmi 1.5 ml'dir; vitreus içine 50 μg/0.1ml, 100 μg/0.1ml, 160 μg/0.1ml, 360 μg/0.1ml dozlarda moksifloksasin enjeksiyonu sonuç olarak, sırasıyla 31 μg/ml, 62 μg/ml, 100 μg/ml, 200 μg/ml'lik ilaç konsantrasyonları elde edilmesini sağlamaktadır. Bu dozlar oküler bakterilerin her türlüsünü inhibe etmek için gerekli olan ilaç dozundan (18-620 kat) çok daha fazladır. Moksifloksasinin enfeksiyöz endoftalmi etkeni olarak bilinen birçok patojen için in vitro MİK değeri <0.20μg/ml olarak bulunmuştur. ≤160μg/0.1ml'lik konsantrasyonda moksifloksasinin tavşan gözlerindeki intravitreal enjeksiyonu ile retinal toksisiteye rastlanmamıştır. Moksifloksasin ciddi korneal ve konjonktival enfeksiyonların tedavisinde topikal olarak başarı ile kullanılmaktadır.

Sistemik Kullanımda Moksifloksasinin İntraoküler Sıvılara Geçişi:

Endoftalmi tedavisi veya proflaksisinde sistemik antibiyotiklerin belirgin bir rolünün olmadığı, EVS'de postoperatif enfeksiyonda intravenöz antibiyotiklerin kullanımı ile herhangi bir görsel yarar sağlanmaması ile gösterilmiştir. Son 10 yıllık süreçte, oral uygulama sonrası florokinolon antibiyotiklerin vitreus içinde belirgin konsantrasyonlara ulaşabildiğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (49, 40). Çok yakın zamanda, moksifloksasine benzeyen bir diğer 4. kuşak florokinolon olan gatifloksasinin oral uygulama sonrası intraoküler boşluklara terapotik düzeylerde geçtiği saptanmıştır. Proflaksi amacıyla yada endoftalmi tedavisinde adjuvan olarak bir sistemik antibiyotiğin kullanılması gerektiğinde, o zaman etken

mikroorganizmalar için MİK90 değeri en düşük, ancak intravitreal penetrasyon olasılığı en yüksek olan antibyotiklerin kullanılmasında büyük yarar vardır. Dördüncü kuşak florokinolonlar (moksifloksasin, gatifloksasin) bu açıdan büyük gelişim göstermektedir. Hariprasad ve ark.'ları insanlarda oral gatifloksasin uygulamasından sonraki plazma, aköz ve vitreusdaki ilaç konsantrasyonlarının sırasıyla 5.14 μg/ml, 1.34 μg/ml ve 1.08 μg/ml'ye ulaştığını göstermiştir (40). Aynı çalışma oral moksifloksasin kullanılarak yapıldığında ise, moksifloksasinin de gatifloksasin gibi vitreusa benzer şekilde yüksek oranda geçtiği görülmüştür, ancak moksifloksasinin vitreusta ulaştığı konsantrasyonun plazma yüzdesi (%37.6), gatifloksasinin plazma yüzdesinden (%26.2) daha fazla bulunmuştur. Oral uygulama sonrası moksifloksasinin aköze ulaştığı konsantrasyon, gatifloksasinden belirgin derecede yüksek bulunmuştur ve moksifloksasinin aköze ulaştığı konsantrasyonun plazma yüzdesi de gatifloksasine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırasıyla %44.3 ve %21.0). Gram (+) bakteriler için moksifloksasinin MİK90 değeri, gatifloksasinin MİK90 değerinin yarısı kadardır. Bu iki ilacın vitreus penetrasyonu çok benzer olduğundan dolayı, Gram (+) organizmalar için moksifloksasinin gatifloksasine göre avantajı olabilmektedir.

%0.5'lik moksifloksasinin sık aralıklarla topikal yoldan uygulanması ile oral uygulama sonrasındakine benzer oranlarda aköz penetrasyonu saptanmasına rağmen, oral olarak uygulanan moksifloksasin vitreus içine topikal uygulamaya göre belirgin derece yüksek oranda geçmektedir (38). Bu nedenle, %0.5'lik topikal moksifloksasin özellikle ön segmentte sınırlı olan enfeksiyonların ve blebitin tedavisinde yararlı olabilmektedir. Geç başlangıçlı blep-ilişkili endoftalmilerden en sık sorumlu patojen mikroorganizmalar streptokoklar, stafilokoklar ve H.influenza'dır. Topikal uygulama sonrası aközde ulaşılan moksifloksasin konsantrasyonu, bu organizmalar için MİK90 değerinden birkaç kat daha fazla saptanmıştır. Topikal olarak uygulanan ajanların vitreus penetrasyonu az olduğu için, blebit ile ilişkili endoftalmilerin tedavisinde adjuvan olarak dördüncü kuşak florokinolonların oral olarak kullanılması da

önerilmektedir. Bu önlem, bleble ilişkili endoftalmilerin gelişimine karşı vitreus proflaksisi sağlamaktadır ve hatta sadece topikal tedaviden çok daha fazla moksifloksasinin aköz konsantrasyonu ile sonuçlanabilmektedir. Daha önceki çalışmalarda, oral olarak uygulanan moksifloksasinin enflamasyon olmayan normal insan gözlerinde terapotik düzeylere ulaşabildiği gösterilmiştir. Garcia-Saenz ve ark.'ları katarakt cerrahisinde proflaktik ajan olarak oral moksifloksasin kullanımının insan aköz hümörüne geçişini araştırmıştır ve bu çalışmada moksifloksasinin aközdeki konsantrasyonu 2.33 μg/ml olarak bulunmuştur (32).

Moksifloksasin %50 oranında serum proteinlerine bağlanmaktadır ve oral uygulama sonrası ilacın %90'nı biyolojik olarak bulunmaktadır. Oral kullanım sonrası, yaklaşık birinci saatte ilacın tepe plazma konsantrasyonu oluşmaktadır. Renal hastalığı veya orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda doz ayarı yapılması gerekmemektedir. FDA (Food and Drug Administration) tarafından önerilen doz günde bir kez 400 mg kullanılması şeklindedir. Diğer dördüncü kuşak florokinolonlarda olduğu gibi moksifloksasinin, bazı hastalarda elektrokardiyografide QT aralığını uzatma etkisi olduğu için sınıf IA (kinidin veya prokainamid) veya sınıf III (amiodaron veya sotalol) antiaritmik ajan kullanan hastalarda uygulanmamalıdır.

Oral olarak kullanılan moksifloksasin, enflamasyon olmayan insan gözünde de terapotik aköz ve vitreus düzeylerine ulaşabilmektedir ve aktivite spektrumunun endoftalmi etkeni bakterilerin birçoğunu kapsadığı gösterilmiştir. Dördüncü kuşak florokinolonlar, geniş spektrum etkisine sahip olması, hedef mikroorganizmalara karşı düşük MİK90 değerinin olması, iyi tolere edilebilmesi ve oral uygulama sonrası belirgin biyoyararlanımı olması nedeniyle arka segment enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir yarar sağlamaktadır.

Topikal Olarak Uygulanan Moksifloksasinin Aköz ve Vitreusa Geçişi:

Binde beşlik levofloksasin, %0.3 ofloksasin ve %0.3 siprofloksasinin gibi eski kuşak florokinolonların enflamasyon olmayan insan gözlerinde, topikal uygulama sonrası etkili düzeyde aköz konsantrasyonlarına ulaştığı gösterilmiştir, ancak bu ilaçların vitreusa geçişleri önemsenmeyecek kadar az bulunmuştur. %0.5 topikal moksifloksasinin her iki saatte bir uygulanması ile S.epidermidis (bakteriyel endoftalminin en sık etkeni) için mevcut olan MİK90 değerine çok yakın intravitreal ilaç konsantrasyonu elde edilebildiği gösterilmiştir. Bu konsantrasyonun aktif enfeksiyon tedavisinde yeterli olmadığı, ancak proflaksi için yeterli olabileceği bildirilmektedir. Ciulla ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada katarakt cerrahisi için endoftalmi proflaksi tekniklerini araştırmıştır. Bu çalışmada 1966-2000 yılları arasındaki katarakt cerrahisinde sıkça kullanılan endoftalmi proflaksi teknikleri ile ilgili sistematik bir literatür taraması yapılmıştır ve povidone-iodine'nin proflaksi için topikal antibiyotiklerden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada dördüncü kuşak florokinolonların kullanımı araştırılmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Kurul Başkanlığı tarafından gereç ve yöntem incelenerek, çalışmanın etik ilkelere uygun olduğunun teyit edilmesinden sonra Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinde (GÜDAM) çalışmaya başlandı. Çalışmada ağırlıkları 2 – 3 kg arasında değişen 32 adet Yeni Zelanda beyaz tavşanı kullanıldı.

Organizmanın Hazırlanması: Candida albicans referans suşu (DSM 1386) liyofilize stoktan steril serum fizyolojik ile sulandırıldı. İnokulum hazırlamak için bu karışımdan Sabouraud dekstroz agar (SDA) plaklarına pasaj yapıldı. Plaklar 37ºC'de 48 saat bekletildi. Plak üzerindeki kolonilerden 1ml serum fizyolojik içinde 10^6 maya hücresi içerecek şekilde süspansiyon hazırlandı. Son konsantrasyonun kontrolü SDA plaklarında yapıldı.

Candida Albicans Deneysel Endoftalmi Hayvan Modelinin Oluşturulması Ve Moksifloksasinin İntravitreal Ve Oral Yoldan Uygulanması: Çalışmada her bir grupta 8 adet tavşan olmak üzere toplam dört grup oluşturuldu. Tüm tavşanların gözleri çalışma öncesinde herhangi bir oküler enfeksiyon veya retinal patoloji varlığı açısından muayene edildi ve patoloji saptananlar çalışmaya alınmadı. Anesteziden 30 dakika önce %1 siklopentolat hidroklorid ve %2.5 fenilefrin hidroklorid ile pupiller dilatasyon sağlandı. Tavşanlara 50 mg/kg i.m ketamin hidroklorid ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid kullanılarak anestezi uygulandı. Anestezi uygulamasını takiben, tavşanların her iki gözünden inraoküler basınç artışını önlemek amacıyla 27G'luk tüberkülin enjektörü kullanılarak 0.1 ml aköz aspire edildi. Fungal endoftalmi modeli oluşturmak için hazırlanan 10^6 CFU/ml maya süspansiyonlarından 0.1ml (10^5 CFU C. albicans) korneal limbustan 2 mm uzaklıktan (pars plana) tuberkülin enjektörü ile tavşanların sağ gözlerine intravitreal olarak enjekte edildi. Grupların tümündeki tavşanların sol gözüne ise kontrol amacıyla intravitreal olarak 0.1 ml dengeli tuz solüsyonu enjekte edildi. İntravitreal enjeksiyon sonrası tüm gözlere 7 gün süre ile gentamisin damla 4x1 ve tobramisin pomad 2x1 şeklinde uygulandı.

Endoftalmi bulguları ortaya çıkana kadar tüm tavşanların gözleri indirekt oftalmoskopi ve mikroskopi ile günlük olarak muayene edildi. İntravitreal C.albicans suşu enjeksiyonundan ortalama 5 gün sonra endoftalmi bulgularının başladığı görüldü ve endoftalmi bulgularına göre klinik derecelendirilme yapıldı. Endoftalmi bulguları başlar başlamaz Grup 1'deki tavşanlara sistemik anestezi altında tek doz 160µl/0.1ml intravitreal, Grup 2'deki tavşanlara sistemik anestezi altında 160µl/0.1ml tek doz intravitreal ve dört gün boyunca 7mg/kg/gün oral, Grup 3'teki tavşanlara ise dört gün boyunca 7mg/kg/gün oral moksifloksasin tedavisi uygulandı. Kontrol grubu olan Grup 4'teki tavşanlara ise hiçbir tedavi uygulanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma grupları ve yapılan işlemler

Çalışma Grupları			
Grup	**Yapılan İşlem**	**İlaç Dozu**	**Süresi**
1	İntravitreal (İV) Moksifloksasin	160 µg/0.1ml	1 kez
2	Kombine İV+Oral (PO) Moksifloksasin	160µg/0.1ml (İV) 7 mg/kg/gün (PO)	1 kez (İV) 4 gün (PO)
3	Oral (PO) Moksifloksasin	7 mg/kg/gün (PO)	4 gün
4	Tedavi yok (Kontrol)	Yok	Yok

Klinik Derecelendirme ve Vitreus Örneği Alınması:

Endoftalmi bulgularının başlamasından itibaren indirekt oftalmoskopi ve mikroskopi kullanılarak tedavi bitimine kadar tavşanların ön ve arka segmentlerinin günlük muayeneleri yapıldı. Günlük muayene bulguları kaydedilerek Pleyer ve ark.'larının tarif ettiği şekilde tedavilerin etkilerini değerlendirmek için konjonktiva, kornea, iris ve vitreustaki enflamasyon şiddetine göre tavşan gözlerinin 0-3 arasında bir değerde klinik skorlanması (Tablo 2) yapıldı. Tedavilerin mikrobiyolojik yönden etkisini incelemek amacıyla endoftalmi bulguları başlar başlamaz ve tedavi bitiminden sonra (4.gün) 50mg/kg i.m ketamin hidroklorid ve 5mg/kg

ksilazin hidroklorid kullanılarak anestezi uygulandıktan sonra 27G tüberkülin enjektörü ile tüm tavşanlardan 0.1 ml aköz ve 0.1 ml vitreus örnekleri alınarak C.albicans kolonilerini kıyaslamak açısından SDA plaklarına ekim yapıldı.

