

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**MOKSİFLOKSASİN VE SEFUROKSİMİN STAPHYLOCOCCUS  
EPİDERMİDİS'İN İNTRAOKÜLER LENSLERE ADHEZYONUNA ETKİSİ**

Dr. Serhat KARADAĞ

(Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

2008

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**MOKSİFLOKSASİN VE SEFUROKSİMİN STAPHYLOCOCCUS  
EPİDERMİDİS'İN İNTRAOKÜLER LENSLERE ADHEZYONUNA ETKİSİ**

Dr. Serhat KARADAĞ

(Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Berna ÖZKAN

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı  
Prof. Dr. Yusuf ÇAĞLAR

2008

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>AMAÇ VE KAPSAM</b>	1
<b>GENEL BİLGİLER</b>	2
<b>1.Bakteriyel Adhezyon</b>	2
<b>2.Antibiyotikler</b>	5
<b>2.1.Sefuroksim</b>	5
<b>2.1.1.Etki mekanizması</b>	5
<b>2.1.2.In vitro aktivite</b>	5
<b>2.1.3. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler</b>	6
<b>2.1.4.Yan etkiler</b>	7
<b>2.2. Moksifloksasin</b>	8
<b>2.2.1.Etki mekanizması</b>	8
<b>2.2.2.In vitro aktivite</b>	8
<b>2.2.3.Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler</b>	9
<b>2.2.4.Yan etkiler</b>	10
<b>3. Enfeksiyon Profilaksisi</b>	11
<b>3.1. Povidon iyodin</b>	11
<b>3.2.Subkonjunktival antibiyotikler</b>	11
<b>3.3.Preoperatif topikal antibiyotikler</b>	12
<b>3.4.Sistemik antibiyotikler</b>	12
<b>3.5.İntrakamaral antibiyotikler</b>	13

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>15</b>
<b>1.Mikroorganizmalar</b>	<b>15</b>
<b>2.İntraoküler lensler</b>	<b>15</b>
<b>3.Antibiyotikler</b>	<b>15</b>
<b>4. Yöntem</b>	<b>16</b>
<b>4.1.Adhezyon fazı</b>	<b>16</b>
<b>4.2.Ayrışma fazı</b>	<b>16</b>
<b>4.3.Bakteri koloni sayımı</b>	<b>18</b>
<b>5.İstatistiksel analiz</b>	<b>19</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>20</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>24</b>
<b>SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>35</b>
<b>ÖZET</b>	<b>36</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>38</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AAP:</b>	Accumulation Associated Protein (Birikim ile ilişkili protein)
<b>Ark.</b>	Arkadaşları
<b>ATCC:</b>	American Type Culture Collection
<b>At1E:</b>	Adhezyona etkili otolizin
<b>Bap:</b>	Biofilm associated protein (Biofilm ile ilişkili protein)
<b>Bhp:</b>	Bap-homologous protein ( Biofilm ile ilişkili proteinle homolog protein )
<b>CFU:</b>	Colony Forming Units ( Koloni oluşturan birim )
<b>Fbe:</b>	Fibrinojen bağlayıcı protein
<b>İcaABCD:</b>	İntersellüler adhezyon gen kümesi
<b>İOL:</b>	İntraoküler Lens
<b>MSSA:</b>	Metisilin Sensitif Staphylococcus Aureus
<b>MİC:</b>	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>OCT:</b>	Optical Coherence Tomography
<b>PBP:</b>	Penisilin Bağlayan Protein
<b>PBS:</b>	Phosphate Buffered Saline
<b>PİA:</b>	Polisakkarid İntersellüler Adezin
<b>PS/A:</b>	Polisakkarid/Adesin
<b>SE:</b>	Standart Error (Standart hata)
<b>SSP:</b>	Staphylococcus Surface Protein ( Stafilokok yüzey proteini )
<b>Sdr:</b>	Serine-aspartate repeat (Serin-aspartat tekrarı içeren proteinler)
<b>SAA:</b>	Slime Associated Antigen ( Biofilm ile ilişkili antijen)

## ŞEKİLLER

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Bakteri pasajı	<b>15</b>
<b>Şekil 2.</b> Mac Farland	<b>15</b>
<b>Şekil 3.</b> Sıvı besiyeri içinde intraoküler lensler	<b>16</b>
<b>Şekil 4.</b> Sonikasyon işlemi	<b>17</b>
<b>Şekil 5.</b> Vorteks işlemi	<b>17</b>
<b>Şekil 6.</b> Çalışmanın yöntemi	<b>18</b>
<b>Şekil 7.</b> Kolonizasyon örnekleri	<b>19</b>
<b>Şekil 8.</b> Kontrol, sefuroksim ve moksifloksasin gruplarının karşılaştırılması	<b>22</b>
<b>Şekil 9.</b> Moksifloksasin gruplarının karşılaştırılması	<b>23</b>

## TABLÖLAR

	Sayfa
<b>Tablo 1.</b> Stafilokokal yüzey yapıları ve fonksiyonları	4
<b>Tablo 2.</b> İntraoküler lenslere bakteriyel adhezyon miktarı	20
<b>Tablo 3.</b> Tüm gruplarda intraoküler lensler üzerindeki Ortalama koloni oluşturan birim sayısı ( $\times 10^3$ )	21

## AMAC ve KAPSAM

Postoperatif pseudofakik endoftalmi, katarakt cerrahisi sonrası nadir görülen fakat ciddi komplikasyonlardan biridir. Ortalama insidansının %0,1 (%0,08 - %0,11) olduğu bildirilmiştir<sup>1,2</sup>. Kültür pozitif olguların büyük çoğunluğunda bakteriyel kolonizasyonun kapak kenarındaki ve konjunktivadaki bakterilerin cerrahi sırasında göz içine girmesiyle oluştuğu düşünülmektedir<sup>3,4</sup>. Endoftalmi hastalarının aköz ve vitreus örneklerinden izole edilen organizmalar üzerinde yapılan DNA çalışmaları bu organizmaların %82'sinin hastanın kendi göz kapağı, konjunktiva ve burun florasından kaynaklandığını göstermiştir<sup>5</sup>.

Postoperatif endoftalmilerin %70'ine *Staphylococcus epidermidis* ve diğer koagulaz negatif stafilokoklar sebep olmaktadır<sup>3,4,6,7</sup>. *S. epidermidis* plastik yüzeylere adhezyon yapabilme yeteneği sayesinde eklem protezleri, yapay kalp kapakları gibi sentetik protez implantları sonrasında en sık enfeksiyon kaynağıdır<sup>11</sup>. İntraoküler lenslere *S. epidermidis*'in adhezyonunun postoperatif endoftalmi patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir<sup>8,9,10</sup>. Adhezyon gösteren bakteriler intraoküler lensler üzerinde kolonize olarak patojenitelerini atırırlar. Bu nedenle intraoküler lensler üzerine bakteriyel adhezyonun azaltılmasının endoftalmi insidansını azaltabileceği düşünülmektedir.

Postoperatif endoftalmiden korunmak amacı ile katarakt cerrahisi öncesi, cerrahi sırasında ve cerrahi sonrası antimikrobiyal profilaksi uygulanmaktadır. Antibiyotiklerin profilaktik olarak kullanılması endoftalmi sıklığını azaltmakla beraber tüm dünyada antimikrobiyallere karşı direncin de artmasına neden olmaktadır. Bütün bu nedenlerden dolayı oluşabilecek intraoküler infeksiyonlara karşı yeni kuşak antibiyotiklerin arayışına başlanmıştır.

Çalışmamızın amacı *S. epidermidis*'in intraoküler lenslerin yüzeyinde meydana getirdiği bakteriyel adhezyona karşı sefuroksim ve dördüncü kuşak kinolon olan moksifloksasinin etkinliğinin in vitro koşullarda karşılaştırılmasıdır.



## GENEL BİLGİLER

### 1. Bakteriyel Adhezyon

Bakterilerin konak dokusunda hasar oluşturabilmeleri, konak hücrelere bağlanma, konak hücreler içine girme yeteneği ve toksin salınımına bağlıdır. Bunun ilk basamağı olan adhezyon sayesinde bakteri yüzeyler üzerine yapışır. Bakteri adhezyonu vücut sıvılarının temizleyici özelliğine karşı koyarak kolonizasyon başlangıcında rol alan önemli bir faktördür <sup>12</sup>. Daha sonra toksinlerin, enzimlerin, antijenlerin sentezlenmesi ile beraber kolonizasyon meydana gelir. İnvazyon ve patojenlerin dağılması ile beraber doku hasarı oluşur. Vücut içi yerleştirilen implantlarla ilgili olarak oluşan infeksiyonların patogeneğinde de bakterilerin polimer yüzeylerde kolonize olabilme yeteneği sayesinde kalın çok katlı biofilm oluşturması önemli rol oynar <sup>13</sup>.

Biyomateryallere mikrobiyal adhezyon büyük oranda bakteriyel hücre yüzeyinin karakteristiklerine ve polimer materyalin doğal özelliklerine bağlıdır. İlk olarak bağlanmayı sağlayan güçler, non spesifik van der Waal's bağları, hidrofobik etkileşimler ve polaritedir <sup>14</sup>.

Başlangıç adhezyon ve hücre yüzeyi hidrofobisitesi, bakteriyel yüzey-ilişkili proteinler ile ilgilidir. Uzun zamandır bilinen antijenik stafilokokal yüzey proteinlerinden ikisi; SSP-1 (280 kDa) ve SSP-2 (250 kDa) dır. Bu proteinler fimbriya benzeri polimerlerdir ve *S. epidermidis*'in (strain 354) polystyrene adhezyonuna katkıda bulunurlar <sup>15</sup>.

Proteinlerin yanı sıra kapsüller polisakkarid/adhesin (PS/A) isimli bir polisakkaridin başlangıç adhezyonu ve slime oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PS/A eksikliği olan Tn917 mutantlarının, tavşanlarda uygulanan endokardit modelinde daha az virulan oldukları gösterilmiştir.