Tablo 2. Endoftalminin klinik derecelendirme ile skorlanması.

Klinik Derecelendirme				
Skor	**Konjonktiva**	**Kornea**	**İris**	**Vitreus**
0	Normal	Şeffaf	Normal	Şeffaf
1	Hafif ödem	Fokal ödem	Hafif hiperemi	Vitreus bulanık
2	Ödem ve hiperemi	Diffüz ödem	Belirgin hiperemi	Fundus detayı (-)
3	Yoğun reaksiyon	Opak	Sineşi ve irregülerite	Fundus reflesi (-)

Ötenazi: İlaç uygulamalarının bitiminde (4. günde) muayene ve vitreus örnekleri alındıktan sonra tavşanların kulak veninden yüksek dozda (20 mg/kg) ksilazin hidroklorür enjeksiyonu ile ötanazi uygulandı. Takiben histopatolojik inceleme için gözler enüklee edildi ve %10 formaldehit solüsyonunda 48 saat boyunca tespit edildi.

Vitreus Örneklerinin İşlenmesi: Alınan aköz ve vitreus örneklerinden yaklaşık 0.1ml'si SDA plağına ekildi. Plaklar 48 saat 37ºC'de bekletildikten sonra oluşan koloni sayıları kaydedildi.

İlaç Ananizi:

Moksifloksasin aköz ve vitröz humor konsantrasyonları yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle saptanmıştır (1). Ayırım için, Zorbax, C_{18} (250x4.6 mm i.d.; partikül boyutu, 5 μm) analitik kolon ile asetonitril ve sodyum dihidrojen fosfat (pH=4.0, 100 mM), (20:80, h/h) içeren hareketli faz (1.0 ml/dk) kullanılmıştır. Moksifloksasin, fluoresans dedektör sistemi ile eksitasyon ve emisyon dalga boylarında sırasıyla 280 ve 455 nm'de saptanmıştır. Aköz ve vitröz humor örnekleri seyreltme yapıldıktan sonra ortam

sıcaklığında (22–25 °C) HPLC sistemine 50 µl olarak enjekte edilmiştir. Moksifloksasin için kalibrasyon eğrisi 0.01 to 1.0 µg/ml aralığında doğrusaldır.

Kromatografik Sistem:

Kromatografik sistem, Shimadzu sıvı kromatografisine bağlı pompa (LC-10AT VP), kontroller (SCL-10A VP) veri alma kiti ile bilgisayar sistemi (Class-VP 5.03), otomatik örnekleyici (SIL-10AD VP) ve fluoresans dedektörden (RF-10AXL) oluşmaktadır.

Standard Çözelti:

Moksifloksasin stok çözeltisi (1 mg/ml) olacak şekilde 0.01 M HCl (22-25 °C) içerisinde haftalık olarak hazırlanmıştır. Standart çözeltiler stok çözeltinin hareketli faz ile seyreltilmesi şeklinde günlük olarak hazırlanmıştır. Kalibrasyon eğrisi 0.01–1.0 µg/ml aralığında doğrusaldır. Tüm kalibrasyon eğri eşitlikleri lineer regresyon modeline göre y = a + bx yapılmış olup (b) eğim, (a) kesim noktasını göstermektedir. Kalibrasyon eşitliği için lineer regresyon eşitliği y = -208001+12379x (n = 6, r = 0.9988) olarak hesaplanmıştır.

Moksifloksasin analizi için gün-içi ve günler-arası kesinlik değerleri 0.05 ve 0.25 µg/ml için %9'dan düşüktür yine moksikloksasin analizi için gün-içi ve günler-arası doğruluk aralığı 0.05 ve 0.25 µg/ml konsantrasyonları için %95.83–%103.8 olarak hesaplanmıştır. Tayin alt sınırı (LOD) sinyal/gürültü oranının 3:1 olduğu değer için 0.005 µg/ml olarak saptanmıştır.

İstatistiksel Analiz: Verilerin dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı ve verilerin hiçbiri normal dağılmadığı için değerlendirmelerde non-parametrik testler kullanıldı. Gruplar arasındaki aköz hümör ve vitreus içi ilaç konsantrasyon değişikleri ile, tedavi öncesi ve tedavi sonrası koloni sayılarına ait veriler Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Grup içerisindeki 1. ve 4. güne ait veriler ise Wilxocon Ranks testi kullanılarak kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışmamızda istatistiksel analizler SPSS for Windows sürüm 11.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerin

anlamlı fark sağlayıp sağlamadığını anlamak için p-değeri kullanılmıştır ve p-değeri ≤0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma süresince Grup 1 (intravitreal moksifloksasin grubu), Grup 2 (kombine oral ve intravitreal moksifloksasin grubu) ve Grup 3'deki (oral moksifloksasin grubu) 8 tavşanın 16 gözü, Grup 4'teki (kontrol grubu) 8 tavşanın ise 8 gözü değerlendirilmiştir.

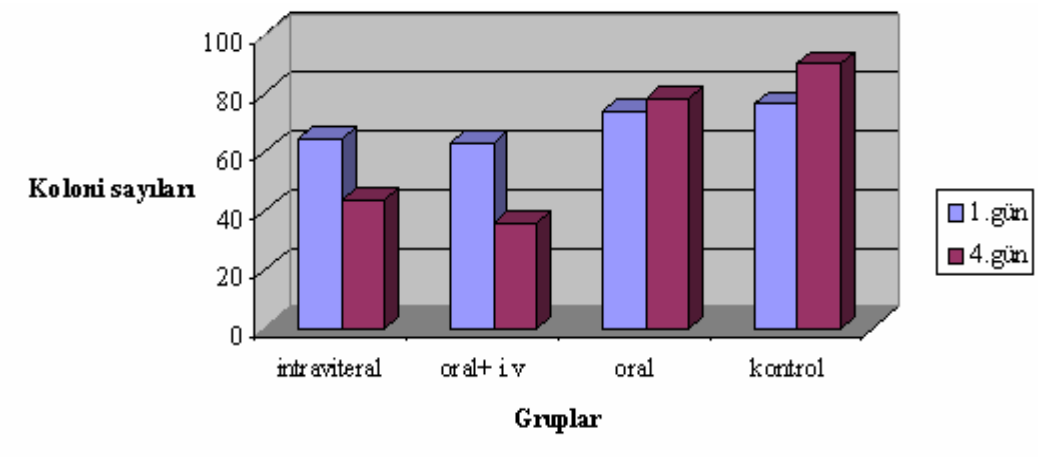
Mikrobiyolojik inceleme:

İntravitreal C. albicans enjeksiyonu sorası endoftalmi bulgularının başladığı ortalama beşinci günde alınan 0.1ml'lik vitreus örneğinden tedavi öncesi üreyen koloni sayılarının ortalaması (minimum/maksimum) grup 1, 2, 3 ve 4'te sırasıyla 64.3 ± 8.2 (55-80), 63.1 ± 20.8 (40-95), 73.7 ± 19.2 (50-100) ve 76.2 ± 14.3 (50-90) olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası alınan 0.1 ml'lik vitreus örneğinden üreyen koloni sayılarının ortalaması ise grup 1, 2, 3 ve 4'te sırasıyla 43.7 ± 8.7 (30-60), 35.6 ± 26.6 (10-80), 78.1 ± 16.4 (60-110) ve 90 ± 16 (65-110) olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi elde edilen koloni sayıları gruplar arasında kıyaslandığında hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Mann- Whitney U testi p=0.2). Dört günlük tedavi sonrası elde edilen koloni sayıları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise grup 1 ve grup 2'nin kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut iken (Mann-Whitney U testi ile sırasıyla p=0.001 ve p=0.04) grup 3 ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi (p=0.100). Tedavi grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değilken (p=0.6), ancak grup 3'deki koloni sayılarının grup 1 ve 2'den istatistiksel olarak anlamlı derede fazla olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0.001 ve p=0.01).

Her bir grubun tedavi öncesi ve sonrası koloni sayıları incelendiğinde grup 1 ve grup 2'de tedavi sonrası koloni sayılarında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma

saptanırken (Wilcoxon testi sırasıyla p=0.017 ve p=0.017), grup 3'de ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.4) (Şekil 1).

Şekil 1. Tedavi öncesi (1.gün) ve tedavi sonrası (4.gün) alınan vitreus örneğinden üreyen ortalama koloni sayılarının karşılaştırılması.



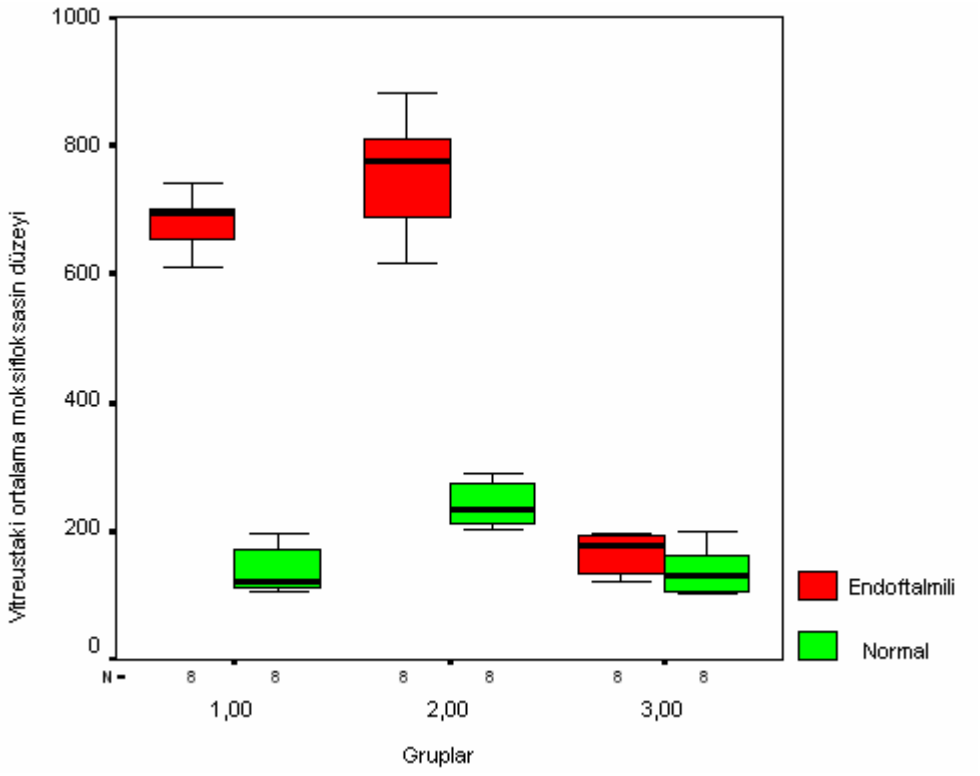
Oral ve intravitreal moksifloksasin uygulamasının aköz ve vitreusa geçişinin incelenmesi:

Grup 1, 2 ve 3'teki normal ve endoftalmili gözlerde 1. ve 4. günlerde saptanan moksifloksasinin ortalama aköz ve vitreus konsantrasyonları sırasıyla Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir. Tedavinin 1. gününde enfekte olmayan normal tavşan gözlerinde moksifloksasinin aköz hümör ve vitreusa geçişi açısından her üç grup karşılaştırıldığında (Şekil 2 ve Şekil 3), Grup 2'deki aköz hümöre ve vitreusa ilaç geçişinin, Grup 1 ve Grup 3'e göre belirgin derecede yüksek düzeyde olduğu (Kruskal-Wallis, sırasıyla p=0.01 ve p=0.03), Grup 1 ve Grup 3 kendi aralarında kıyaslandığında ise Grup 3'teki aköz hümöre ve vitreusa ilaç geçişinin Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu (Mann-Whitney U testi, sırasıyla p=0.01 ve p=0.01) görülmüştür. Vitreusa ilaç geçişi bakımından Grup 1 ve Grup 2 kendi aralarına kıyaslandığında ise, Grup 2'de vitreus içindeki ilaç konsantrasyonunun Grup 1'e göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Mann-Whitney U testi p=0.02).

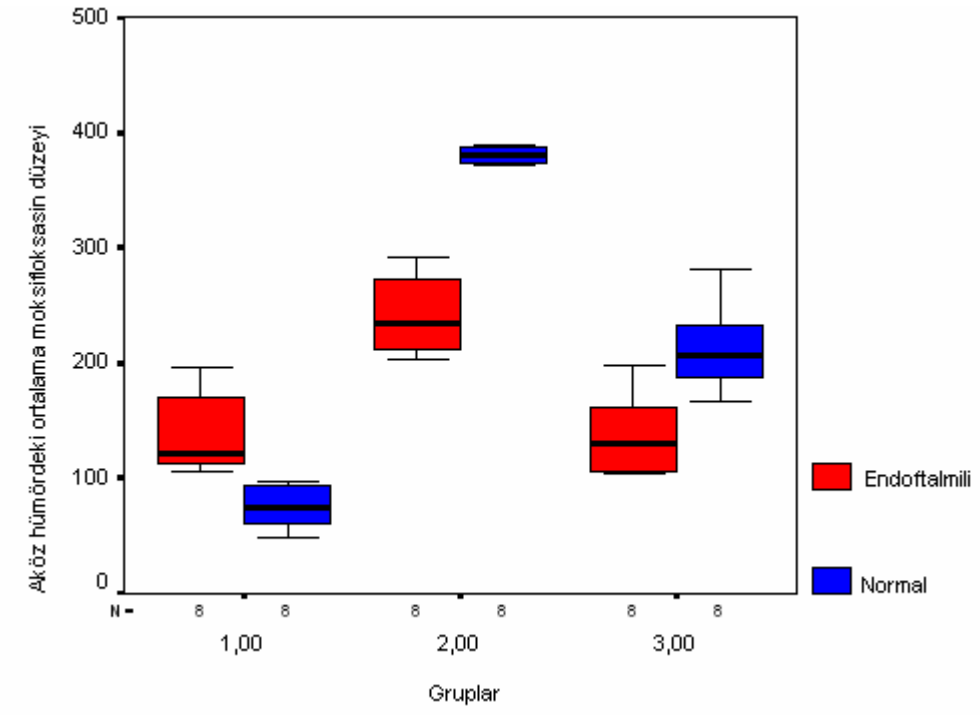
Tedavinin 1. gününde endoftalmili tavşan gözlerinde moksifloksasinin aköz hümör ve vitreusa geçişi açısından her üç grup kendi aralarında karşılaştırıldığında (Şekil 2 ve Şekil 3), Grup 2 ve 3'teki ilacın aköz hümöre geçişi Grup 1'e göre anlamlı derecede fazla saptanmıştır (Mann Whitney U, sırasıyla p=0.01 ve p=0.04), bunun yanında Grup 1 ve Grup 2'deki vitreus içindeki ilaç konsantrasyonu Grup 3'e göre belirgin derecede yüksek düzeyde bulunmuştur (Mann-Whitney U testi sırasıyla p=0.01 ve p=0.001). Vitreus içine ilaç geçişi bakımından Grup 1 ve Grup 2 kendi aralarında kıyaslandığında, bu iki grup arasında vitreus içindeki ilaç konsantrasyonunun anlamlı derecede farklı olmadığı görülmüştür. (Mann-Whitney U testi p=0.59).

Tedavinin 4. gününde enfekte olmayan normal ve endoftalmili tavşan gözlerinde moksifloksasinin aköz hümör ve vitreusa geçişi açısından her üç grup karşılaştırıldığında (Şekil 4 ve Şekil 5), Grup 2'de hem enfekte olmayan normal hem de endoftalmili tavşan gözlerinde aköz ve vitreustaki ilaç konsantrasyonlarının Grup 1 ve Grup 3'e göre belirgin derecede fazla olduğu saptanmıştır (Kruskal-Wallis, sırasıyla p=0.01 ve p=0.02). Grup 1 ve Grup 3 kendi aralarında karşılaştırıldığında ise hem enfekte olmayan normal hem de endoftalmili tavşan gözlerinde Grup 3'teki aköz hümör ve vitreustaki ilaç düzeyinin Grup 1'e göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Mann-Whitney U, sırasıyla p=0.01, p=0.02, p=0.01 ve p=0.03). Bunun nedeni Grup 1 ve Grup 2'de sadece tedavinin 1. gününde vitreus içine enjekte edilen 160 μg/0.1ml dozundaki moksifloksasin düzeyinin göz içindeki aktif ve pasif transport mekanizmaları ile aköz hümör ve vitreustan uzaklaştırılmasından (ilaç klirensi), bunun yanında Grup 2 ve Grup 3'te 7mg/kg dozundaki oral moksifloksasinin 4 gün boyunca her gün uygulanması ile endoftalmili gözde bozulmuş olan kan-retina bariyerinden aköz ve vitreusa geçişinin kümülatif olarak artmasından kaynaklanmaktadır.

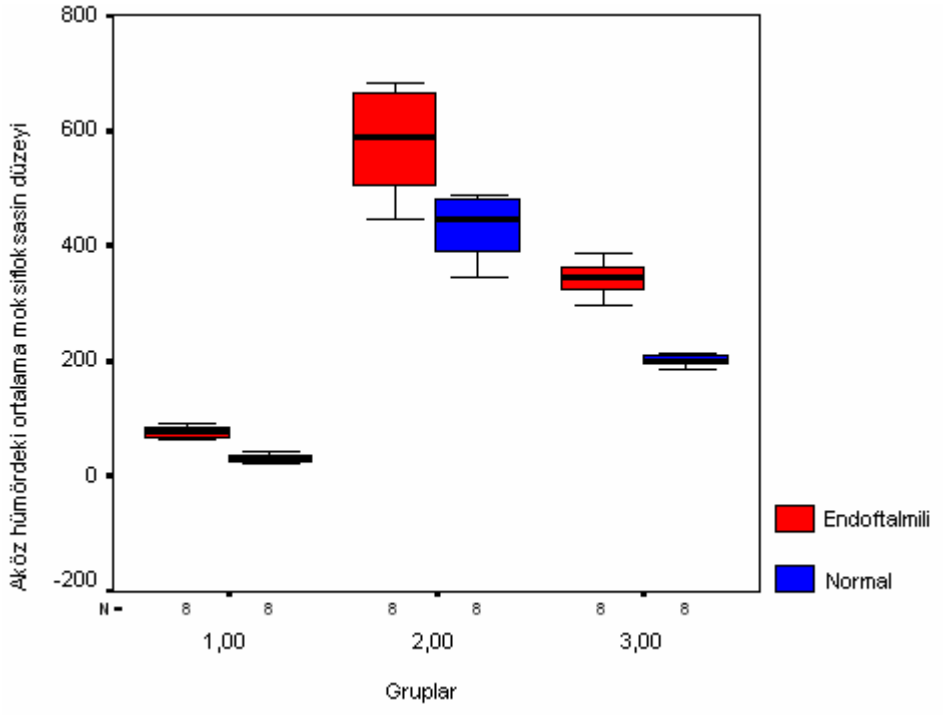
Şekil 2: Tedavinin 1. günündeki tüm gruplardaki endoftalmili ve normal tavşan gözlerinde vitreustaki ortalama moksifloksasin düzeylerinin karşılaştırılması.



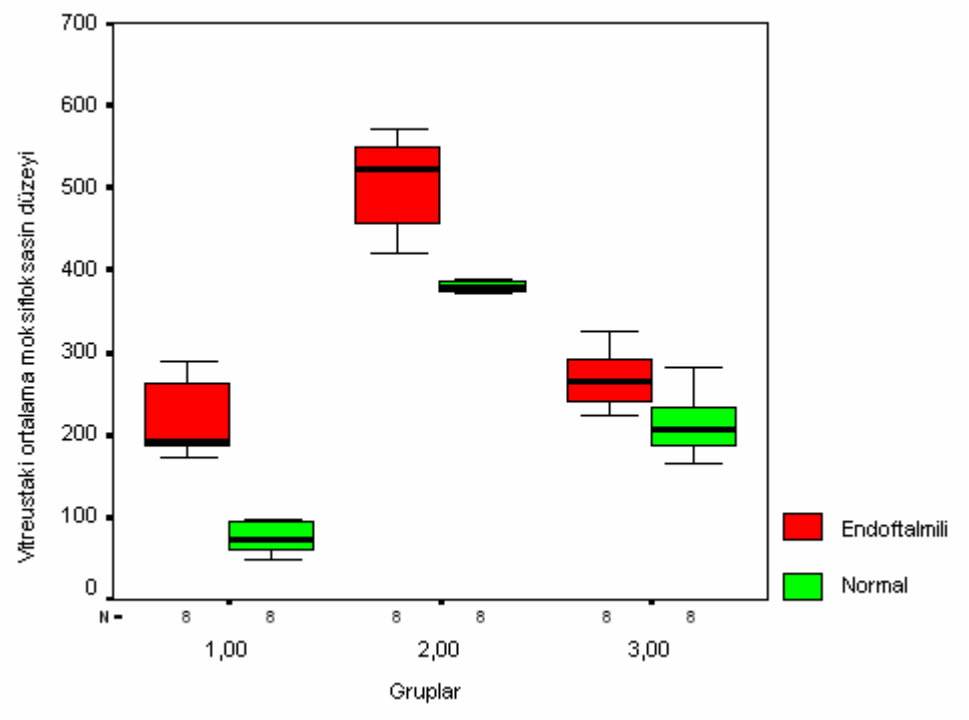
Şekil 3: Tedavinin 1. günündeki tüm gruplardaki endoftalmili ve normal tavşan gözlerinde aköz hümördeki ortalama moksifloksasin düzeylerinin karşılaştırılması.



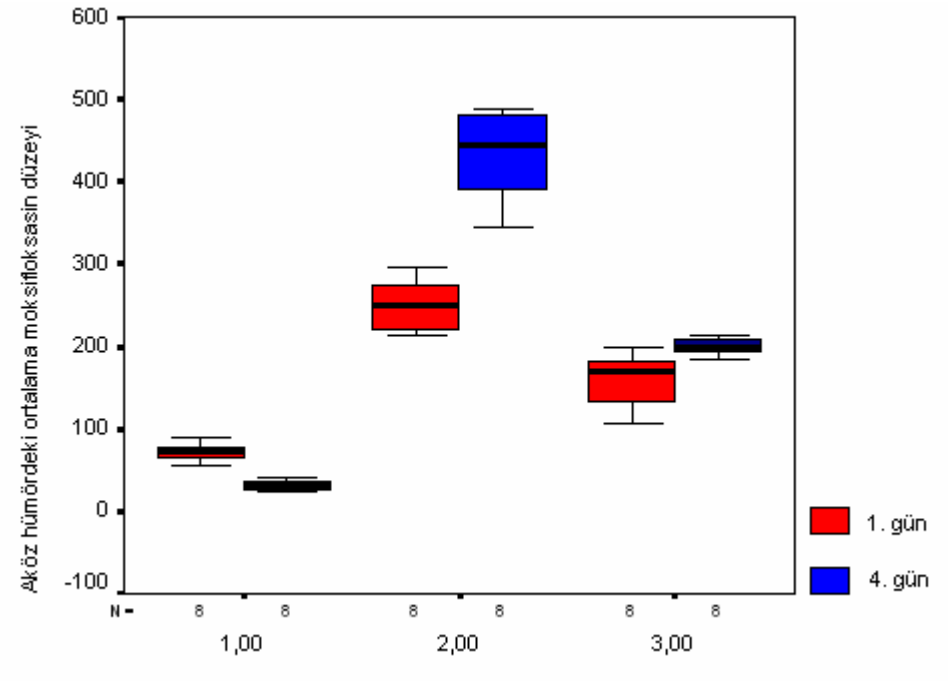
Şekil 4: Tedavinin 4. günündeki tüm gruplardaki endoftalmili ve normal tavşan gözlerinde aköz hümördeki ortalama moksifloksasin düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 5: Tedavinin 4. günündeki tüm gruplardaki endoftalmili ve normal tavşan gözlerinde vitreustaki ortalama moksifloksasin düzeylerinin karşılaştırılması.

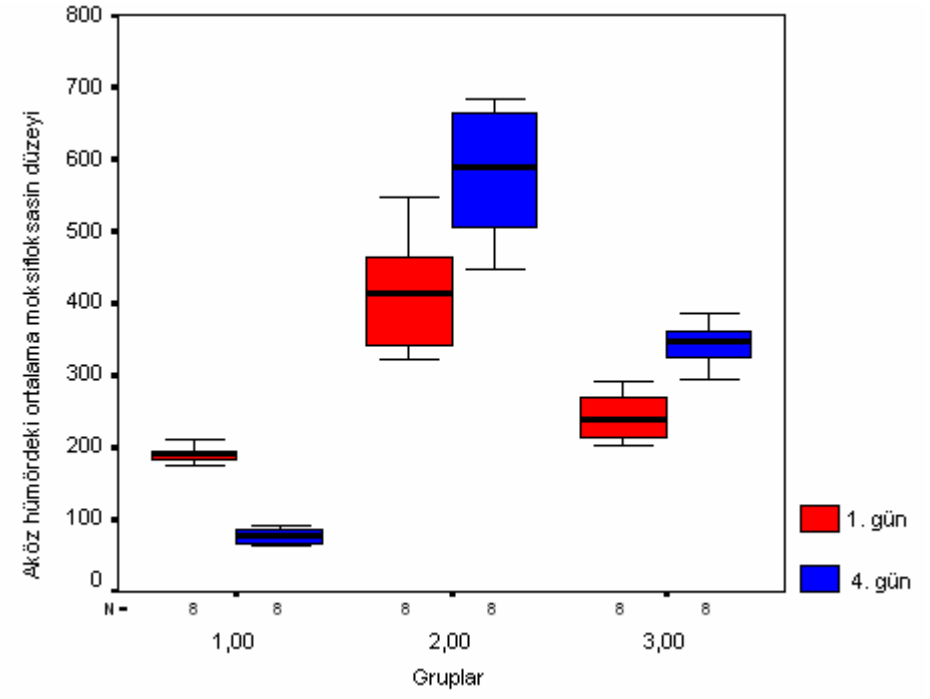


Şekil 6: Enfekte olmayan normal gözlerdeki tedavinin 1 ve 4. günündeki ortalama aköz hümör düzeyleri.