Bakteriler ve modifiye edilmemiş polimer yüzeyi arasındaki etkileşim, adhezyon sürecinin erken evrelerinde önemli rol oynar. Vücut içerisine implant yerleştirildiğinde, polimer materyal hızla plazma ve ekstrasellüler matriks proteinleri tarafından kaplanırlar. Bu proteinler; fibronektin, fibrinojen, vitronektin, trombospondin, ve von Willebrand faktördür <sup>16</sup>. Polimer yüzey üzerinde biriken

plazma ve ekstrasellüler matriks proteinleri patojenlerin kolonizasyonu için uygun ortam oluştururlar <sup>17</sup>. *S.epidermidis*'in de ayrıca bu uygun ortamdaki faktörlerle etkileşime girecek yüzey proteinleri ürettiği, böylece de protein ile kaplanmış implantlarda biofilm oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. ( fibrinojen-bağlayıcı protein Fbe , SdrG , SdrF ve SdrH )

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, proteinlerin yanı sıra hücre duvarı teikoik asitin de adhezyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. *S epidermidis*'in immobilize fibronektine adhezyonu teikoik asit ile doz bağımlı olarak belirgin şekilde artmıştır. Bu bulgular teikoik asitin bakteri ve fibrin kaplı polimer arasında bir köprü oluşturarak fonksiyon gösterebileceğini ileri sürmektedir <sup>18</sup>.

Yabancı madde yüzeyine adhezyon sağlandıktan sonra bakteri çoğalır ve çok katlı hücre kümeleri şeklinde birikir. Bu biofilm birikimi hücreler arası adhezyonu gerektirir. *S. epidermidis*'in birikim yapamayan Tn 917 mutantlarının polimer yüzeyinde *S. epidermidis* polisakkarid intersellüler adhezin'i (PIA) oluşturmadığı görülmüştür <sup>19</sup>. Mack ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 179 tane *S. epidermidis* suşu incelenmiş ve bunların %51'inin, PIA oluşturduğu tespit edilmiştir <sup>20</sup>.

PIA hücreler arası adhezyonu sağlayan bir madde olarak görev yapar. Ayrıca bakterinin cam veya diğer hidrofilik yüzeylere yapışmasında da adhezin olarak görev yaptığına dair bulgular mevcuttur. *S. epidermidis*'te hücre kümeleşmesini ve PIA sentezini başlatan icaABC genleri kopyalanmış ve genetik materyali ayrılabilmiştir. PIA'nın bir virulans faktörü olarak önemi gösterilmiştir: PIA negatif mutantlar, santral venöz kateter infeksiyonu olan sıçan modelinde ve subkutan yabancı madde infeksiyonu olan fare modelinde izojenik yabancı tip suştan (PIA pozitif suş) daha az virulans göstermektedir. Bu nedenle icaADCB operon aracılı biofilm akümüasyonu, PIA üretilmesi ve hemaglutinasyonu sağlanır. Ayrıca icaADBC biyosentez genlerini regüle eden icaR geni de mevcuttur <sup>21</sup>.

AtIE (1335 amino asit ), bir N-terminal sinyal peptidi, bir propeptid(PP), bir amidase domain (AM:60 kDa), üç yüksek oranda katyonik tekrar (R1,R2,R3) ve glukozaminidaz domaininden oluşan bir multidomaindir. AtIE vitronektine güçlü bir şekilde bağlanır <sup>22</sup>. Vitronektin serum ve ekstrasellüler matrikste bulunan 70 kDa'luk bir proteindir. Bu protein hem komplement sistemini hem de koagülasyon sistemlerini regüle eden birkaç proteinden biridir.

Proteinler de *S.epidermis*'in biofilm oluşturmasında ve birikiminde vazgeçilmez gibi görünmektedir. 140 kDa lık ekstrasellüler bir protein olan AAP (accumulation-associated protein)' in akümülyasyon negatif mutant olan M7'nin polimer yüzeylere akümülyasyonunda gerekli olduğu gösterilmiştir<sup>23-24</sup>. AAP için spesifik olarak üretilen bir antiserumun yabancı tip suş RP62A'nın birikimini %98 inhibe ettiği gösterilmiştir. AAP'nin geni klonlanmış ve genetik olarak ayrılmıştır. AAP'nin biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri, biofilm oluşumunda etkili diğer faktörlerden farklılık gösterir. AAP'nin, PIA'nın hücre yüzeyine takılmasında rolü olduğu ileri sürülmektedir. Çünkü mutant M7, PIA oluşturabilir ancak yabancı tipe göre hücre yüzeyine daha zayıf tutunduğu gösterilmiştir.

**Tablo 1: Stafilokokal yüzey yapıları ve fonksiyonları**

<b>Yüzey yapısı</b>	<b>Fonksiyonu</b>
Stafilokokal yüzey proteinleri: SSP1, SSP2	<i>S.epidermidis</i> 'in modifiye olmamıř polystyrene adhezyonu
Otolizin: AtlE	<i>S.epidermidis</i> 'in modifiye edilmemiş veya Vn-kaplı polimer yüzeylere adhezyonu
Biofilm associated protein: Bap	<i>S. aureus</i> 'un polimer yüzeylere adhezyonu ve biofilm birikimi
Bap-homologous protein: Bhp	<i>S.epidermidis</i> biofilm oluşumu
Kapsüler polisakkarid/adhesin: PS/A	<i>S.epidermidis</i> 'in polimer yüzeylere adhezyonu ve biofilm birikimi
Fibrinojen bağlayıcı protein: Fbe	<i>S.epidermidis</i> 'in fibrinojenin $\beta$ zincirine bađlanması
SD-tekrarı içeren proteinler: SdrG(Fbe'nin homolođu), SdrF, SdrH	SdrG: <i>S.epidermidis</i> 'in fibrinojenin $\beta$ zincirine bağlanması ve trombin ile uyarılan fibrinojen pıhtılaşmasının inhibisyonu. SdrF, SdrG: bilinmiyor
İntersellüler adhezyon gen kümesi: İcaADBC	PIA üretilmesi
Polisakkarid intersellüler adhezin	İntersellüler adhezyon ve biofilm birikimi
Slime associated antigen: SAA	PIA ile aynı yapı ve fonksiyonlu
Accumulation associated protein	<i>S.epidermidis</i> 'in biofilm birikimi

## 2. Antibiyotikler

### 2.1.Sefuroksim

#### 2.1.1.Etki mekanizması

Sefuroksim diğerk tüm beta laktam antibiyotikler gibi bakteri hücre duvarı yapımını bozarak etki göstermektedir. Beta laktam antibiyotiklerin hedefi hücre duvarı sentezinin transpeptidasyon evresinde rol alan penisilin bağlayan proteinleri (PBP) inhibe etmektir. Gram negatif basillerde içi su dolu porinleri geçerek, gram pozitif bakterilerde ise direkt olarak bu hedefe bağlanırlar. Transpeptidasyon aşamasının gerçekleşmemesi sonucu bakteri duvarı tam olarak sentezlenemez ve hücre içi basınç artışı nedeniyle bakteri lizise uğrar<sup>25,26</sup>.

#### 2.1.2.In vitro aktivite

Sefuroksim beta-laktamaz üretenler dahil birçok Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteri üzerinde bakterisid etkiye sahiptir. Beta-laktamaz enzimlerine, özellikle Enterobacteriaceae türlerinde sık rastlanılan plasmid aracılığı ile transfer edilen beta-laktamaz enzimlerine karşı dirençlidir<sup>27</sup>. Ampisilin ve amoksisiline dirençli birçok suş üzerine de etkilidir.

Penisiline duyarlı *Streptococcus pnömonia* ( MICs > 0.01 µg/mL) seftibuten ve sefeksime orta derecede duyarlı, sefuroksime duyarlıdır. Penisiline relatif resistant olan *S.pnömonia* (1 µg/mL > MICs >0.06 µg/mL) seftibuten ve sefeksime dirençli sefuroksime duyarlıdır. Penisilin dirençli *S.pnömonia* (MICs> 1 µg/mL) tüm sefalosporinlere dirençlidir<sup>28</sup>.

Cilt, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonuna yol açan gram pozitif patojenlerden grup A streptokoklar sefuroksime duyarlıdır. Metisilin sensitif *S. aureus* seftibuten ve sefeksime dirençli ancak sefuroksime duyarlıdır. Metisilin sensitif *S.epidermidis* te sefuroksime duyarlıdır<sup>29</sup>.

Sefuroksimin MSSA (1169 izolat)'ya karşı etkili olan MIC<sub>90</sub> değerinin araştırıldığı bir çalışmada bu değerin 2 ile 4mg/L arasında olduğu ve Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Asya/Pasifik bölgesinde yapılan bütün çalışmalarda da

benzer sonuçların elde edildiği gösterilmiştir. Sefuroksimin MSSA'ya karşı toplam aktivitesi levofloksasinden daha az, penisilinden ve klaritromisinden ise daha fazladır. Diğer bütün  $\beta$ -laktam antibiyotikler gibi sefuroksimin metisiline dirençli suşlara veya *Listeria monositogene*'se karşı etkisi ya hiç yoktur veya çok az etkilidir<sup>30</sup>.

Sefuroksim *N.gonorrhoeae*'nin hem  $\beta$ -laktamaz pozitif, hem de  $\beta$ -laktamaz negatif suşlarına karşı etkilidir. Ortalama MIC<sub>90</sub> değerleri  $\beta$ -laktamaz pozitifler için 0.125,  $\beta$ -laktamaz negatifler için 0.06'dır. Sefuroksimin  $\beta$ -laktamaz negatif suşlar için etkinliği sefotaksim, sefoksitin ve penisilin ile benzerdir.  $\beta$ -laktamaz pozitif suşlar için ise yine sefotaksim ve sefoksitin ile benzer etkinliğine gösterir. Ancak  $\beta$ -laktamaz pozitif suşlar penisilin ve ampisiline karşı dirençlidir<sup>31</sup>.

Fluit ve arkadaşlarının yaptığı ve Jones ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmaya bakıldığında sefuroksim üriner sistem patojeni olan *Escherichia coli*'ye karşı ortalama MIC<sub>90</sub> değerlerini 4mg/L ve 8mg/L buldukları görülür. Bu etkinlikler amoksisilin-klavulanikasit ile benzer değerlerde olmasına rağmen levofloksasine göre oldukça düşüktür<sup>31,32</sup>.

Sefuroksim *Citrobakter* dahil bir çok Enterobaktere, *Pseudomonas aeruginosay'a*, *Acinetobacter'e* ve *Serratia marseens'e* karşı çok az etkilidir<sup>31,33,34</sup>.

### 2.1.3. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler

Sefuroksim intramüsküler uygulamayı takiben 30–45 dakika içinde doruk düzeylere ulaşır. İntramüsküler veya intravenöz enjeksiyon sonrası serum yarı ömrü yaklaşık 70 dakikadır. Doğumdan sonraki ilk haftalarda bebeklerde sefuroksimin serum yarılanma ömrü yetişkinlerdekini 3–5 katı olabilir. Kemik, sinovyal sıvı ve aköz hüümörde genel patojenler için minimum inhibitör düzeylerinin üstündeki konsantrasyonlara ulaşabilir. Sefuroksim meninksler inflame olduğunda, kan beyin bariyerini geçer<sup>35</sup>.

Sefuroksim metabolize olmaz ve büyük bir bölümü ilk 6 saatte elimine olarak, 24 saat içinde verilen ilacın hemen hemen tamamı (% 85-90'i) değişmeden idrarla atılır.

Parenteral tedavi sonrası yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik analizler birçok dokuda sefuroksim penetrasyonunun %50'den daha fazla ve sefuroksim konsantrasyonlarının ise MIC<sub>90</sub> değerlerinin üzerinde olduğunu göstermektedirler<sup>36</sup>.

37

Oral alım sonrası sefuroksim sodyumun emilimi son derece zayıftır. Buna karşın lipofilik asetoksietil-ester pro-drug olan sefuroksim aksetil gastrointestinal sistemden hızlı ve iyi bir şekilde emilir. Daha sonra intestinal mukozada ve kanda sefuroksim ve ester gruplarına ayrılır. Ester grubu asetik asit ve asetaldehite metabolize olur. Ancak herhangi bir aktivite göstermezler.

Oral alım sonrası humor aköz içerisine penetrasyon relatif olarak düşüktür (%13,8). Ancak birçok yazar sefuroksimin humor aköz içerisine dağılımının iyi ve yeterli olduğunu ileri sürmektedirler<sup>38-39</sup>.

Bakteriyel keratitlerin tedavisinde fortifiye olarak hazırlanmış %5 sefuroksim uzun yıllardan beridir kullanılmaktadır. Tuft ve ark. nın in vitro çalışmasında %5 sefuroksim ve %1,5 gentamisin kombinasyonunun tedavi edici konsantrasyonları sağladığı ve patojenlere karşı %98 etkili olduğunu göstermişlerdir<sup>40</sup>.

Montan ve ark. nın yaptığı bir çalışmada katarakt cerrahisi sırasında intrakamaral sefuroksim uygulanmış. Operasyon öncesinde ve sonrasında hastalara başka hiçbir profilaktik antibiyotik uygulanmamıştır. Bu şekilde opere edilen 32.180 hastanın sadece 20 tanesinde (%0.06) postoperatif endoftalmi gelişmiştir. Bu yöntemin endoftalmi profilaksisi için başarılı bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır

41

#### **2.1.4. Yan etkiler**

Sefuroksim parenteral kullanımda düşük toksisitelilidir. Gebe kadınlarda yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>42</sup>. Neonatal infeksiyonlarda da kullanımı güvenlidir<sup>43</sup>. 250mg veya 500 mg sefuroksim günde iki kez 5-10 gün boyunca alındığında çocuklar ve erişkinler tarafından iyi tolere edilir<sup>30</sup>. İlaç ile beraber görülebilecek yan etkilerin büyük çoğunluğu hafif veya orta şiddetlidir ve ilacın kesilmesi ile sona ererler. Sefuroksim tedavisi sonrası yan etki görülme olasılığı <%1 ile %6 arasında değişmektedir. Yan etkilerin kendini göstermesi ilacın kullanılma süresi ile ilişkili değildir.

Oral olarak alınan sefuroksim aksetil ile beraber görülebilecek yan etkiler genellikle gastrointestinal sistemden kaynaklanan şikayetlerdir. Bunlar; diare, bulantı, kusma ve karın ağrısıdır. Ancak bunlar ilacın kesilmesine neden olacak kadar şiddetli değildir. Nadiren başağrısı, halsizlik ve cilt reaksiyonları bildirilmiştir <sup>44</sup>.

## **2.2. Moksifloksasin**

### **2.2.1.Etki mekanizması**

Fluorokinolonlar DNA sentezi için gerekli olan bakteriyel enzimleri hedef alarak antibakteriyel aktivite gösterirler. Bu bakteriyel enzimler DNA giraz ve topoizomeraz IV (DNA replikasyon, transkripsiyon, onarımdan sorumlu) tür <sup>45-50</sup>. İlaç DNA üzerindeki giraz ve topoizomeraz IV' ü yakalayıp ilaç-enzim-DNA kompleksi oluşturur. Bu kompleks DNA replikasyon basamaklarını inhibe ederek bakteri ölümünü gerçekleştirir <sup>46,49,51</sup>.

Fluorokinolonlar bazı bakterilerde DNA giraz, bazılarında topoizomeraz IV, bazı bakterilerde ise her iki enzimi birden hedef alarak etki gösterirler. Örneğin *Micobacterium tuberculosis*, *Helicobacter pylori* ve *Treponema pallidum* DNA giraz hedef alınan organizmalardır <sup>48</sup>. Gram negatif organizmalarda DNA giraz topoizomeraz IV e göre fluorokinolonlara daha sensitiftir <sup>48,52-55</sup>. Gram pozitif organizmalarda ise topoizomeraz IV fluorokinolonların ana hedefidir <sup>52-56</sup>.

### **2.2.2.In vitro aktivite**

Moksifloksasin gram pozitif, gram negatif ve atipik mikroorganizmaları da kapsayan geniş bakteri spektrumuna karşı potent in vitro aktivite gösteren dördüncü kuşak fluorokinolondur. Özellikle stafilokok ve streptokok türlerine karşı eski kuşak fluorokinolonlardan çok daha etkindir <sup>57-60</sup>.

Göz ve göz dışı bölgelerden klinik olarak izole edilen bakterilere karşı moksifloksasin ve diğer fluorokinolonların in vitro etkinliğini karşılaştıran çalışmalar mevcuttur <sup>57-61</sup>. Özellikle stafilokok, streptokok ve atipik organizmalara karşı moksifloksasin, siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasinden çok daha etkindir <sup>62</sup>.

Micobacterium türlerine karşı ise moksifloksasin ve gatifloksasin diğer fluorokinolonlardan daha etkindir <sup>62-66</sup>. Stafilokok ve streptokok türlerine karşı gatifloksasin ve moksifloksasin karşılaştırıldığında moksifloksasin daha etkin bulunmuştur <sup>57,58</sup>.

Moksifloksasinin etki mekanizması makrolidler, aminoglikozidler yada tetrasiklinlerden farklı olduğu için bu antibiyotiklere dirençli bakterilere moksifloksasin duyarlı olabilir. Diğer antibiyotiklerle moksifloksasin arasında çapraz direnç gözlenmez ancak diğer kinolonlarla moksifloksasin arasında çapraz reaksiyon gözlenebilir <sup>67,68</sup>.

### **2.2.3.Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler**

400 mg moksifloksasin oral alımından sonra ön kamara konsantrasyonu 2'nci, 4'üncü, 6'ncı, 8'inci ve 12'nci saatlerde değerlendirildiğinde ortalama serum moksifloksasin seviyesinin %38'ine ulaştığı gösterilmiştir. Bu da 12 saat boyunca ilacın gram pozitif ve gram negatif patojenler için gerekli olan MIC<sub>90</sub> değerinin çok üstünde konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir <sup>69</sup>.

Moksifloksasin ekstrasvasküler alanlara son derece hızlı bir dağılım göstermektedir. Tükürükte, plazmadakinden daha yüksek pik konsantrasyonlara ulaşılabilir. Moksifloksasin esas olarak serum albüminine bağlanmaktadır. Bu değerinin düşük olmasından dolayı, yüksek serbest pik konsantrasyonları görülür. Moksifloksasin akciğerde (epitel sıvısı, alveolar makrofajlar) , sinüslerde (maksiller ve etmoid sinüs, nazal polip) ve enflamasyonlu lezyonlarda yüksek konsantrasyonlara ulaşır; buralarda plazma konsantrasyonlarını aşan konsantrasyonlara ulaşılır. İnterstisyel vücut sıvılarında (tükürük, intramüsküler, subkutan) yüksek serbest ilaç konsantrasyonları görülür <sup>70</sup>.

Moksifloksasin %5' lik topikal formu ile gatifloksasin %3' lük topikal formunun ön kamaraya penetrasyonları karşılaştırıldığında moksifloksasinin ön kamara konsantrasyonunun gatifloksasinden üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir <sup>71</sup>.

Moksifloksasin, Faz II biyotransformasyona uğrar değişmemiş ilaç, bir sulfo-bileşiği (M1) ve bir glukuronid (M2) formunda böbrek ve safra/feçes yollarıyla atılır. M1 ve M2 insanlarda ilgili tek metabolitler olup, her ikisi de mikrobiyolojik olarak



inaktiftir. Uygulama yolundan bağımsız olarak, M1 ve M2 metabolitleri plazmada ana ilaçtan daha düşük konsantrasyonlarda bulunur<sup>70, 72</sup>.

Moksifloksasinin eliminasyonu, yaklaşık 12 saatlik bir ortalama terminal yarılanma ömrü ile plazma ve tükürük yoluyla gerçekleşmektedir. 400 mg'lık bir dozu takiben ortalama görünür toplam vücut klerensi 179 – 246 ml/dakika arasında değişmektedir. Renal klirens yaklaşık 24 – 53 ml/dakika olup, ilacın böbreklerden kısmi tübüler reabsorpsiyonunu düşündürmüştür. Moksifloksasin, böbrek ve safra/feçes yoluyla atılır<sup>70, 72</sup>.

#### 2.2.4. Yan etkiler

Bulantı, kusma, ishal ve diğer gastrointestinal sistem ile ilgili rahatsızlıklar kinolonların en önemli yan etkilerini oluştururlar. Geniş spektrumlu diğer antibakteriyel ilaçlar (penisilinler veya sefalosporinler gibi) ile karşılaştırıldığında ishalin şiddet daha azdır %1–10<sup>73–75</sup>.

Hipokalemi olan hastalarda QT aralığını uzattığı gösterilmiştir. Aritmisi olan hastalarda kullanılmamalıdır<sup>76</sup>.

Steroid kullanan hastalarda tekrarlayan ani tendon rüptürüne sebep olduğu gösterilmiştir<sup>77</sup>.

Sinir sistemine yönelik istenmeyen etkileri daha seyrek ( $<0,5\%$ ) ; ama psikolojik reaksiyonlar, halusasyonlar, depresyonlar ve konvulsiyonlar kinolonlar ile tedavi sırasında sıklıkla ortaya çıkmaktadır; bu nedenle, hastanın bu ilaçlar ile tedavisi sırasında bu tür etkiler göz önünde tutulmalıdır. Fluorokinolonların sinir sistemine yönelik etkilerinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Kinolonların GABA için antagonistik etkileri in vitro olarak 7 numaralı karbon atomundaki heterosiklik yapının sürdürülmesiyle mümkündür. Serbest piperazinil grup taşıyan kinolonların bu türevleri, metil piperazin halka taşıyanlardan daha güçlü etkinlik gösterirler<sup>73–75</sup>.