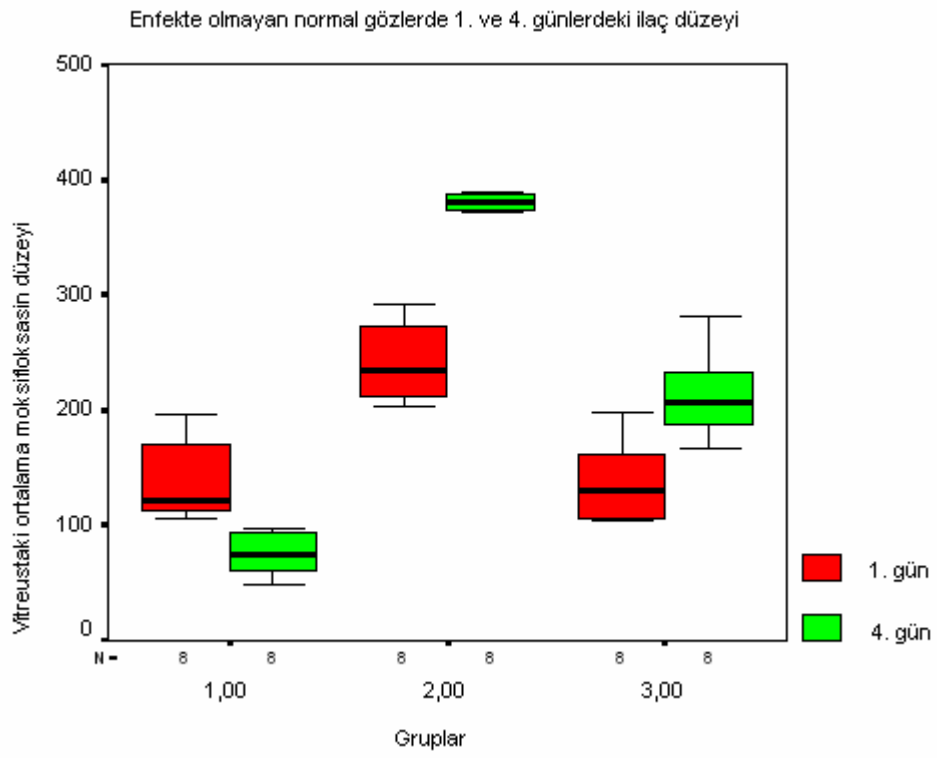


Tedavinin 1 ve 4. günlerindeki enfekte olmayan normal gözlerde ve endoftalmili gözlerde aköz hümördeki ortalama ilaç düzeyi farkı tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Kruskal-Wallis, p=0.01 ve p=0.02). Dört günlük tedavi sonrasında Grup 1'de aköz hümördeki ilaç düzeyinin belirgin derecede düşük olduğu, Grup 2'de daha fazla olmak üzere oral tedavi uygulanan Grup 2 ve Grup 3'te ise moksifloksasinin aköz hümöre geçişinin arttığı belirlenmiştir (Şekil 6 ve Şekil 7).

Şekil 7: Endoftalmili gözlerdeki tedavinin 1 ve 4. günündeki ortalama aköz hümör düzeyleri.



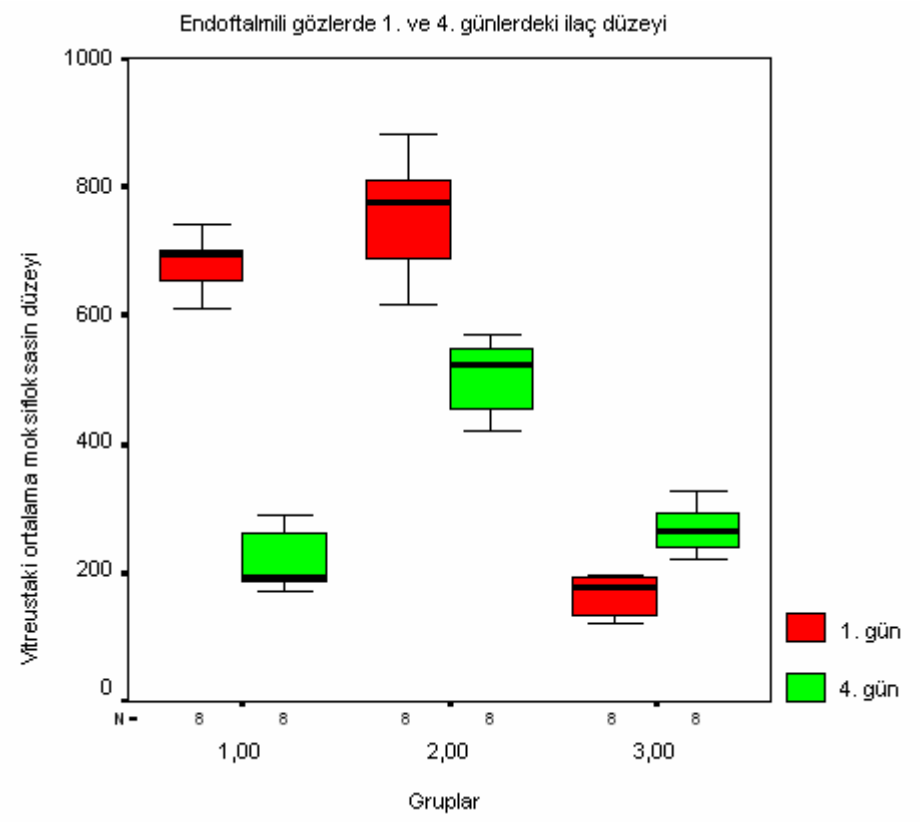
Şekil 8: Tedavinin 1. ve 4. günlerinde tüm gruplarda enfekte olmayan normal gözlerde vitreustaki ortalama moksifloksasin düzeylerinin karşılaştırılması.



Tedavinin 1 ve 4. günlerindeki enfekte olmayan normal gözlerde ve endoftalmili gözlerde vitreus içindeki ortalama ilaç düzeyi farkı tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında her üç grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Kruskal-Wallis, p=0.02 ve p=0.02). Dört günlük tedavi sonrasında Grup 1'de vitreus içindeki ilaç düzeyinin belirgin derecede düşük olduğu, Grup 2'de daha fazla olmak üzere oral tedavi uygulanan Grup 2 ve Grup 3'te ise moksifloksasinin vitreus içine geçişinin arttığı belirlenmiştir (Şekil 8 ve Şekil 9).

Şekil 9: Tedavinin 1. ve 4. günlerinde tüm gruplarda endoftalmili gözlerde vitreustaki ortalama moksifloksasin düzeylerinin karşılaştırılması.



Tablo 5. Moksifloksasinin grup 1, 2 ve 3'teki normal ve endoftalmili gözlerde 1. günde saptanan ortalama aköz ve vitreus konsantrasyonları

	İntravitreal		*Kombine Oral ve İntravitreal*		*Oral*	
	Normal	*Enfekte*	*Nornal*	*Enfekte*	*Normal*	*Enfekte*
Aköz (µg/0.1ml) (ort.konsantrasyon)	***0.071***	***0.190***	***0.250***	***0.413***	***0.159***	***0.242***
Vitreus (µg/0.1ml) (ort.konsantrasyon)	***0.138***	***0.681***	***0.241***	***0.755***	***0.137***	***0.166***

Tablo 6. Moksifloksasinin grup 1, 2 ve 3'teki normal ve endoftalmili gözlerde 4. günde saptanan ortalama aköz ve vitreus konsantrasyonları

	İntravitreal		*Kombine Oral ve İntravitreal*		*Oral*	
	Normal	*Enfekte*	*Nornal*	*Enfekte*	*Normal*	*Enfekte*
Aköz (µg/0.1ml) (ort.konsantrasyon)	***0.031***	***0.077***	***0.433***	***0.581***	***0.204***	***0.343***
Vitreus (µg/0.1ml) (ort.konsantrasyon)	***0.075***	***0.218***	***0.380***	***0.506***	***0.212***	***0.267***

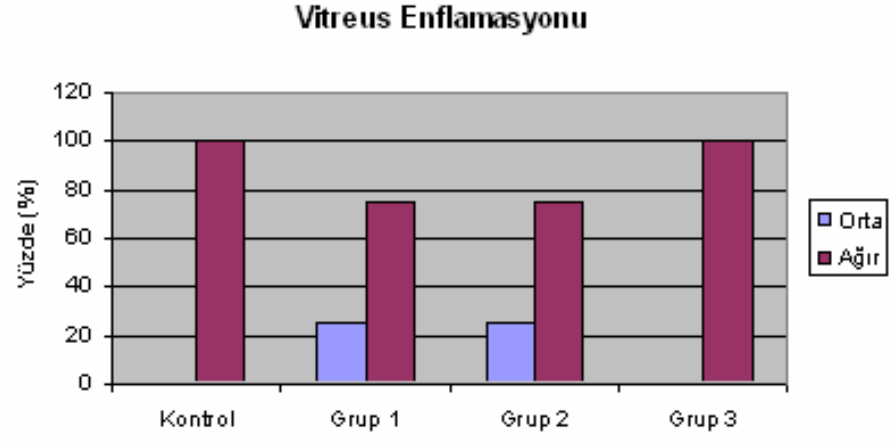
Dokuların Histopatolojik İncelenmesi:

Tüm gruplardaki endoftalmili tavşan gözlerinin tedavinin sona erdirildiği 4. günde enüklee edilmesinden sonra, bu gözlerin vitreus enflamasyon derecesi, gangliyon hücre tabaka kaybı, iç nükleer tabaka kaybı, fokal retinal nekroz, retina dekolmanı ve fungal eleman varlığı açısından histopatolojik incelemesi yapılmıştır.

Vitreus enflamasyonu açısından değerlendirildiğinde Grup 1'deki ve Grup 2'deki gözlerin %25'inde orta dereceli, %75'inde ağır dereceli vitreus enflamasyonu mevcut iken, kontrol

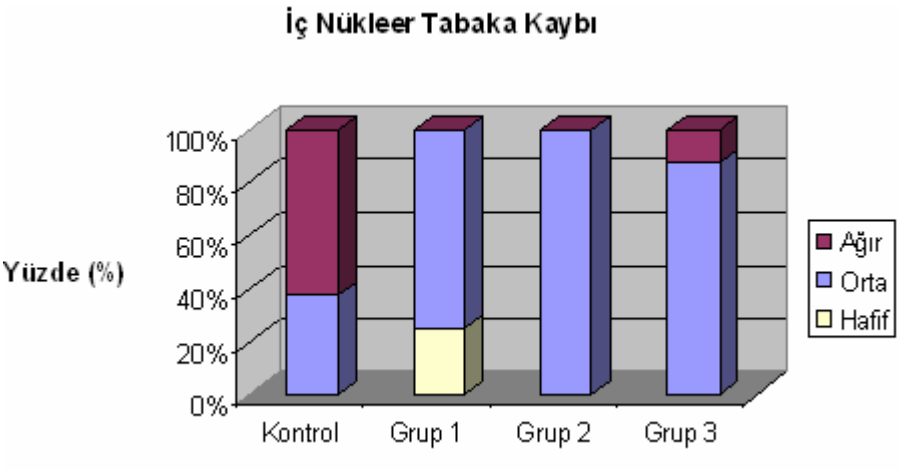
grubu ve Grup 3'teki gözlerin tamamında ağır dereceli vitreus enflamasyonu mevcut idi (Şekil 10).

Şekil 10: Kontrol ve çalışma gruplarındaki vitreus enflamasyon derecelerinin yüzdelik oranlarının gösterilmesi.