Gebelik ve emzirme döneminde teratojenik etkilerinden dolayı çocuklar ve adolesanlarda geri dönüşümsüz kıkırdak deformitesine yol açtığı için kullanımı kontraendikedir<sup>73–75</sup>.

### **3. Enfeksiyon Profilaksisi**

Endoftalmit katarakt cerrahisi sonrası nadir görülen fakat ciddi komplikasyonlarından biridir. Doksanlı yılların sonunda saydam korneal insizyonlu katarakt cerrahisinin popülaritesinin artışı endoftalmit insidansında anlamlı artışa yol açmıştır<sup>78-82</sup>. Taban ve arkadaşlarının yayınladığı sistematik literatür taramasında 215 çalışmada 3140650 katarakt cerrahisi vakası değerlendirilmiş, endoftalmit insidansı 1963–2000 yılları arasında %0,128, 2000–2003 yılları arasında %0,265 olarak bulunmuştur<sup>81</sup>. Endoftalmit prevalansının artışının yanında yıllık katarakt cerrahisi sayısının giderek artması endoftalmit profilaksisine yönelik çalışmaları daha fazla arttırmıştır<sup>83,84</sup>.

#### **3.1. Povidon iyodin**

Profilaktik ajan olarak kullanılan povidon iyodinin endoftalmit oranını azalttığı kanıtlanmıştır<sup>85, 86, 87</sup>. Cerrahi öncesi uygulanan %5'lik povidon iyodin konjunktival bakteriyel florayı postoperatif 24 saat boyunca %50 – 91 oranında azaltarak korneal yara yerinden bakteri girişini önlediği gösterilmiştir<sup>88,89</sup>. Povidon iyodin ayrıca mantarlar, protozoa ve virüsler üzerinde de etkilidir<sup>90</sup>.

#### **3.2. Subkonjunktival antibiyotikler**

Profilaktik subkonjunktival antibiyotik enjeksiyonunun endoftalmit riskini azalttığını açık olarak gösteren klinik çalışma olmamasına rağmen düşük riskli bir yöntem olduğu için pek çok cerrah tarafından uygulanmaktadır.

Dallison ve ark. nın yaptığı çalışmada subkonjunktival sefazolin enjeksiyonunun konjunktival mikroflorayı 48 saat boyunca azalttığı öne sürülmüştür<sup>91</sup>. Schmitz ve ark. operasyon sonrası uygulanan subkonjunktival antibiyotiğin etkinliğini araştırmışlar, ancak istatistiksel olarak belirgin bir etki gösterememişlerdir<sup>86</sup>.

### 3.3.Preoperatif topikal antibiyotikler

Topikal preoperatif antibiyotiklerin kullanımının konjunktival bakteriyal florayı azalttığı gösterilmiştir <sup>92</sup>. Ancak endoftalmi riskini azalttığını açık olarak gösteren klinik çalışma yoktur.

89 hastanın 92 gözünde yapılan prospektif randomize çalışmada cerrahi öncesi üç gün boyunca topikal ofloksasin uygulanan hastalarda konjunktival bakteriyel floranın anlamlı oranda azaldığı gösterilmiş ve bunun endoftalmi riskini azaltabileceği öne sürülmüştür <sup>93</sup>.

Bunun aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Chitkara ve ark. nın yaptığı çift kör prospektif çalışmada norfloksasinin ön kamara kontaminasyonunu ne kadar etkilediğini araştırılmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar, 80 hastanın bir kısmına preoperatif norfloksasin, bir kısmına da plasebo damlatıldıkta sonra hastalara standart ekstrakapsüler katarakt cerrahisi ve lens implantasyonu uygulanmıştır. Operasyon sırasında alınan ön kamara aspirasyonlarının %24'ünde bakteri ürediği görülmüştür. Bunların da büyük çoğunluğunun koagülaz negatif stafilokoklar olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında da istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmamıştır <sup>94</sup>.

Fluorokinolonların yaygın olarak kullanımı antibiyotik direnç prevalansını da arttırmaktadır.Franco ve arkadaşları 1989-1994 ve 1995-2000 yılları arasında 497 katarakt cerrahisi sonrası endoftalmi vakasının mikrobiyolojik kültür ve in vitro antibiyotik duyarlılığını test ettikleri çalışmada 1989-1994 döneminde %18 olan siprofloksasin direncinin 1995-2000 döneminde %38 e yükseldiği görülmüştür <sup>95</sup>.

Preoperatif kullanımda yeni kuşak fluorokinolonlar gatifloksasin ve moksifloksasin daha geniş spektrumlu ve ön kamaraya penetrasyonları daha yüksektir <sup>96-98</sup>. Ancak genel eğilim topikal antibiyotiklerin katarakt cerrahisi sonrası korneal yara yeri epitelize olana kadar kullanılmasının daha anlamlı olduğu yönündedir <sup>88,89</sup>.

### 3.4.Sistemik antibiyotikler

Son dönemde yapılan çalışmalar oral fluorokinolonların yüksek vitreus penetrasyonu olduğunu ve endoftalmiye sebep olan pek çok organizma için MIC<sub>90</sub> değerlerinin üzerinde konsantrasyonlara ulaştıkları gösterilmiştir <sup>99,100</sup>.Başka bir

çalışmada oral ofloksasin ile birlikte topikal ofloksasin verildiğinde vitreus penetrasyonunun yedi kat arttığı gösterilmiştir<sup>101</sup>.

Yeni kuşak kinolon moksifloksasinle yapılan bir çalışmada 400 mg moksifloksasin oral alımından sonra vitreus konsantrasyonun 12 saat boyunca gram pozitif ve gram negatif patojenler için gerekli olan MIC<sub>90</sub> değerinin çok üstünde konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir<sup>102</sup>.

### **3.5.İntrakamaral antibiyotikler**

Postoperatif endoftalmiyi engellemek için etkinliği araştırılan diğer bir yöntem de operasyon sırasında ön kamaranın antibiyotik ile irriye edilmesidir.

Adenis ve ark. nın yaptığı bir çalışmada fakoemulsifikasyon sırasında 20mg/L vankomisin içeren irrigasyon solusyonu kullanılmıştır. Cerrahinin sonunda fako probunda'unda ve ön kamarada anibiyotik konsantrasyonları ölçülmüştür. Aköz hümorede tünel kapatıldıktan sonra ön kamaradaki vankomisin konsantrasyonunun en sık endoftalmi etkeni olan koagulaz negatif stafilokokların MIC değerlerinin üzerinde olduğu saptanmıştır<sup>103</sup>.

Bazı yazarlar, cerrahi sırasında uygulanan antibiyotik çok kısa bir süre kaldığından endoftalmiye neden olan organizmalar üzerine çok az etki gösterebileceğini düşünmektedirler. Bu amaçla yapılan bir çalışmada 372 vakanın 190 tanesi antibiyotik olmadan irriye edilirken 182 tanesine irrigasyon sırasında vankomisin verilmiştir. Hastalardan alınan ön kamara sıvılarının kültürleri arasında bir fark olmadığı saptanmıştır<sup>104</sup>.

Ön kamaraya antibiyotik irrigasyonu yapılan çalışmalarda toksisite ile ilgili bir takım endişeler mevcuttur. Aminoglikozidlerin retinal toksisite ve ciddi maküler infarktüslere yol açtığı bilinmektedir. Antibiyotiğin dilusyonunda yapılacak hata sonucu meydana gelebilecek toksisite öngörülememektedir<sup>105</sup>. Seftazidim ile yapılan bir tavşan çalışmasında da korneal endotelyal toksisite meydana geldiği ileri sürülmüştür<sup>106</sup>.

Katarakt cerrahisi sırasında profilaksi amacıyla intrakamaral verilen sefuroksimin güvenli olup olmadığı Montan ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Operasyon sırasında intrakamaral sefuroksim verilen 45 hasta ile verilmeyen 45

hastalık kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Operasyondan 1 gün, 3 gün ve 3 ay sonra laser flare fotometre ile ön kamarada protein yoğunluğu ölçülmüştür. Ayrıca cerrahiden 3 ay sonra da her iki grubun korneal endotel hücreleri sayılmış ve en iyi görme keskinlikleri belirlenmiştir. Sonuçta gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmamıştır<sup>41</sup>.

2006 yılında European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS) katarakt cerrahisi sonrası endoftalmi profilaksisi ile ilgili çok merkezli çalışmanın sonuçlarını yayınlamıştır. 2003–2005 yılları arasında 13698 hasta çalışma kapsamına alınmış hastalar dört gruba ayrılmıştır. Grup A; intraoperatif ilaç verilmeyen hastalar, grup B; intrakamaral sefuroksim verilen hastalar, grupC; perioperatif topikal levofloksasin verilen hastalar ve grupD; hem intrakamaral sefuroksim hemde topikal levofloksasin verilen hastalardan oluşturulmuştur. Tüm hastalar %5 povidon iodinle preoperatif yıkanmış ve postoperative topikal levofloksasin verilmiş. Sefuroksim profilaksisi almayan grupta (6862 hastada 23 olgu, %0,33) sefuroksim profilaksisi alan gruptan(6836 hastada 5 olgu, %0,073) 4,59 kat daha fazla endoftalmi vakası gözlenmiştir. Bunun yanında preoperatif levofloksasin kullanımının endoftalmi riskini azalttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak cerrahi esnasında intrakamaral sefuroksim enjeksiyonunun postoperatif endoftalmi riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir<sup>107</sup>.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1.Mikroorganizmalar

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilimdalı Bakteriyoloji Laboratuvarında enfeksiyon etkeni olarak slime pozitif *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35983 (American type culture collection) suşu kullanılarak yapıldı. %5 koyun kanlı agarda pasajlanan bakteri, içinde 5ml triptik soy broth bulunan 40 adet tüpün içine ekildi. MacFarland 0,5'e ayarlanarak mililitresinde  $10^8$  koloni oluşturan birim bulunan bakteri süspansiyonu meydana getirildi. (Şekil 1) (Şekil 2)

Şekil 1: Bakteri pasajı



Şekil 2: Mac Farland



### 2.İntraoküler lensler

40 adet üç parçalı optik çapı 6mm olan hidrofobik akrilik intraoküler lensler (Alcon, Acrysof MA50BM) kullanıldı.

### 3.Antibiyotikler

Çalışmamızda bakteri adhezyonunu engelleyici antibiyotik olarak sefuroksim ve moksifloksasin seçildi. Sefuroksim için ön kamaraya uygulama dozu olan 1mg/0,1ml hazırlandı. Moksifloksasinin göz içi kullanım dozu çeşitli kaynaklarda farklı olarak bildirilmiştir. Bu nedenle 0.1mg/0,1ml ve 0,5mg/0,1ml'lik iki farklı doz kullanıldı.