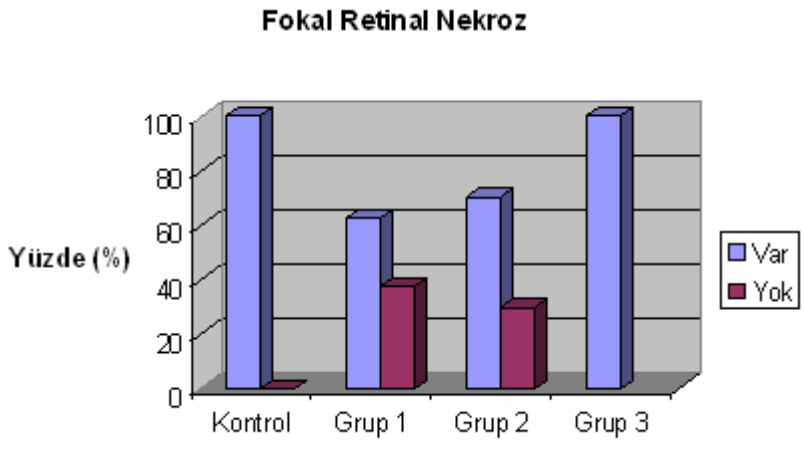
İç nükleer tabaka kaybı bakımından Grup 1'de %75 oranında orta dereceli, %25 oranında hafif dereceli, Grup 2'de % 100 oranında orta deceli, Grup 3'de % 87,5 oranında orta dereceli, % 12,5 oranında ağır dereceli, kontrol grubu olan Grup 4'te ise % 37,5 oranında orta dereceli, % 62,5 oranında ise ağır dereceli hücre kaybı olduğu saptanmıştır (Şekil 11).

Şekil 11: İntravitreal ve oral moksifloksasin tedavisi sonrası tüm gruplardaki iç nükleer tabaka kaybı derecelerinin yüzdelik oranlarda gösterilmesi.



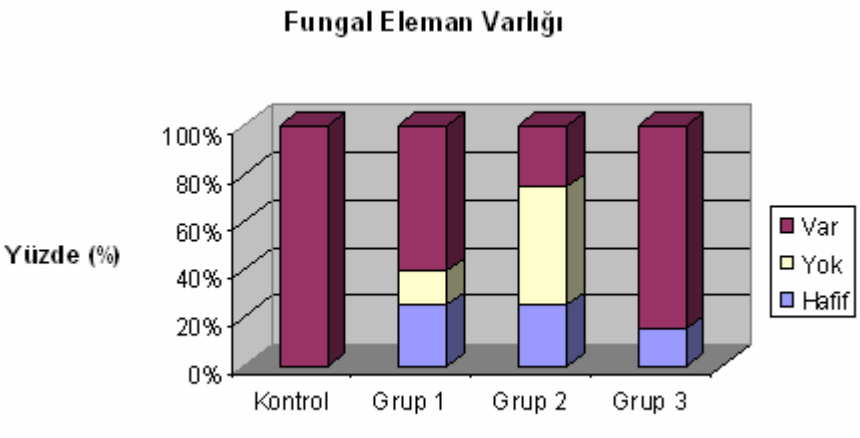
Fokal retinal nekroz açısından değerlendirildiğinde Grup 1'deki gözlerin % 62,5'inde retinal nekroza rastlanmamış iken, Grup 2'deki gözlerin %70'inde, Grup 3 ve kontrol grubundaki endoftalmili gözlerin ise hepsinde retinal nekrozun olduğu görülmüştür (Şekil 12).

Şekil 12: İntravitreal ve oral moksifloksasin tedavisi sonrası tüm gruplardaki fokal retinal nekroz oranlarının yüzdelik gösterimi.

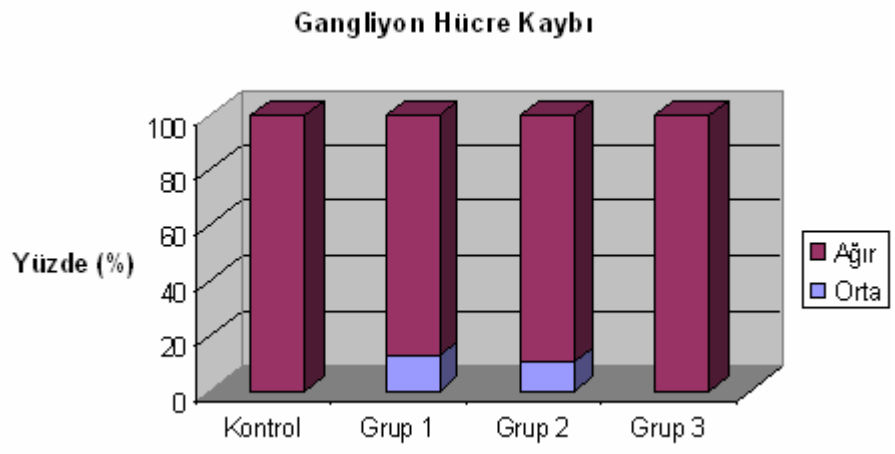


PAS boyası ile vitreusta fungal elemanın Grup 2'deki gözlerin %25'inde önemli miktarda, %25'inde hafif miktarda olduğu saptanırken, %50'sinde ise vitreus içinde mikroorganizma olmadığı görülmüştür. Grup 1'deki gözlerin %25'inde hafif miktarda, %60'ında önemli miktarda fungal eleman mevcut iken, bu gözlerin %15'inde mikroorganizmaya rastlanmamıştır. Grup 3 ve kontrol grubunda ise önemli miktarda fungal elemana rastlanmıştır (Şekil 13).

Şekil 13: Tedavi sonrasında tüm gruplardaki fungal eleman varlığının yüzdelik oranları



Şekil 14: Tedavi sonrası tüm gruplardaki gangliyon hücre kaybının yüzdelik oranlarının gösterilmesi.



Kontrol grubu ve Grup 3'teki gözlerin hepsinde ağır dereceli gangiyon hücre kaybı saptanırken, Grup 1'deki gözlerin %15'inde orta dereceli, %85'inde ağır dereceli, Grup 2'deki gözlerin %10'nunda orta dereceli, %90'nında ise ağır dereceli gangliyon hücre kaybı saptanmıştır (Şekil 14).

TARTIŞMA VE SONUÇ:

Topoizomeraz inhibitörlerinin antifungal ajan olarak kullanılabileceğinin fark edilmesi 1980'li yılların başına dayanmaktadır. Shen ve Fostel tarafından tarif edildiği gibi, fungal enzimleri selektif bir şekilde inhibe eden, bununla birlikte insanlardaki esansiyel topoizomerazlarla etkileşime girmeyen ilaçları geliştirmenin mümkün olabileceği bildirilmiştir (92).

DNA topoizomerazlar hem prokaryotik hem de ökaryotik organizmalarda hücre canlılığı ve çoğalması için gerekli olan, yaygın bir şekilde bulunan enzimlerdir. Bu enzimler in vitro ortamda farklı DNA topoizomerleri arasında dönüşüm sağlamaktadır ve aynı fonksiyonu in vivo ortamda da yerine getirdiği düşünülmektedir (13, 33). Bazı topoizomerazların hücre canlılığı için esansiyel olmadığı ve bu tür enzimlerin, enzim ve DNA arasındaki bölünme

kompleksi oluşumunu sağlamlaştırmak suretiyle hücre ölümüne neden olan birçok terapotik ajanın (örn. DNA topoizomeraz inhibitörleri) hedefi olabileceği düşünülmüştür.

Hücre canlılığı için esansiyel olmayan bir enzimi inhibe ederek etki gösteren ve dolayısıyla konak üzerindeki zararlı etkisi daha az olabilecek bu tür bir terapotik ajanın araştırılması makul bir yaklaşım olmaktadır (41, 43). Prensipte, yüksek düzeyde topoizomeraza sahip herhangi bir hücre tipi bu tür inhibitörler için muhtemel olarak hassas bir hedef oluşturmaktadır. Candida albicans ve Aspergillus niger gibi önemli patojenik funguslarda topoizomerazların bol miktarda bulunması topoizomeraz inhibitörlerinin bu mikroorganizmalar için etkili bir fungisidal ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Güvenli bir kemoterapotik ajanın başarılı bir şekilde geliştirilmesindeki bir diğer önemli faktör de konak ile hedef enzimi arasındaki ilaç seçiciliğidir. Tip II topoizomerazlar tüm hücrelerde çok yaygın bulunmasına rağmen, prokaryotik ve ökaryotik kaynaklardan izole edilen bu enzimler moleküler yapı ve özellikler bakımından birbirinden önemli farklılıklar göstermektedir. DNA üzerinde negatif bir şekilde süperkoil özellik gösteren tek topoizomeraz olan DNA giraz sadece bakteride bulunmaktadır. Bu nedenle DNA girazın spesifik bir inhibitörü, farklı DNA superkoil mekanizmasına sahip memeli konak sistemini muhtemelen etkilememektedir. Klinik uygulamalarda sıkça kullanılan kinolon tipi giraz inhibitörleri konak üzerinde ciddi yan etkiler oluşturmaksızın, bakterideki hedef enzimler için iyi bir seçicilik göstermektedir.

İlaç seçiciliğini araştırmak için fungal ve memeli topoizomerazlarının birçok topoizomeraz inhibitörlerine verdiği yanıtlar incelenmiştir. Figgitt ve ark.'ları, model olarak bir küf formu olan *Saccharomyces cerevisiae*'nın topoizomeraz II'sini kullanarak yaptığı çalışmada topoizomeraz inhibitörlerinin memeli topoizomeraz II'si ile fungal sistem arasında ilaç seçiciliğinin olduğunu göstermiştir (70).

Yeni bir fungisidal ajan geliştirmek için topoizomerazların önemli bir hedef olarak kullanılabileceğini destekleyen iki önemli kanıttan birincisi patojenik funguslarda yüksek düzeyde hem tip I hem de tip II topoizomerazların bulunmasıdır. İkinci kanıt ise, bu iki tip topoizomerazların, topoizomeraz inhibitörü ilaçlara verdiği yanıtın farklı olmasıdır.

Kinolon antibiyotikler topoisomeraz enzimini inhibe ederek etki gösterdikleri için kinolon antibiyotiklerin fungal topoisomeraz enzimini de inhibe edip edemeyeceği ve dolayısıyla antifungal etkinliğinin olup olmadığına dair yapılan çalışmalar mevcuttur. Kinolon antibiyotiklerin topoisomeraz enzim inhibisyonunun sadece bakterilere spesifik olmadığı, pneumocystis carini gibi diğer patojenlerin enzimlerini de inhibe edebildikleri gösterilmiştir. Bu fikir Nakajima ve ark.'ları tarafından bir florokinolon ilaç olan DU-6859a kullanılarak yapılan çalışma ile de desteklenmiştir. Bu çalışmada DU-6859a maddesinin tek başına antifungal etkinliği olmamasına rağmen in vitro ve in vivo (farelerde) olarak amfoterisin B ve flukonazolün, C.albicans ve A.fumigatus'a karşı antifungal etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (67) .

İlk kez 2003 yılında kullanılmaya başlanan dördüncü kuşak florokinolonlar olan moksifloksasin ve gatifloksasin spektrum aktivitesi geniş ve çift etki mekanizmasına bağlı direnç gelişimi az olan yeni antibiyotiklerdir. Dördüncü kuşak florokinolonlar bakterisidal aktivitesini primer olarak DNA sentezinde esansiyel rolü olan ve sekonder olarak hücre membranı geçirgenliğini artıran DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV'ü inhibe ederek göstermektedir. İn vitro çalışmalarda bu antibiyotiklerin daha önceki florokinolonlara dirençli birçok bakteriye karşı da etkili olduğu, bazı gram pozitif bakteriler için daha güçlü etki sağladığı ve gram negatif bakteriler için eşit potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda, FDA (Food and Drug Administration) tarafından moksifloksasinin in vitro ortamda birçok atipik mikobakteri ve P. acnes de dahil olmak üzere ek 22 patojen mikroorganizmaya karşı etkili olduğu saptanmıştır. Majör patojenik fungusların yüksek

düzeyde topoizomeraz II'ye sahip olması ve memeliler ile hedef enzimler arasında farklı ilaç seçiciliği olması nedeniyle moksifloksasinin bu tür mikroorganizmalar için de etkili olabileceği düşünülmektedir. Özdek ve Miller, mikroplak dilüsyon testi kullanarak insanlardaki oküler enfeksiyonlardan izole edilen C.albicans türlerine karşı moksifloksasinin antifungal etkisi olabileceğini in vitro ortamda göstermiştir (75). Ayrıca Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nca 2006 yılında yapılan ve henüz yayınlanmamış olan bir başka çalışmada da Deren ve Özdek, C. Albicans endoftalmili tavşan gözlerinde intravitreal olarak uygulanan moksifloksasinin amfoterisin B'nin MİK değerini 2-8 kat azalttığını göstermişlerdir.