## 4. Yöntem

### 4.1. Adhezyon fazı

Her biri onar lensten oluşan dört grup oluşturuldu. Birinci grup sefuroksim (1mg/0,1ml) ile ikinci grup moksifloksasin (0,5mg/0,1ml) ile üçüncü grup moksifloksasin (0,1mg/0,1ml) ile işleme sokuldu. Son grup kontrol grubu olarak değerlendirildi. Bütün lensler ayrı ayrı içinde infektif dozda ( $10^8$ ) bakteri bulunan 5 ml. lik triptik soy broth tüplerine konuldu (Şekil 3) . Bu işlem intraoküler lenslerin başka bir patojen ile kontamine olmasını engellemek amacıyla steril şartlarda yapıldı. Her bir tüpün üzerine içindeki lensin hangi grupta olduğu yazıldı. İntraoküler lensler 1 saat  $37^0C$  etüvde inkübasyona bırakıldılar. Daha önceden yapılan çalışmalarda adhezyon gösteren bakterilerin intraoküler lenslere en yüksek değerde yapışmasının , lenslerin bakteriyel süspansiyon ile bir saatlik inkübasyonu sonrasında meydana geldiği bildirilmiştir <sup>108</sup>.

Şekil 3: Sıvı besiyeri içinde intraoküler lensler



### 4.2. Ayrıştırma fazı

Tüplerin içindeki triptik soy broth boşaltıldı. Lenslerin etraflarındaki ve tüpteki yapışık olmayan bakterileri ayırmak için lensler beşer kez 2ml tamponlu eriyikler (PBS) ile yıkandılar. Ardından birinci gruptaki lensler 2ml sefuroksim (1mg/0,1ml) ,

ikinci gruptaki lensler 2ml moksifloksasin (0,5mg/0,1ml) , üçüncü gruptaki lensler 2ml moksifloksasin (0,1mg/0,1ml) içinde 15'er dakika oda ısısında bekletildi. Bu sırada kontrol grubu da 2ml tamponlu eriyik içinde 15 dakika oda ısısında bekletildi.

Daha sonra lensler antibiyotik bulunan tüplerin içinden alınarak tekrar 1 ml steril triptik soy broth içeren steril tüplere konuldu. Tüplere öncelikle 3 dakika sonikasyon yöntemi uygulanarak lenslere yapışmış olan ve antibiyotiklerin ayıramadığı bakterilerin serbest şekilde besiyerine geçmesi sağlandı (Şekil 4) .

**Şekil 4: Sonikasyon işlemi**



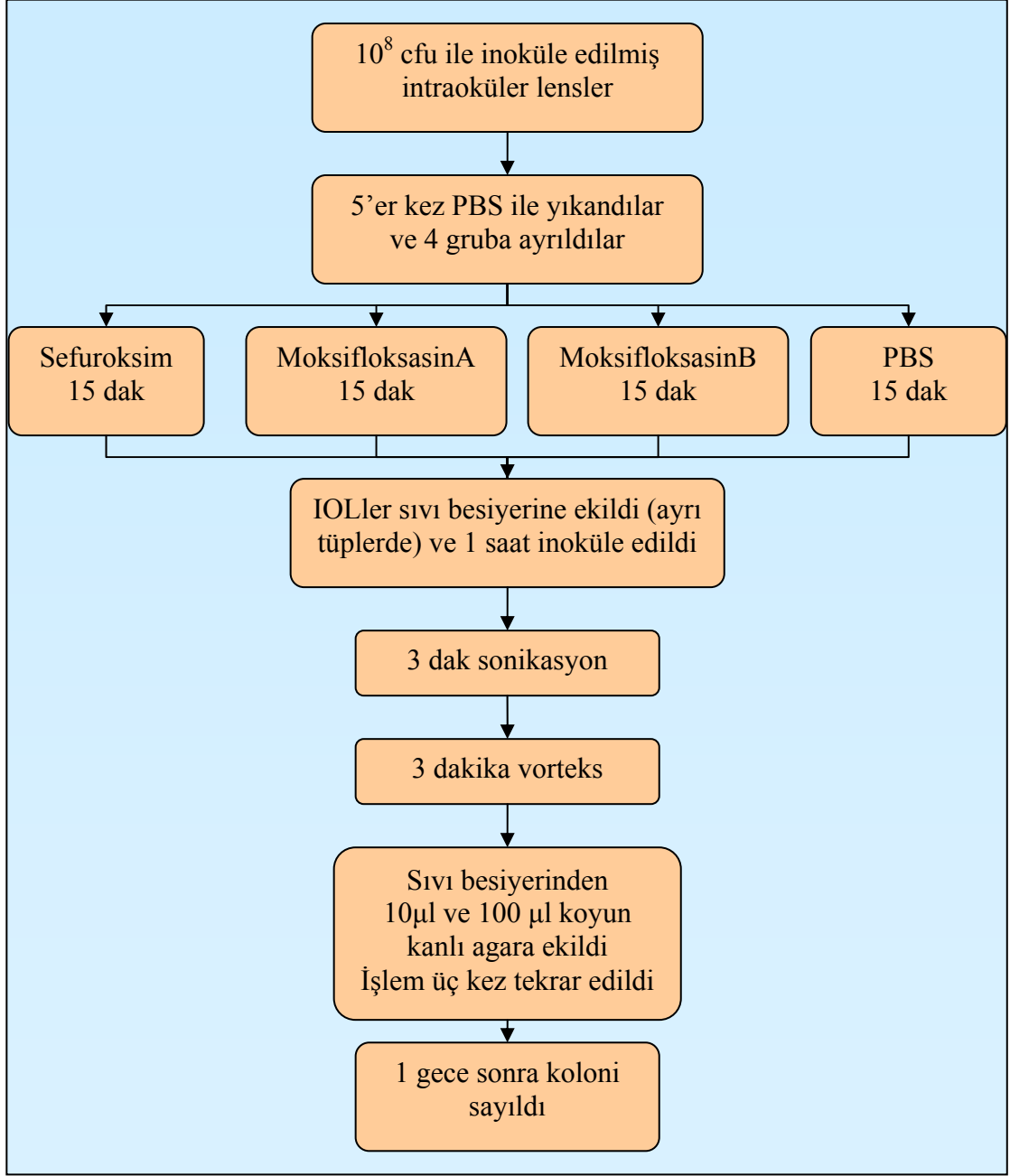
Ardından herbir lens üçer dakika vortekslenerek daha etkili bir ayrıştırma işlemi yapıldı (Şekil 5) . Böylece intraoküler lensler üzerine adhezyon yapmış bakteri kolonisi kalmaması sağlandı .

**Şekil 5: Vorteks işlemi**





Şekil 6: Çalışmanın yöntemi



#### 4.3. Bakteri koloni sayımı

Tüplerden alınan 10µl ve 100 µl triptik soy broth ayrı ayrı koyun kanlı agar bulunan petri kutularına ekildi ve bu işlem üç kez tekrarlandı. Kontrol grubunda 100 µl lik örnekler sayılabilir sıklıkta koloni üremesi sağlayabilmek için 10 kez dilüe edildi. Kutular bir gece 37°'de bekletilerek ertesi gün koloni sayımı yapıldı. (Şekil 7)

**Şekil 7: Kolonizasyon örnekleri**

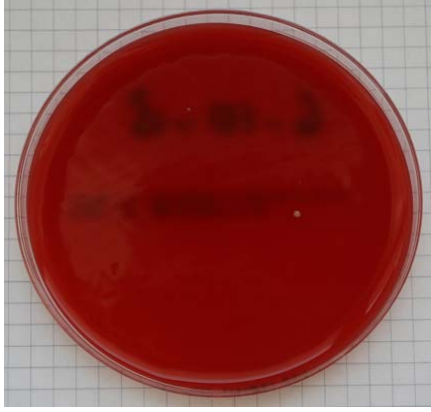
**Sefuroksim(1mg/0,1ml)**



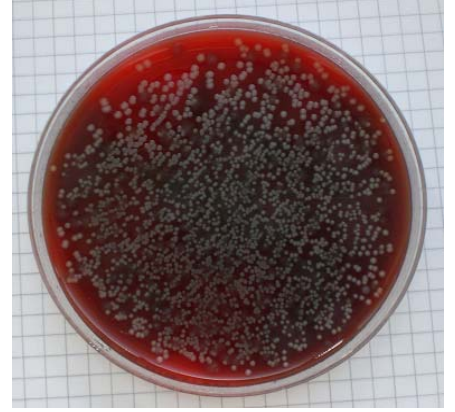
**Moksifloksasin(0,1mg/0,1ml)**



**Moksifloksasin(0,5mg/0,1ml)**



**Kontrol**



### **5.İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analiz SPSS 13,0 programı kullanılarak yapıldı. Koloni sayısına göre gruplar arası anlamlı farkların olup olmadığının sınanması için tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farklılıkların hangi gruplardan kaynaklandığının belirlenmesine yönelik olarak Tukey HSD Testi'nden yararlanıldı. Moksifloksasin grupları arasında anlamlı fark olup olmadığı Independent T Test'i ile değerlendirildi.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma sonucunda her grupta intaoküler lenslere adhezyon yapan koloni sayısı tablo 2 de gösterilmiştir .

**Tablo2: İntraoküler lenslere bakteriyel adhezyon miktarı**

CFU/ml x1000								
	IOL	10µl A	10µl B	10µl C	100µl A	100µl B	100µl C	Ortalama
<b>Grup 1</b>	1	22	37,6	22,00	22,1	36,4	22,3	27,06
	2	32	23,2	33,2	31,3	24,3	34,1	29,68
	3	13,2	14	8	14,1	14,3	9	12,1
	4	39,2	24,8	38,4	38,4	25,2	39,3	34,21
	5	11,2	32,8	24,4	12,1	33,4	25,1	23,16
	6	25,6	29,6	31,6	26,4	28,8	32	29
	7	34,4	38,4	39,2	35,2	36,8	37,2	36,86
	8	30,4	39,6	38,4	37,6	36,8	35,2	36,33
	9	39,6	31,2	24,8	30,4	29,6	31,2	31,13
	10	39,2	40,4	42,4	35,6	36,8	39,6	39
<b>Grup 2</b>	1	0	0,2	0,3	0	0,2	0,3	0,16
	2	0	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0,06
	3	0	0	0,1	0	0	0,1	0,03
	4	0	0	0,1	0	0	0,1	0,03
	5	0	0,1	0	0	0,1	0	0,03
	6	0,2	0	0	0,1	0,1	0	0,06
	7	0,7	0,3	0,1	0,4	0,3	0,1	0,31
	8	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,13
	9	1,5	1,5	1	1,2	1,3	1,1	1,26
	10	0,1	0,5	0,2	0,2	0,3	0,2	0,25
<b>Grup 3</b>	1	0,1	0,4	0,4	0,1	0,4	0,4	0,3
	2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,3	0,4	0,26
	3	0,6	0,4	0,6	0,6	0,4	0,5	0,51
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0,3	0,1	0,1	0,3	0,1	0,2	0,18
	6	0,7	0,2	0,5	0,4	0,2	0,4	0,4
	7	1,9	1,4	1,3	1,6	1,5	1,4	1,51
	8	0,1	0,7	0,4	0,2	0,5	0,4	0,38
	9	0,3	0,4	0,3	0,2	0,2	0,3	0,283
	10	0,2	0,5	0,3	0,3	0,3	0,4	0,33
<b>Kontrol</b>	1	1350	1260	1230	1380	1350	1410	1330
	2	1410	1440	1470	1410	1350	1500	1430
	3	1500	1440	1470	1470	1500	1410	1465
	4	1350	1440	1470	1410	1350	1500	1420
	5	1470	1320	1350	1350	1470	1410	1395
	6	1200	1350	1350	1410	1500	1350	1360
	7	1350	1350	1410	1410	1350	1350	1370
	8	1410	1350	1410	1500	1410	1410	1415
	9	1350	1410	1500	1410	1350	1110	1355
	10	1410	1410	1500	1350	1470	1500	1440

Grup1:sefuroksim 1mg/0,1ml

Grup3: moksifloksasin 0,1mg/0,1ml

Grup2:moksifloksasin 0,5mg/0,1ml

İOL:intraoküler lens

Kontrol grubundaki intraoküler lenslerde ortalama koloni oluşturan birim sayısı  $1398 \times 10^3$  olarak bulundu. Bakteri ile inokülasyon sonrası antibiyotik ile yıkanan lenslerdeki bakteri adhezyonunda belirgin azalma olduğu görüldü. Sefuroksim uygulanan intraoküler lenslerde ortalama koloni oluşturan birim sayısı  $29,86 \times 10^3$  olarak bulundu. 0,5mg/0,1ml moksifloksasin uygulanan intraoküler lenslerde ortalama koloni oluşturan birim sayısı  $0,23 \times 10^3$  olarak bulundu. 0,1mg/0,1ml moksifloksasin uygulanan intraoküler lenslerde ortalama koloni oluşturan birim sayısı  $0,41 \times 10^3$  olarak bulundu. Koloni sayısına göre gruplar tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,000$ ). (Tablo 3)

**Tablo3: Tüm gruplarda intraoküler lensler üzerindeki Ortalama koloni oluşturan birim sayısı ( $\times 10^3$ )**

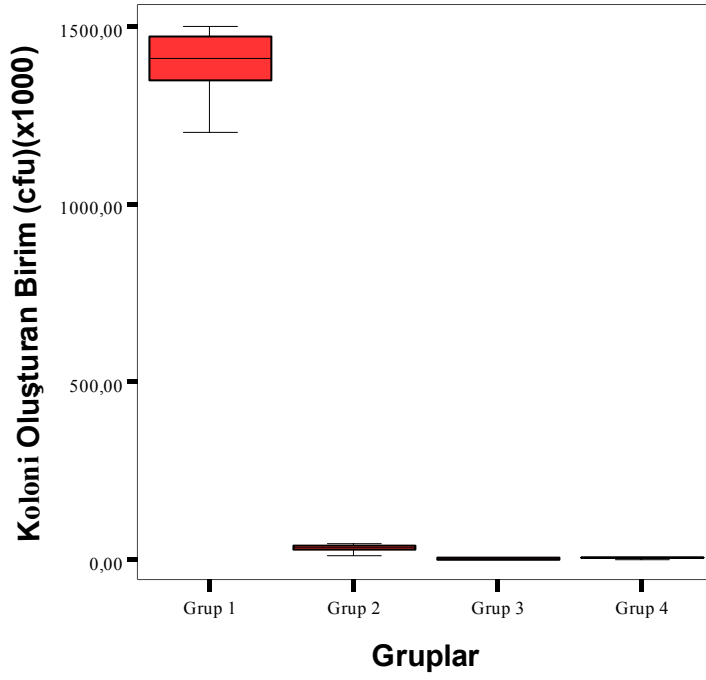
<u>Grup</u>	<u>Ortalama <math>\pm</math> SE</u>
Sefuroksim	$29,86 \pm 1,16$
Moksifloksasin A	$0,23 \pm 0,04$
Moksifloksasin B	$0,41 \pm 0,05$
Kontrol	$1398 \pm 10,01$
P değeri	0,000

**Moksifloksasin A:** moksifloksasin 0,5mg/0,1ml

**Moksifloksasin B:** moksifloksasin 0,1mg/0,1ml

Gruplar arası farklılıkların hangi gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için Tukey HSD Testi'nden yararlanıldı. Kontrol grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında kontrol grubundaki ortalama koloni oluşturan birim sayısının, diğer tüm gruplardan anlamlı derecede fazla olduğu görüldü ( $p=0,000$ ) . Sefuroksim grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında sefuroksim grubundaki ortalama koloni oluşturan birim sayısının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış, moksifloksasin grubuna göre anlamlı derecede fazla olduğu görüldü ( $p=0,000$ ) . (Şekil 8)

Şekil 8: Kontrol, sefüroksim ve moksifloksasin gruplarının karşılaştırılması

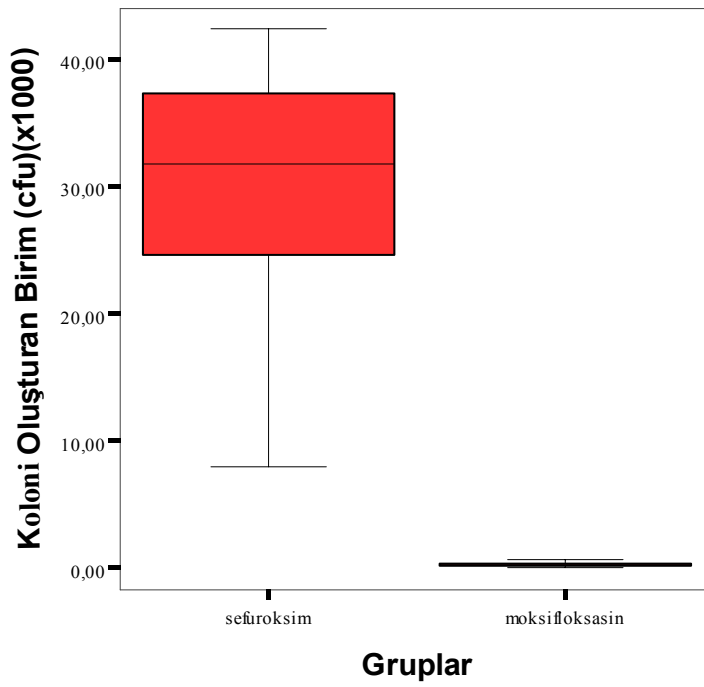


Grup1: Kontrol

Grup3: Moksifloksasin 0,1mg/0,1ml

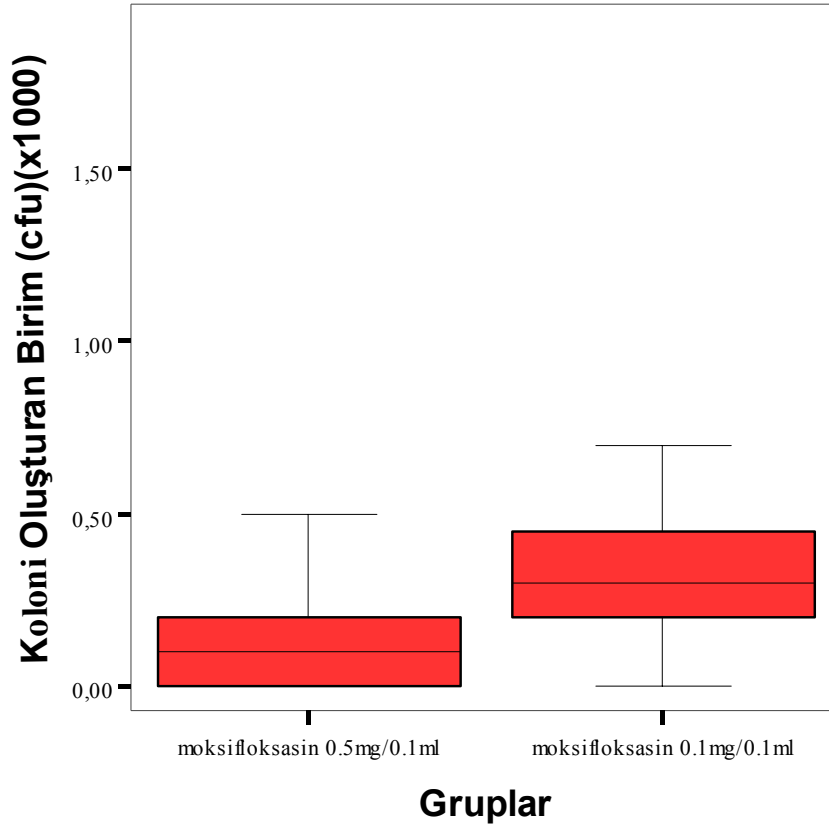
Grup2: Sefüroksim

Grup4: Moksifloksasin 0,5mg/0,1ml



Moksifloksasin grupları arasında anlamlı fark olup olmadığı İndependent T Test'i ile değerlendirildiğinde, moksifloksasin 0,5mg/0,1ml grubundaki ortalama koloni oluşturan birim sayısının moksifloksasin 0,1mg/ml grubuna göre anlamlı derecede azalmış olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). (Şekil9)

Şekil 9: Moksifloksasin gruplarının karşılaştırılması



## TARTIŞMA

Çalışmamızda, *S. epidermidis*'in intraoküler lenslerin yüzeyinde meydana getirdiği bakteriyel adhezyona karşı sefuroksim ve dördüncü kuşak kinolon olan moksifloksasinin etkinliğini in vitro koşullarda karşılaştırdık.