Bu çalışma ise moksifloksasinin fungal endoftalmili ve enfekte olmayan normal tavşan gözlerinde intravitreal ve sistemik uygulanması sonrası aköz hümör ve vitreus penetrasyonunu değerlendiren ilk çalışma olması bakımından önem arz etmektedir. Çalışma sırasında oluşturulan intravitreal gruplarda (Grup 1 ve Grup 2) vitreus içi moksifloksasin düzeyinin, ilaç uygulanmasını takiben 1. gün itibariyle yüksek olduğu, 4.günde ise aktif ve pasif transport mekanizmaları ile vitreustan uzaklaştırılmasına (ilaç klirensi) bağlı olarak belirgin düzeyde azaldığı saptanmıştır. O'Day ve ark.'larının yaptığı çalışmada, endoftalminin etkili tedavisinde etken mikroorganizmalar için gerekli olan MİK90 değerinin 2-10 katı kadar vitreus içi ilaç konsantrasyonun elde edilmesi gerektiği bildirilmiştir (74). Gazi Üniversitesi Tıp Faktültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nca çalışmamızda kullanılan aynı C.albicans suşu ile yapılan ve henüz yayınlanmamış çalışmada moksifloksasinin C.albicans için in vitro MİK90 değeri 100μg/ml olarak bulunmuştur. Bu bilgiler doğrultusunda tedavinin 1. gününde Grup 1 ve Grup 2'de vitreus içine enjekte edilen 160 μg/0.1ml dozundaki moksifloksasinin C.albicans için gerekli olan MİK90 değerinin yaklaşık 1.5 katı olduğu ve tedavinin 4.günündeki C.albicans koloni sayılarının tedavi öncesine göre bu iki grupta belirgin derecedeki azalma nedeninin

vitreus içinde elde edilmiş olan yüksek düzeydeki moksifloksasine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Mohan ve ark.'larının yaptığı deneysel tavşan modelinde intravitreal enjeksiyon sonrası moksifloksasinin gözden uzaklaşmasının (klirensinin) 1.72 saatlik yarılanma ömrü ile olduğu ve enflamasyon olmayan normal, fakik tavşan gözlerinde moksifloksasinin terapotik düzeyinin 12 saat süre ile devam ettiği bildirilmektedir (65). Literatürde enflamasyonlu bir gözde intravitreal olarak uygulanan moksifloksasinin klirensini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak bununla birlikte, farmakokinetik çalışmalardan enflamasyonlu bir gözdeki, aktif şekilde emilmiş bir ilacın yarılanma ömrünün normal bir gözdekine göre belirgin derecede daha uzun olduğu bilinmektedir (81). Vitreus içine enjekte edilen siprofloksasin ve diğer florokinolonlar hem aktif transport (posterior yol) hem de pasif transport (anterior yol) mekanizmaları ile gözden uzaklaştırılmaktadır. Retinal pompa mekanizmasının özellikle enfeksiyon gibi nedenlerle hasarlanması ve fonksiyonunun bozulması, posterior yol ile ortamdan uzaklaştırılan ilaçların daha uzun bir müddet vitreus boşluğu içinde kalmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle tedavinin 1. gününde endoftalmili göz içine enjekte edilen moksifloksasinin, enfeksiyon nedeniyle retinal pompa fonksiyonunun inhibisyona uğramasına bağlı olarak 4 gün süre ile göz içinde yüksek konsantrasyonlarda kaldığı görülmektedir.

Enflamasyonlu gözde, tekrarlayan sistemik uygulamalar sonrasında, aköz hümör ve vitreus içi antibiyotik düzeyleri artmaktadır ve terapotik seviyelere yaklaşmaktadır. Tekrarlayan sistemik dozların kullanımı ve doz artırımı (hasta için güvenli ve tolere edilebilir düzeyde) enfeksiyöz endoftalmilerin klinik tedavi stratejilerinde sıklıkla gözden kaçırılan faktörlerdir.

Sistemik uygulama ile enflamasyonlu gözlerde kan-aköz bariyerinin kısmi olarak bozulmasına bağlı olarak, oküler boşluklar içinde elde edilen ilaç konsantrasyonları normal gözlere göre

daha yüksek düzeyde olabilmektedir ve buna bağlı olarak aköz hümörde etkili bir antimikrobiyal konsantrasyona ulaşmak mümkün olmaktadır (81).

Oral olarak kullanılan moksifloksasin, enflamasyon olmayan insan gözünde de terapotik aköz ve vitreus düzeylerine ulaşabilmektedir ve aktivite spektrumunun endoftalmi etkeni bakterilerin birçoğunu kapsadığı gösterilmiştir (103).

Çalışmamızda, Grup 2 ve Grup 3'te 7mg/kg dozundaki oral moksifloksasinin 4 gün boyunca uygulanması ile dördüncü gün sonunda endoftalmili gözde daha fazla olmak üzere normal gözde de artmış aköz hümör ve vitreus içi moksifloksasin konsantrasyonu elde edilebileceği görülmüştür. Moksifloksasinin postoperatif, posttravmatik ve blep ile ilişkili bakteriyel endoftalmilerde sıkça rastlanan mikroorganizmaların %90'nını inhibe etmesi için gerekli olan in vitro minimum konsantrasyonu (MİK90) 0.25-2.5 µg/ml arasındadır ve bu değerler moksifloksasini oküler enfeksiyonların tedavisinde umut verici bir antibiyotik yapmaktadır (50). Pars plana vitrektomiden birkaç saat önce oral uygulanan tek doz 400mg moksifloksasinin aköz hümör ve vitreus içi düzeyleri sırasıyla 1.53µg/ml ve 1.55µg/ml olarak bulunmuştur (103). Hariprasad ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada da vitrektomiden 1 gün ve 3 saat önce birer tablet şeklinde oral olarak kullanılan 400mg'lık moksifloksasinin plazma, aköz ve vitreus konsantrasyonları sırasıyla 3.56µg/ml, 1.34µg/ml ve 1.58µg/ml olarak saptanmıştır. Garcia-Saenz ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada da siprofloksasin (2x500mg), levofloksasin (1x500mg) ve moksifloksasinin (1x400mg) oral uygulama sonrası aköz hümör konsantrasyonları sırasıyla 0.50µg/ml, 1.50µg/ml ve 2.33µg/ml olarak bulunmuştur (32).

Çalışmamızda oral uygulama ile 4. günün sonunda moksifloksasinin Grup 2 ve Grup 3'te endoftalmili gözlerdeki ortalama aköz hümör konsantrasyonu sırasıyla 0.58 µg/0.1ml ve 0.34 µg/0.1ml, vitreus içi konsantrasyonu ise sırasıyla 0.50 µg/0.1ml ve 0.26 µg/0.1ml olarak bulunmuştur. Göz içi sıvılarda elde edilen bu ilaç konsantrasyon değerleri oral uygulama ile

moksifloksasinin birçok bakteriyel endoftalmi etkenine karşı etkili bir aköz hümör ve vitreus içi geçiş gösterebildiğini desteklemektedir.

Ancak yine bu çalışmada sistemik moksifloksasin uygulamasının, moksifloksasin için MİK90 değeri 100 µg/ml gibi çok yüksek bir değere sahip C. albicans'a karşı ise yeterli aköz hümör ve vitreus içi ilaç geçişi sağlamadığı da görülmektedir. Bununla birlikte literatürdeki çalışmalardan moksifloksasinin serumdaki klirensinin tavşanlarda 1-2 saatlik yarılanma ömrü ile, insanlarda ise 12-15 saatlik bir yarılanma ömrü ile olduğu bilinmektedir. Bu nedenle insanlardaki fungal göz enfeksiyonlarında oral yoldan kullanılan moksifloksasinin özellikle ilaç uygulamasını takiben ilk birkaç saat içinde ölçüldüğünde aköz hümör ve vitreustaki ilaç konsantrasyonunun çok daha fazla oranda olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada kontrol grubunda ve Grup 3'de yüksek oranda orta ve ağır dereceli ganglion hücre ve iç nükleer tabaka (İNT) kaybına rastlanırken, Grup 1 ve Grup 2'de daha çok oranda hafif ve orta dereceli kayıp izlenmesi, moksifloksasinin intravitreal uygulamaya bağlı olarak antifungal etki göstererek enfeksiyona bağlı hasarı bir miktar azaltmasından kaynaklanmaktadır. Grup 3 ve kontrol grubundaki endoftalmili gözlerin hemen hemen tümünde önemli miktarda fungal eleman ve fokal nekroz saptanması ise, fokal nekrozun büyük ölçüde enfeksiyondan kaynaklandığını düşündürmektedir. Literatürde intravitreal moksifloksasinin oküler toksisitesi üzerine sağlıklı tavşanlarda yapılan bir çalışmada 320µgr/0,1ml dozunda retina tabakalarında toksisite bulguları saptanırken, 160µgr/0,1ml ve altındaki dozlarda retina tabakaları tamamen doğal izlenmiştir (65). Çalışmamızda da intravitreal gruplarda (Grup 1 ve Grup 2) retinal toksisiteye yol açmayan en yüksek moksifloksasin dozu olan 160µgr/0,1ml'lik doz kullanılmıştır. İntravitreal yoldan kullanılan bu ilaç dozunun enflamasyon varlığında sağlıklı gözlere nazaran retinal toksisiteye yol açıp açmadığı ise değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında moksifloksasinin 160µg/0.1ml dozunda intravitreal kullanımında in-vivo antifungal etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında C.albicans için moksifloksasinin in vitro MİK90 değeri 100µg/ml gibi yüksek düzeyde olması, oral uygulama ile birçok bakteriyel endoftalmi etkenine karşı etkili olabilecek aköz hümör ve vitreus içi moksifloksasin düzeyi elde edilmesine rağmen, fungal endoftalmi tedavisinde elde edilen bu aköz hümör ve vitreus içi ilaç düzeylerinin önemli derecede katkı sağlayamadığı saptanmıştır.

ÖZET

Fungal endoftalmi nadiren görülen, detaylı bir oküler muayene yokluğunda tanısı kolaylıkla atlanabilen ve potansiyel olarak ciddi derecede görme kaybına neden olabilen bir intraoküler enfeksiyondur. Amfoterisin B gerek sistemik, gerekse de oküler fungal enfeksiyonlarda günümüzde kullanımda olan antifungaller arasında en etkili ve en geniş spektrumlu olanıdır. Fakat amfoterisin B'nin ciddi sistemik ve oküler toksisitesi kullanımını sınırlandırmakta ve fungal enfeksiyonların tedavisindeki en büyük problemi oluşturmaktadır. Bunun yanında eldeki mevcut antifungal ajanların yetersiz kaldığı fungal göz enfeksiyonlarının var olması ve özellikle amfoterisin B başta olmak üzere antifungal ilaçların maliyetinin yüksek olması nedeniyle yeni antifungal ilaç arayışlarına gerek duyulmuştur. Bu amaçla özellikle DNA topoisomeraz enzimlerini hedef alan araştırmalar çok popülerlik kazanmıştır.

Bu çalışmada tavşan gözlerinde oluşturulan deneysel C. albicans endoftalmi modelinde moksifloksasinin tek başına antifungal etkinliği yanında, intravitreal ve oral yoldan uygulanan moksifloksasinin aköz hümör ve vitreus içine geçişinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada her bir grupta 8 adet tavşan olmak üzere toplam dört grup oluşturulmuştur. Tavşanların hepsinin sağ gözüne fungal endoftalmi oluşturmak için 10^6 CFU/ml maya süspansiyonlarından 0.1ml (10^5 CFU C. albicans) intravitreal enjeksiyon yapılmıştır. İntravitreal C.albicans enjeksiyonu sonrası ortalama 5. günde endoftalmi bulguları başlar başlamaz endoftalmili gözlerin hepsinden tedavi öncesi C.albicans koloni sayılarını değerlendirmek için 0.1 ml vitreus örneği alınmış ve sonrasında Grup 1'deki tavşanlara sistemik anestezi altında tek doz 160µl/0.1ml intravitreal, Grup 2'deki tavşanlara sistemik anestezi altında 160µl/0.1ml tek doz intravitreal ve dört gün boyunca 7mg/kg/gün oral, Grup 3'teki tavşanlara ise dört gün boyunca 7mg/kg/gün oral moksifloksasin tedavisi uygulanmıştır. Kontrol grubu olan Grup 4'teki tavşanlara ise hiçbir tedavi uygulanmamıştır.

Tedavinin 1. ve 4. günlerinde tavşanların hepsinden aköz hümör ve vitreus içi moksifloksasin konsantrasyonlarını değerlendirmek için 0.2 ml aköz hümör ve vitreus örneği alınmıştır. İntravitreal C. albicans enjeksiyonu sorası endoftalmi bulgularının başladığı ortalama beşinci günde alınan 0.1ml'lik vitreus örneğinden tedavi öncesi üreyen koloni sayılarının ortalaması (minimum/maksimum) grup 1, 2, 3 ve 4'te sırasıyla 64.3 ± 8.2 (55-80), 63.1 ± 20.8 (40-95), 73.7 ± 19.2 (50-100) ve 76.2 ± 14.3 (50-90) olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası alınan 0.1 ml'lik vitreus örneğinden üreyen koloni sayılarının ortalaması ise grup 1, 2, 3 ve 4'te sırasıyla 43.7 ± 8.7 (30-60), 35.6 ± 26.6 (10-80), 78.1 ± 16.4 (60-110) ve 90 ± 16 (65-110) olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi elde edilen koloni sayıları gruplar arasında kıyaslandığında hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (Mann- Whitney U testi p=0.2), tedavi sonrası elde edilen koloni sayıları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise grup 1 ve grup 2 deki sayıların kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu (Mann-Whitney U testi ile sırasıyla p=0.001 ve p=0.04) grup 3 ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p=0.100).