Bakteriyel adhezyon bakterilerin virulansını arttıran en önemli faktörlerden birisidir .Garcia-Saenz ve ark. nın çalışmasında *Staphylococcus epidermidis*'in kontakt lenslere adhezyonu incelenmiştir. Çalışmada slime pozitif ve slime negatif suşlar kullanılmış ve kontakt lensler üzerine olan adhezyonları karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak da her iki bakteri suşunun da bakteriyel adhezyona neden olabildiği ancak slime pozitif olanların daha yüksek düzeylerde adhezyon yapabildiği gösterilmiştir<sup>109</sup>. Kontakt lensler ile yapılan başka bir çalışmada da hidrofilik, hidrofobik ve hidrojel kontakt lensler birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada kendi aralarında farklı hücre yüzeyi hidrofobisitelere sahip bakteriler kullanılmıştır. Araştırmacılar çalışmanın sonunda hücre yüzeyi hidrofobitesi en yüksek olan *Pseudomonas aeruginosa*'nın kontakt lensler üzerine adhezyonun daha fazla olduğunu ve kontakt lensin hidrofobik olmasının da bu reaksiyona katkıda bulunduğunu göstermişlerdir<sup>110</sup>.

Bakteriler sadece göz içerisine uygulanan polimer yüzeylere değil, aynı zamanda oküler cerrahide kullanılan donör materyallere de adhezyon gösterirler. John ve arkadaşlarının *Staphylococcus epidermidis*'in işlenmiş duramater, işlenmiş perikard, işlenmeden salin solüsyon içinde bekletilmiş perikard ve insan sklerasına adhezyonunu inceledikleri çalışmada, bütün bu dokulara bakteri adhezyonunun gerçekleştiği tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca işlenmemiş perikarda ve insan sklerasına adhezyonun istatistiksel olarak belirgin şekilde daha az olduğu da gözlenmiştir. Ancak bunun nedeni anlayılamamıştır<sup>111</sup>. Bir başka çalışmalarında da John ve ark. insan amniyon membranı ve insan, tavşan ve kedi konjunktivalarına bakteri adhezyonunu göstermişlerdir. Bu çalışmada bütün dokulara adhezyon gözlenmekteyken, insan amniyon membranına olan adhezyonun istatistiksel olarak belirgin şekilde fazla olduğuna dikkat çekilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar cerrahi sırasında amniyon membranı kullanılması planlanmakta ise kontaminasyona dikkat edilmesi gerektiğini söylemişlerdir<sup>112</sup>.

İntraoküler lenslere bakteriyel adhezyonun endoftalmi patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Griffiths ve ark. nın yaptığı çalışmada *Staphylococcus epidermidis*'in intraoküler lensler üzerine adhezyon yaparak koloni oluşturduğunu gösterilmişlerdir. Bu koloniler daha çok lenslerin düzgün olmayan yüzeylerine yapışma eğilimi göstermektedirler. Araştırmacılar intraoküler lensleri ayrıca gentamisine de yıkanmışlar, ancak gentamisinin adhezyona uğramış kolonileri etkili bir şekilde yerinden ayırmadığını saptamışlardır<sup>113</sup>.

Çalışmalar farklı lens materyallerine bakteriyel adhezyonunda önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. Schauersberger ve ark. dört değişik tip PMMA ve beş değişik tip katlanabilir özellikte hidrofilik akrilik, hidrofobik silikon, hidrofobik akrilik intraoküler lensler üzerindeki bakteriyel adhezyonu karşılaştırmış, sonuç olarak PMMA ve hidrofobik akrilik lenslerde bakteri adhezyonunun diğer lenslerden daha fazla olduğu göstermişlerdir. Hidrofilik lenslerde ise bakteri adhezyonunun oldukça az olduğunu göstermişlerdir<sup>114</sup>.

Araştırmacılar farklı materyaller kullanarak bakteriyel adhezyonu ve buna bağlı olarak katarakt cerrahisi sonrası endoftalmi insidansını azaltabilmek için pek çok çalışma yapmışlardır. Garcia-Saenz ve arkadaşları çeşitli şekillerde modifiye edilmiş PMMA lensler (polyprolen haptikli, yüzeyi heparin ile veya florin ile kaplı) ve silikon, hidrojel, akrilik lensler üzerine yine *Staphylococcus epidermidis*'in adhezyonunu incelemişler ve yine silikon lenslerde diğer lenslere göre daha fazla adhezyon olduğunu göstermişlerdir. Bunu silikon lenslerin PMMA lenslere oranla daha hidrofobik ve daha yapışkan olmasına bağlamışlardır. Araştırmacılar aynı zamanda yüzeyi çeşitli maddelerle modifiye edilmiş PMMA lenslere adhezyonun azaldığını göstermişlerdir. İntraoküler lensin heparin ile kaplanması yüksek seviyede hidrate olmuş bir yüzey sağlayarak *S.epidermidis*'in yapısal yağ asitlerini modifiye etmekte ve bakteriyel adhezyonunu azaltmaktadır. Ancak yine de slime pozitif suşların adhezyonunu tam olarak önleyememektedir. Araştırmacılar florin ile modifiye edilmiş lenslerin daha başarılı bir adhezyon inhibisyonu oluşturduğunu göstermişlerdir<sup>9</sup>.

Kienast ve arkadaşları dynasilan (fluoroalkylsilan) ile yüzeyi modifiye edilmiş ve modifiye edilmemiş PMMA, silikon ve hidrojel lenslere *Staphylococcus epidermidis* ve *Propionibacterium acnes*'in adhezyonuna etkisini karşılaştırmışlar,



dynasılan ile yüzeyi modifiye edilmiş intraoküler lenslere bakteriyel adhezyonun anlamlı derecede azalmış olduğunu göstermişlerdir<sup>115</sup>.

Okajima ve ark. *Staphylococcus epidermidis*'in farklı intraoküler lens materyalleri (PMMA, akrilik, silikon) üzerindeki biofilm oluşturma özelliklerini karşılaştırmışlar, *S. epidermidis*'in akrilik lensler üzerinde diğer lens materyallerinden çok daha fazla biofilm oluşturduğunu göstermişlerdir<sup>116</sup>.

Bakterilerin yüzeyler üzerine adhezyonu oldukça kompleks mekanizmalardan meydana gelmektedir. Bakterilerin yüzeyleri hidrofobik ve hidrofilik bölgelerden oluşmaktadır. Ayrıca hücre yüzeylerinde hem pozitif yüklü, hem de negatif yüklü kümeler mevcuttur. İlk yapışma aşaması üç temel fizyokimyasal güç arasındaki denge ile oluşturulmaktadır. Bunlar van der Waals bağları, elektrostatik bağlar ve asit-baz dengesidir. Akrilik ve PMMA lenslerin adhezyonu kolaylaştıran hidrofobisitelerinin yanı sıra, bazı serbest karboksil grupları içererek negatif yüklü olmalarının da bakteri adhezyonunu arttırdığı düşünülmektedir<sup>110</sup>.

Pinna ve ark. da Acrysof ve PMMA intraoküler lenslere *Staphylococcus epidermidis* suşunun adhezyonunu incelemişlerdir. Bu çalışma iki ayrı grupta yapılmıştır. Birinci gruptaki lenslerin tümü bakteri süspansiyonu ile 3 dakika inkübe edilmiş, bu süre intraoperatif intraoküler lens implantasyonun ortalama süresi olarak hesaplanmıştır. Bu grupta Acrysof lensler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farkla daha fazla bakteriyel adhezyon gerçekleşmiştir. Bu nedenle operasyon esnasında Acrysof lenslerin daha fazla oranda endoftalmiye neden olabileceğini ileri sürülmüştür. İkinci grupta lensler de 30 ve 90 dakika inkübe edilerek bakteriler tarafından adhezyonları değerlendirilmiştir. Bu grupta ise Acrysof lensler başlangıçta daha fazla adhezyon göstermesine rağmen, uzayan inokülasyon sürelerinde PMMA lenslere oranla daha az bakteri adhezyonuna neden olmuşlardır. Araştırmacılar bu sonucu Acrysof materyalinin bakteriye karşı potansiyel olarak toksik özellik göstermesine ve zamanla bakteri replikasyonunu azaltmasına bağlamışlardır<sup>117</sup>.

Bailif ve ark. *S.epidermidis*'in PMMA, silikon, hidrofilik akrilik ve hidrofobik akrilik lensler üzerindeki bakteriyel adhezyonunu ve biofilm formasyonu karşılaştırmışlar. 12'nci, 16'nci, 24'üncü, 40'ıncı, 48'inci,60'ıncı ve 72'nci saatlerde örnekler alarak bakteriyel adhezyonu ve biofilm oluşumu kinetik olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak bakteriyel biofilm oluşumunun üç fazda ( latent,

dinamik ve lineer ) gerçekleştiğini saptamışlar ve bakteriyel adhezyonun hidrofilik akrilik, PMMA, hidrofobik akrilik ve silikon materyal sırasıyla arttığını saptamışlardır<sup>118</sup>.

Tüm bu çalışmalar ışığında çalışmamızda sefuroksim ve moksifloksasinin bakteriyel adhezyona etkinliğini karşılaştırmak için klinikte yaygın olarak kullanılan ve *S. epidermidis*'e yüksek oranda adhezyon gösteren katlanabilir hidrofobik akrilik Acrysof intraoküler lensleri kullandık.

Katarakt cerrahisi dünya üzerinde en sık uygulanan cerrahidir. Endoftalmi ise katarakt cerrahisinin oldukça ciddi bir komplikasyonudur. Kültür pozitif olguların büyük çoğunluğunda bakteriyel kolonizasyonun kapak kenarındaki ve konjunktivadaki bakterilerin cerrahi sırasında göz içine girmesiyle oluştuğu düşünülmektedir<sup>3,4</sup>.Endoftalmi hastalarının aköz ve vitreus örneklerinden izole edilen organizmalar üzerinde yapılan DNA çalışmaları bu organizmaların %82'sinin hastanın kendi göz kapağı, konjunktiva ve burun florasından kaynaklandığını göstermiştir<sup>5</sup>.

Postoperatif endoftalmilerin %70'inden fazlasına *S. epidermidis* ve diğer koagülaz negatif stafilokoklar,%24'üne diğer gram pozitif bakteriler ve %6'sına gram negatif bakteriler sebep olmaktadır<sup>3,4,6,7</sup>. Bu bakterilerin bazı suşları adhezyonu arttıran ve birikerek mikrokolonilerin oluşmasına yardımcı olan slime meydana getirebilmektedirler<sup>21</sup>. Bu sebeplerden dolayı biz de çalışmamızda etken patojen olarak slime pozitif *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35983'ü seçtik.