Çalışma sırasında oluşturulan intravitreal gruplarda (Grup 1 ve Grup 2) vitreus içi moksifloksasin düzeyinin, ilaç uygulanmasını takiben 1. gün itibariyle yüksek olduğu, 4.günde ise aktif ve pasif transport mekanizmaları ile vitreustan uzaklaştırılmasına (ilaç klirensi) bağlı olarak belirgin düzeyde azaldığı saptanmıştır. Tedavinin 1. gününde Grup 1 ve Grup 2'de vitreus içine enjekte edilen 160 µg/0.1ml dozundaki moksifloksasinin C.albicans için gerekli olan MİK90 değerinin yaklaşık 1.5 katı olduğu ve tedavinin 4.günündeki C.albicans koloni sayılarının tedavi öncesine göre bu iki grupta belirgin derecedeki azalma nedeninin vitreus içinde elde edilmiş olan yüksek düzeydeki moksifloksasine bağlı olduğu düşünülmektedir

Bu çalışmada oral uygulama ile 4. günün sonunda moksifloksasinin Grup 2 ve Grup 3'te endoftalmili gözlerdeki ortalama aköz hümör konsantrasyonu sırasıyla 0.58 µg/0.1ml ve 0.34 µg/0.1ml, vitreus içi konsantrasyonu ise sırasıyla 0.50 µg/0.1ml ve 0.26 µg/0.1ml olarak

bulunmuştur. Göz içi sıvılarda elde edilen ilaç konsantrasyon değerleri oral uygulama ile moksifloksasinin birçok bakteriyel endoftalmi etkenine karşı etkili bir aköz hümör ve vitreus içi geçiş gösterebildiği desteklemektedir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında moksifloksasinin 160µg/0.1ml dozunda intravitreal kullanımında in-vivo antifungal etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında C.albicans için moksifloksasinin in vitro MİK90 değeri 100µg/ml gibi yüksek düzeyde olması, oral uygulama ile birçok bakteriyel endoftalmi etkenine karşı etkili olabilecek aköz hümör ve vitreus içi moksifloksasin düzeyi elde edilmesine rağmen, fungal endoftalmi tedavisinde elde edilen bu aköz hümör ve vitreus içi ilaç düzeylerinin önemli derecede katkı sağlayamadığı saptanmıştır.

SUMMARY

Fungal endophthalmitis is a rare clinical condition that can potentially cause severe visual loss, and it is easily misdiagnosed unless detailed ocular examination have been done by ophthalmologists. The successful treatment rate of fungal endophthalmitis is closely associated with early diagnose of the disorder and administration of the appropriate antifungal therapy. After the exploration of amphotericin B, fungal endophthalmitis has been treated successfully as good as the other fungal infections. Amphotericin B ise the most effective antifungal drug among all of them. However, since amphotericin B poses great risk of severe ocular and systemic toxicity, its usage is limited frequently.

Fluoroquinolones are the broad spectrum antibiotics prefered for bacterial ocular enfections as well as prophylaxis for intraocular surgery. Its action of mechnanism mainly depends on their inhibitory effects on bacterial DNA gyrase (topoisomerase II) enzyme. Shen and Fostel suggested pathogenic fungus such as Candida albicans ve Aspergillus niger has a significant amount of DNA topoisomerase II, and therefore fluoroquinolones may be used as a new antifungal drug by inhibiting the DNA topoisomerase II. In the literature there are few investigation that reports the effectiveness of quinolone antibiotics in modulating the effects of antifungal drugs. However, direct antifungal effects and vitreous and aqueous penetration of this kind of antibiotics have not been evaluated adequetly.

In this study 32 New Zealend rabbits weighing between 2 and 3 kg were randomized into four groups. The right eye of each animal was infected by inoculation of 10^5 CFU (colony-forming units) per 0.1 milliliters of C.albicans into the vitreous cavity. Approximately, 5^{th} day after inoculation of microorganism into the vitreous cavity, the presence of clinical signs of endophthalmitis were determined and the infected eyes were then randomly assigned to one of the four groups equally, and the first group (intravitreal moxifloxacin group) were treated intravitreally with a single dose of 160 µg moxifloxacin per 0.1 milliliters, second group

(combined intravitreal and oral moxifloxacin group) were treated both with a single dose of intravitreal 160 µg moxifloxacin per 0.1 milliliters and orally by using 7 mg/kg/day for four days, third group (oral moxifloxacin group) was treated with orally administered 7mg/kg/day moxifloxacin for four days, and the last group (control group) was not subjected to any treatment process because it was used as a control group. At the begining (first day of the treatment process) and at the end of the of the study (fourth day of the treatment process), aqueous and vitreous aspirates of 0.1 ml were collected from each of these infected (right eye) and non-infected (left eye) eye to measure the concentration of moxifloxacin after orally and intravitreally administration. Also, vitreous aspirates of 0.1 ml were collected from each of these eyes and plated on Saboraud Dextrose Agar (SDA) to assay the quantity of microorganism before begining to treatment with moxifloxacin. At the end of the of the study (fourth day of the treatment process), vitreous aspirates of 0.1 ml from each infected eyes were obtained and plated on Saboraud Dextrose Agar (SDA) to compere the quantity of microorganism with the others that were detected before the treatment.

At the begining of the treatment, the mean colony counts obtained from infected vitreous aspirates of group 1,2,3, and 4 were 64.3 ± 8.2 (55-80), 63.1 ± 20.8 (40-95), 73.7 ± 19.2 (50-100) and 76.2 ± 14.3 (50-90) respectively. When we compared these results between the groups, we did not find any statistically significant difference (Kruskal-Wallis test, p=0.2).

At the end of the treatment, the mean colony counts obtained from infected vitreous aspirates of group 1,2,3, and 4 were 43.7 ± 8.7 (30-60), 35.6 ± 26.6 (10-80), 78.1 ± 16.4 (60-110) and 90 ± 16 (65-110) repectively. When we compared these results between the groups, the number of microorganism counted from group 1 and group 2 were statistically lower than group 3 and group 4 (Mann-Whitney U test, p=0.001 and p=0.04 respectively), however there was not any statistically significant difference between group 3 and group 4 (Mann-Whitney U test, p=0.100), and between group 1 and group 2 (Mann-Whitney U test, p=0.6).

When we compared the differences of drug levels in the aqueus and vitreous humour of infected eyes between the fourth and first day of the treatments, we found that there were a significant differences between the three groups). In the intravitreal group (Group 1) mean moxifloxacin levels determined in the aqueous and vitreous humour were tend to decrease, however in the orally administered group (Group 3) these drug levels were tend to increase. There was also a decline in the drug levels that is avaliable in the aqueous and vitreous humour of Group 2, but this decrement was not as significant as Group 3. In an unpublished study from Clinical Microbiology Department of Gazi University Medical School, they reported that the MIC_{90} value of moxifloxacin for the same species of C.albicans as used in our study was 100µg/ml. In the current study after injecting 160 µg/0.1ml dose of moxifloxacin intravitreally, we could have a moxifloxacin level which is approximately 1.5 times of MIC_{90} value for C.albicans. This drug level achieved in the infected vitreous was in insuffecient to eradicate all fungal microorganisms since MIC_{90} value for C.albicans is too much as 100µg/ml, but it possibly contributed to reduce fungal burden as it caused to decline in the quantity of fungal microorganisms from the pretreatment state to the posttreatment state.

At the end of the fourth day the moxifloxacin level of mean aqueous humour of group 2 and Group 3 were 0.58 µg/0.1ml and 0.34 µg/0.1ml respectively, and vitreous level of moxifloxacin of Group 2 and Group 3 were determined as 0.50 µg/0.1ml and 0.26 µg/0.1ml. These drug concentration values achieved in the intraocular fluids supports that by the oral administration of moxifloxacin, it is possible to achieve suffecient penetration into the aqueous and vitreous humour against most of the microorganism related with bacterial endophthalmitis.

In conclusion, neither intravitreally, nor orally administered moxifloxacin can achieve suffecient drug penetration into the aqueous and vitreous humour of eyes suffered from

endophthalmitis due to C.albicans because of its high MIC_{90} value. However, both of this drug administration route may allows to achieve effective moxifloxacin concentration in the aqueous and vitreous humour of the most of the microorganisms that is related to postoperatif, posttraumatic and bleb-associated endophthalmitis.

KAYNAKLAR

1-Aaberg TM, Flynn HW Jr, Schiffman j, Newton J. Nasocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10 year rewiev of incidence and outcomes. Ophthalmology 1998; 105: 1004-10.

2-Abu el-Asrar AM, al-Amro SA, al-Mosallam AA. Post-traumatic endophthalmitis: causative organisms and visual outcome. Eur J Ophthalmol. 1999; 9: 21-31.

3-Akler ME, Vellend H, McNeely DM, Walmsley SL, Gold WL. Use of fluconazole in the treatment of candidal endophtalmitis. Clin Infect Dis 1995; 20: 657-64.

4-Arroyo JG, Bula DV, Grant CA. Bilateral Candida albicans endophthalmitis associated with an infected deep vein thrombus. Jpn J Ophthalmol. 2004; 48: 30-3.

5-Axelrod A, Peyman G. Intravitreal amphotericin B treatment of experimental fungal endophthalmitis. Am J Ophthalmol 1973; 76: 584-8.

6-Benz MS, Scott IU, Flynn HW Jr. Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: a 6-year review of culture-proven cases. Am J Ophthalmol. 2004; 137: 38-42.

7-Binder M, Chua J, Kaiser KP, Gary WP: Endogenous endophthalmitis: An 18-year review of culture-positive cases at a tertiary care center. Medicine.2003; 83: 97-105.

8-Blondeau JM. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new “respiratory quinolones”. J Antimicrob Chemoter. 1999; 43 (Suppl B): 1-11.

9-Bohigian GM. A study of the incidence of culture-positive endophthalmitis after cataract surgery in an ambulatory care center. Ophthalmic Surg Lasers. 1999; 30: 295-8.

10-Boldt HC, Pulido JS, Blodi CF. Rural endophthalmitis. Ophthalmology. 1989; 96: 1722-6.

11-Bron A, Talon D, Delbose B. Intracameral penetration of ofloxacin in man. J Fr Ophthalmol. 1987; 10: 443-6.

12-Brooks RG. Prospective study of Candida endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia. Arch Intern Med. 1989; 149: 2226-8.

13-Brown P, Cozzarelli NR. A sign inversion mechanism for enzymatic supercoiling of DNA. Science. 1979; 206: 1081-1083.

14-Carlson AN, Koch DD. Endophthalmitis following Nd:YAG laser posterior capsulotomy. Ophthalmol Surg. 1988; 19: 168-70.

15-Christmas N, Smiddy W. Vitrectomy and systemic fluconazole for treatment of endogenous fungal endophthalmitis. Ophthalmic Surg Lasers 1996; 27: 1012-8.

16-Cunha-Vaz JG. The blood-ocular barriers. Surv Ophthalmol 1979; 23: 279-96.

17-Dacey MP, Valencia M, Lee MB. Echographic findings in infectious endophthalmitis. Arch Ophthalmol. 1994; 112: 1325-33.

18-Das T, Jalali S, Gothwal WK. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. Br J Ophthalmol. 1999; 83: 1050-5.

19-Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. Ophthalmology. 1994; 101: 1302-9

20-Driebe WT, Mandelbaum S Jr, Forster RK. Pseudophakic endophthlmitis. Diagnosis and menagement. Ophthalmology. 1986; 93: 442-8.

21-Duch-Samper AM, Chaques-Alepuz V, Menezo JL, Hurtado-Sarrio M. Endophthalmitis following open-globe injuries. Curr Opin Ophthalmol. 1998; 9: 59-65.

22-Edwards JE Jr, Foos RY, Montgomerie JZ: Ocular manifestations of Candida septicemia: rewiev of seventy-six cases of hematogenous Candida endophthalmitis. Medicine. 1974; 53: 47-75.

23-Eifring CW, Scott IU, Flynn HW Jr. Endophthalmitis caused by Pseudomonas aeruginosa. Ophthalmology. 2003; 110: 1714-17.

24-Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the endophthalmitis vitrectomy study: a randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Arch Ophthalmol 1995; 114: 1479-96.

25-Ermis SS, Çetinkaya Z, Kiyici H. Treatment of Staphylococcus epidermidis endophthalmitis with intravitreal moxifloxacin in a rabbit model. Tohoku J Exp Med. 2005; 205: 223-229.

26-Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. Ophthalmic Surg Lasers. 1997; 28: 185-94.

27-Fiscella RG, Nguyen TK, Cwik MJ. Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after oral administration. Ophthalmology. 1999; 106: 2286-90.

28-Fisher J, Taylor A, Clarck J, Rao R. Penetration of amphotericin B into the human eye. J Infect Dis 1983; 147: 164.

29-Flynn HW, Pulido JS, Pflugfelder SC. Endophtalmitis therapy: changing antibiotic sensitivity patterns and current therapeutic recommendations. Arch Ophthalmol. 1991; 109: 175-176.

30-Flynn HW Jr, Miller D, Pflugfelder SC. Endophthalmitis caused by Staphylococcus aureus. Am J Ophthalmol. 1993; 116: 584-9.
31-Fox GM, Joondeph BC, Flynn HW Jr. Delayed-onset pseudophakic endophthalmitis. Am J Ophthalmol. 1991; 111: 163-73.
32-Garcia-Saenz MC, Arias-Puente A, Fresnadillo-Martinez M. Human aqueous humor levels of oral ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin. J Cataract Refract Surg. 2001; 27: 1969-74.
33-Gellert M. DNA topoisomerases. Annu. Rev. Biochem. 1981; 50: 879-910.
34-Goldenstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. Ophthalmology. 1999; 106: 1313-18.
35-Gordon YJ. Vancomycin prophylaxis and emerging resistance: are ophthalmologists the villains? The heroes? Am J Ophthalmol. 2001; 131: 371-6.
36-Green W, Bennet J, Goos R. Ocular penetration of amphotericin B. Arch Ophthalmol 1965; 73: 769-75.
37-Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. Am J Ophthalmol 1996; 122: 1-17.
38-Hariprasad SM, Blinder KJ, Shall GK. Penetration pharmacokinetics of topically administered 0.5% moxifloxacin ophthalmic solution in human aqueous and vitreous. Arch Ophthalmol. 2005; 123: 39-44.
39-Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER. Vitreous and aqueous penetration of orally administered gatifloxacin in humans. Arch Ophthalmol. 2003; 121: 345-50.
40-Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER. Vitreous penetration of orally administered gatifloxacin in humans. Trans Am Ophthalmol Soc. 2002; 100: 153-159.
41-Heck M, Earnshaw WC. Topoisomerase II: a spesific marker for cell proliferation. J. Cell Biol. 1986; 103: 2569-2581.
42-Hooper D. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. Clin Infect Dis. 2001; 32 (Suppl 1): S9-15.
43-Hsiang YH, Liu LF. Proliferation-dependent regulation of DNA topoisomerase II in cultured human cells. Cancer Res. 1988; 48: 3230-3235.
44-Hwang DG. Fluoroquinolone resistance in ophthalmology and the potential role for newer ophthalmic fluoroquinolones. Surv Ophthalmol. 2004; 49: S79-S83.
45-Johnson MW, Doft BH, Kelsey SF. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. Ophthalmology. 1997; 104: 261-272.

46-Kangas TA, Greenfield DS, Flynn HW Jr. Delayed-onset endophthalmitis associated with conjunctival filtering blebs. Ophthalmology. 1997; 104: 746-52.
47-Kattan HM, Flynn HW Jr. Nasocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery. Ophthalmology 1991; 98: 227-38.
48-Kaufmann C, Bradley S, Vine A. Candida endopthalmitis associated with intraocular lens implantation: efficacy of fluconazole therapy. Mycoses 1993; 36: 13-7.
49-Keren G, Alhalel A, Bartov E. The intravitreal penetration of orally administered ciprofloxacin in humans. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991; 32: 2388-92.
50-Kowalski RP, Dhaliwal DK, Karenchak LM. Gatifloxacin and moxifloxacin: an in vitro susceptibility comparison to levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using bacterial keratitis isolates. Am J Ophthalmol. 2003; 136: 500-505.
51-Krasemann C, Meyer J, Tillotson G. Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin. Clin Infect Dis. 2001; 32 (Suppl 1): S51-63.
52-Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. Surv Ophthalmol. 1998; 43: 193-224.
53-Lasek MR, Ammann H, Marcil G. The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous and subretinal fluid of humas. Am J Ophthalmol. 1993; 115: 623-8.
54-Mah FS. Fourth-generation fluoroquinolones: new topical agents in the war on ocular bacterial infections. Curr Opin Ophthalmol. 2004; 15: 316-320.
55-Mandelbaum S, Forster RK, Gelender H. Culbertson W. Late onset endophthalmitis associated with filtering blebs. Ophthalmology. 1985; 92: 964-72.
56-Manzouri B, Vafidis GC, Wyse RK. Pharmacotherapy of fungal eye infections. Expert Opin Pharmacother. 2001; 2: 1849-1857.
57-Marangon FB, Miller D, Giaconi JA, Alfonso EC. In vitro investigation of voriconazole susceptibility for keratitis and endophthalmitis fungal pathogens. Am J Ophthalmol. 2004; 137: 820-825.
58-Marlet N. Graham GG, Gatus B. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the human eye: a clinical study and population pharmacokinetic analysis. Antimicrob Agents Chemoter. 2000; 44: 1674-9.
59-Mather R, Karenchak LM, Romanowski EG. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the Arsenal of ophthalmic antibiotics. Am J Ophthalmol. 2002; 133:463-66.
60-Maxwell DP, Brent BD, Orillac R. A natural history study of experimental Staphylococcus epidermidis endophthalmitis. Curr Eye Res. 1993; 12: 907-12.

61-McGetrick JJ, Peyman GA. Vitrectomy in experimental endophthalmitis. Part II: Bacterial endophthalmitis. Ophthalmic Surg. 1979; 10: 87-92.

62-Merchant A, Zacks CM, Wilhelmus K. Candidal endophthalmitis after keratoplasty. Cornea. 2001; 20: 226-9.

63-Mino de Kaspar H, Koss MJ, He L. Antibiotic susceptibility of preoperative normal cojunctival bacteria. Am J Ophthamol. 2005; 139: 730-733.

65-Mohan N, Feng He, Theodore G, Mieler W. Clearence of intravitreal moxifloxacin. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47: 317-319.

66-Najmi GN, Song HF, Ober R. Presumed Candida endogenous fungal endophthalmitis: A case report and literatüre review. Optometry. 2007; 78: 454-459.

67-Nakajima R, Kitamura A, Someya K, Tanaka M, Sato K. In vitro and in vivo antifungal activities of DU-6859a, a fluoroquinolone, in combination with amphotericin B and fluconazole against pathogenic fungi. Antimicrob Agents Chemoter. 1995; 39: 1517-1521.

68-Narag S, Gupta A, Gupta V. Fungal endophthalmitis following cataract surgery: clinical presentation, microbiological spectrum, and outcome. Am J Ophthalmol. 2001; 132: 609-617.

69-Ness T, Pelz K, Hansen LL. Endogenous endophtalmitis: microorganisms, disposition and prognosis. Acta Ophthalmol. Scand. 2007; 85: 852-856.

70-Nitiss J, Wang JC. DNA topoisomerase-targeting antitumor drugs can be studied in yeast. Proc. Natl. Acad. Sci. 1988; 85: 7501-7505.

71-Nomura J, ruskin J. Failure of therapy with fluconazole for candidal endophthalmitis. Clin Infect Dis 1993; 17: 888-9.

72-O'Day D, Head W, Robinson R, Stern W. Intraocular penetration of systemically administered antifungal agents. Curr Eye Res 1985; 4: 131-4.

73-O'Day DM, Foulds G, Williams TE, Robinson R. Ocular uptake of fluconazole following oral administration. Arch ophthalmol 1990; 108: 1006-8.

74-O'Day DM, Jones DB, Patrinely J, Elliott JH. Staphylococus epidermidis endophthalmitis. Visual outcome following noninvasive therapy. Ophthalmology. 1982; 89: 354-360.

75-Ozdek SC, Miller D, Flynn MP, Flynn HW Jr. In vitro antifungal activity of the fourth generation fluoroquinolones against Candida isolates from human ocular infections. Ocular Immunology and Inflammation. 2006; 14: 347-351.

76-Okada AA, Johnson RP, Liles WC. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. Ophthalmology. 1994; 101: 832-8.

77-Palmer EA. Endogenous Candida endophthalmitis in infants. Am J Ophthalmol. 1980; 89: 388-95.

78-Park S, D'Amico D, Paton B, Baker A. Treatment of exogenous Candida endophthalmitis in rabbits with oral fluconazole. Antimicrob Agents Chemoter 1995; 39: 958-63.
79-Peyman GA, Vastine DW, Meisels HI. The experimental and clinical use of intravitreal antibiotics to treat bacterial and fungal endophthalmitis. Doc Ophthalmol. 1975; 39: 183-201.
80-Peyman GA, Schulman JA. Intravitreal Surgery: Principles and Practice 2nd end (Appleton & Lange: Norwalk, CT, 1994; 897.
81-Peyman GA, Spitznas M, Straatsma BR. Peroxidase diffusion in the normal and photocoagulated retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1971; 10: 181-9.
82-Pflugfelder SC, Flynn HW Jr, Zwickey TA. Exogenous fungal endophthalmitis. Ophthalmology. 1988; 95: 19-30.
83-Rupp D, Reeves T, Kapadia S, Anger C. Use of 48-hour zone inhibition assay to test the antimicrobial preservative efficacy of Zymar™ and Vigamox™ against yeast isolates (published abstract). ARVO 2004.
84-Savani D, Perfect J, Cobo L, Durack D. Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental Candida endophthalmitis. Antimicrob Agents Chemoter 1987; 31: 6-10.
85-Schentag JJ, Gilliland KK, Paladino JA. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? Clin Infect Dis. 2001; 32 (Suppl): S39-46.
86-Scherer WJ, Lee K. Implications of early systemic therapy on the incidence of endogenous fungal endophthalmitis. Ophthalmology. 1997; 104: 1593-8.
87-Schmid S, Martenet A, Oelz O. Candida endophthalmitis: clinical presentation, treatment and outcome in 23 patients. Infection 1991; 19: 21-4.
88-Schulman J, Peyman G, Fiscella R. Toxicity of intravitreal injection of fluconazole in the rabbit. Can J Ophthalmol 1987; 22: 304-6.
89-Scott IU, Flynn HW Jr, Miller D. Exogenous endophthalmitis caused by amphotericin B-resistant Paecilomyces lilacinus: treatment options and visual outcomes. Arch Ophthalmol. 2001; 119: 916-9.
90-Shen L, Mitscher LA, Sharma PN, O'Donnell TJ, Chu DWT: Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials. A cooperative drug-DNA binding model. Biochemistry. 1989; 28: 2886-2894.
91-Shen LL, Fostel JM. DNA topoisomerase inhibitors as antifungal agents. Adv Pharmacol. 1994; 29B: 227-244.
92-Shen LL, Baranowski J, Fostel J. DNA topoisomerases from Pathogenic Fungi: Targets for the Discovery of Antifungal Drugs. Antimicrob Agents Chemoter. 1992; 36: 2778-2784.

93-Siefert HM, Kohlsdorfer C, Steinke W. Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: tissue distribution in male rats. J Antimicrob Chemoter. 1999; 43 (suppl B): 61-67.

94-Speciale A, Musumeci R, Blandino G. Minimal ihibitory concentrations and time-kill determination of moxifloxacin against aerobic and anaerobic isolates. Int J Antimicrob Agents. 2002; 19: 111-118.

95-Stern WH, Tamura E, Jacobs RA. Epidemic postsurgical Candida parapsilosis endophthalmitis. Ophthalmology. 1985; 92: 1701-9.

96-Strenberg P Jr, Martin DF. Menagement of endophthalmitis in the post-endophthalmitis vitrectomy study era. Arch ophthalmol. 2001; 119: 754-5.

97-Sugar AM, Liu XP, Chen RJ. Effectiveness of quinolone antibiotics in modulating the effects of antifungal drugs. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 2518-2521.

98-Sunaric-Megavand G, Pournaras CJ. Current approach to postoperative endophthalmitis. Br J Ophthalmol. 1997; 81: 1006-15.

99-Tanaka M, Kobayashi Y, Takebayashi H. Analysis of predisposing clinical and labaratory findings for the developments of endogenous fungal endophthalmitis. A retrospective 12-year study of 79 eyes of 46 patients. Retina. 2001; 21: 203-9.

100-Tarkkanen A, Tommila V, Valle O. Endogenous fungus endophthalmitis due to Candida albicans. Br J Ophthalmol. 1967; 51: 188-92.

101-Todd V, Herrygers L, Noecker R. Comparison of effectiveness of Zymar™ and Vigamox™ against Aspergillus fumigatus and Candida albicans (published abstract). ARVO 2004.

102-Tremblay C, Barza M, Szoka F, Lahav M, Baum J. Reduced toxicity of liposome-associated amphotericin B injected intravitreally in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985; 26: 711-8.

103-Vedantham V, Lalitha P. Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans. Eye (2006) 20, 1273-1278

104-Waheed S, Ritterband DC, Greenfield DS. New patterns of infecting organisms in late bleb-related endophthalmitis: a ten year rewiev. Eye. 1998; 12: 910-5.

105-Wingard LB, Zuravleff J, Doft B, Berk L, Rinkoff J. Intraocular distribution of intravitreally administered amphotericin B in normal and vitrectomized eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30: 2184-9.

106-Zachary IG, Forster RK. Experimental intravitreal gentamicin. Am J Ophthalmol. 1976; 82: 604-11.