İntraoküler lenslere bakteriyel adhezyonun katarakt cerrahisinin lens implantasyon fazında gerçekleştiği aşikardır. İntraoküler lenslere adhezyon yapan ve biofilm oluşturan bakterilerin daha güçlü virülansları olduğu gösterilmiştir<sup>13</sup>.Bu problemi ortadan kaldırmak için pek çok çalışma yapılmış, antibiyotiklerin bakteriyel adhezyon üzerine etkinliği araştırılmıştır. Furnery ve ark. gentamisin ve tobramisine dirençli suşlar üzere etkili olduğu gösterilen netilmisin subinhibitör konsantrasyonlarının bakterilerin hidrofobisiteleri ve konjunktiva hücrelerine adhezyonları üzerine etkisini araştırmışlardır. Bakteri olarak *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* değerlendirilmiştir. Netilmisin *Pseudomonas spp* dışındaki diğer bakteriler üzerine etkilidir. Ancak çalışmada *Pseudomonas spp*'in hidrofobisitesini

azaltırken diğer bakteriler üzerine böyle bir etki göstermemiştir. Hatta bir miktar arttırdığı bile söylenebilmektedir. Bakteriyel adhezyon değerlendirildiğinde ise, *Pseudomonas spp*'ın konjunktiva hücreleri üzerine adhezyonunu belirgin olarak azaltırken, stafilokok suşlarının adhezyonunda çok belirgin olmayan minimal bir azalmaya yol açmıştır<sup>119</sup>.

İntraoküler lenslere veya konak epitel hücrelerine bakteriyel adhezyonun başlamasında adhezyonun ilk basamağında etkili olan güçler non spesifik van der Waal's bağları, hidrofobik etkileşimler ve polaritedir<sup>14</sup>. Antibiyotiklerin hidrofobisiteyi azaltmaları, bakteri hücre yüzeyinde dış membran proteini, lipoproteinler, fosfolipidler, lipopolisakkaridler ve fimbria gibi yapıları etkilemelerine bağlı olabilir, ancak bu durum antibiyotiğin etki mekanizması ile ilişkili değildir<sup>119</sup>. Daha önce yapılan çalışmalarda da yine netilmisinin streptokokların hidrofobisitesini bir miktar arttırdığı gösterilmiştir<sup>120</sup>. Bu sonuç bir çalışmada bazı streptokokların glikan bağlayıcı lektin aktivitesinde azalma meydana gelmesiyle açıklanırken<sup>121</sup>, bir başka çalışmada lipoteikoik asitlerin sentezlenmeye devam etmelerine bağlanmıştır<sup>122</sup>. Ama antibiyotiklerin adhezyona etkisi sadece bu şekilde açıklanamamaktadır. Literatürde çeşitli aminoglikozidlerle yapılan bazı çalışmalar bakterilerin adhezyonunu arttırdığını bildirirken, bazıları da azalttığını ileri sürmektedirler<sup>123,124</sup>.

Shimizu ve arkadaşları hidrojel lensler üzerindeki bakteriyel biofilm oluşumunu PMMA ve akrilik lens materyelleriyle karşılaştırmışlar, bunun yanında antibiyotiklerin hidrojel lensler üzerindeki biofilm oluşumu üzerine etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bakteriyel ajan olarak *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 ve ATCC 35984 (biofilm pozitif) ve *Enterococcus faecalis* (KOS1, endoftalmi hastasından izole edilen.) kullanılmış, biofilm formasyonu ve bakteriyel kolonizasyon değerlendirilmiştir. Levofloksasin ve gatifloksasin uygulanmış intraoküler lenslerde de bakteriyel kolonizasyon değerlendirilmiş, ardından antibiyotik uygulanan ve uygulanmayan intraoküler lensler tavşan gözlerine implante edilmiş ve bakteriyel kolonizasyon değerlendirilmiştir. 48 ve 72 saatlik inkübasyondan sonra hidrojel lenslerde daha az biofilm oluşumu gözlenmiş ve en az bakteri popülasyonun *S. epidermidis* ATCC 12228 uygulanan hidrojel lensler üzerinde olduğu görülmüştür. İn vivo tavşan modelleri cerrahiden 72 saat sonra

incelendiğinde antibiotik uygulanan İOL grubunda uygulanmayanlara göre anlamlı derecede daha az bakteri kolonizasyonu olduğu görülmüştür. Gatifloksasin uygulanan grupta 72 saat sonunda bakteri kolonizasyonu gelişmediği görülmüştür, ancak levofloksasin uygulanan grupta *S. epidermidis* ATCC 35984'ün 48 saat sonra tekrar kolonize olmaya başladığı görülmüştür<sup>125</sup>.

Drago ve arkadaşları da tobramisin ve kloramfenikolün intraoküler lenslere bakteri adhezyonu üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, *Staphylococcus epidermidis*'in yanısıra *S. aureus*, *E. Faecalis*, *A, B ve G grubu streptokoklar*, *Klebsiella*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve hem siprofloksasine dirençli hem de duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* suşları kullanılmıştır. Araştırmacılar, Furnery'nin aksine bir aminoglikozid olan tobramisin bakteriyel introküler lensler üzerine bakteri kolonizasyonunu etkili bir şekilde azalttığını bildirmektedir. Yine çalışmaya göre gram pozitif bakterilere daha etkili bir antibiyotik olan kloramfenikolün adhezyonu inhibe edici etkisinin daha başarılı olduğu ileri sürülmektedir<sup>39</sup>.

Kadry ve arkadaşları da vankomisin mukoid *Staphylococcus epidermidis* suşlarının adhezif etkisini engellemesini başka antibiyotikler ile karşılaştırmışlardır. Adhezyonun engellenmesinin bakteri üremesini inhibe etmek yerine, bakterinin hücre yüzeyinin hidrofobitesini azaltarak sağlayabileceklerini düşünerek antibiyotiklerin MIC konsantrasyonlarının altında değerler kullanmışlardır. Çalışmaya göre bu antibiyotiklerden siprofloksasin ve klindamisin vankomisine göre çok belirgin şekilde bakteri adhezyonuna engel olmaktadır. Bu iki antibiyotiği seftazidim takip etmektedir. Vankomisin de bakteri adhezyonuna engel olabilmesine rağmen etkisi diğer antibiyotiklere göre daha azdır<sup>126</sup>.

Kodjikian ve ark. vankomisin *S. epidermidis*'e karşı anti adeziv ve bakterisidal etkinliğini değerlendirmek ve perioperatif profilaksiye uygunluğunu değerlendirmek için yeni tasarlanmış vankomisin salınım prototipini kullanmışlardır. Vankomisin dozu 20mg/ml olarak kullanılmış, 100 dakikada 230mg vankomisin salınım prototipi hazırlanmış ve bakteri süspansiyonuna uygulanmıştır. Ardından intraoküler lensler bakteriyel süspansiyonda inkübe edilmiş ve antibiyotik uygulanan ve uygulanmayan süspansiyonlarda koloni sayımı yapılmıştır. Sonuç olarak vankomisin antiadeziv etkisinin inkübasyondan 1 saat sonra bakterisidal etkinliğinin inkübasyondan 6 saat

sonra ortaya çıktığını göstermişlerdir. Vankomisin irrigasyon solüsyonunda olarak kullanıldığında bakterisidal etkinliğini oluşturacak kadar uzun süre ön kamarada kalmamaktadır. Araştırmacılar bu yeni salınım sistemiyle vankomisin ön kamaradaki kısa yarılanma süresinin üstesinden gelinebileceğini öne sürmüşlerdir<sup>127</sup>.

Ball ve ark. katarakt operasyonu esnasında vankomisin ve gentamisin uygulanan hastaların makula kalınlıklarını OCT (optical coherence tomography) ile postoperative birinci günden 5.haftaya kadar takip etmişler, antibiyotik uygulanan hastaların %38 inde anlamlı makula kalınlığı artışı saptamışlar, bu hastaların %31 inde 15µm ve üzeri makula kalınlık artışı saptanmış ve hastalarda kontrast sensitivitede anlamlı azalma saptanmıştır<sup>128</sup>.

Sefuroksim oftalmolojide çok uzun zamandır kullanılmakta olan bir antibiyotiktir. Katarakt operasyonlarının profilaksisinde ve bakteriyel keratitlerin tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır.

Montan ve arkadaşları 5 yıl (1996–2000 arası) boyunca katarakt operasyonu yapılan 32 180 hastaya profilaktik olarak intrakamaral 1mg/0,1ml sefuroksim uygulamışlardır. Bunun dışında kullanıldığı bildirilen tek profilaksi yöntemi, preoperatif olarak konjunktivanın %0.05 lik klorheksidin ile 5 dakika yıkanmasıdır. Çalışma dönemi boyunca hiçbir hastaya preoperatif veya postoperatif antibiyotik uygulanmamıştır. Çalışma sonunda da sadece 20 (%0.06) hastada endoftalmi tespit edilmiştir. Buldukları değeri 1990–1995 yılları arasında kliniklerinde tespit ettikleri 89 endoftalmi olgusu ile karşılaştıklarında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde etmişlerdir. Bu profilaksi yönteminin tek açık yanı sefuroksimin *Staphylococcus aureus* suşlarını kapsamamasıdır<sup>41</sup>.

Montan ve arkadaşlarının intrakamaral sefuroksim ile ilgili yaptıkları ikinci çalışmada bu yöntemin güvenli olup olmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmada katarakt operasyonu sırasında intrakamaral sefuroksim uygulanan 45 hasta ile 45 kontrol post-op ön operatif olarak ön kamara inflamasyonu, endotel hücre hasarı gibi çeşitli faktörler açısından karşılaştırılmıştır.

Sefuroksim intraoküler bir ilaç olarak tanımlanmadığından güvenilirliği incelendiğinde akla ilk gelen soru göz ile uygun pH ve Osmolariteye sahip olup olmadığıdır. Araştırmacılar bu çalışmada sefuroksim injeksiyonun 7.42 pH ve 311 mOsm/kg meydana getirdiğini göstermişlerdir (Normal değerleri pH: 6.5–8.5,

Osmolarite: 200–400 mOsm/kg). Korneal endotel üzerine etkisi incelendiğinde herhangi bir endotel hücre hasarı saptanmamıştır. Ön kamara reaksiyonu kan aköz bariyerinin irritasyonunu gösteren bir bulgu olarak değerlendirilmiş ve sefuroksim injeksiyonu ile kan aköz bariyerinin de zarar görmediği sonucuna varılmıştır. Kan aköz bariyerinin bozulması ile postoperatif kistoid maküler ödem arasında bir bağlantı olduğu düşünüldüğünden sefuroksimin kistoid maküler ödeme yatkınlığı arttırmayacağı söylenebilir. Zaten araştırmacılar çalışmalarında hiçbir kistoid maküler ödem olgusuna rastlamamışlardır. Sonuçta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında görme keskinliği, ön kamara inflamasyonu ve endotel hücre kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir<sup>129</sup>.

Koul ve arkadaşlarının intravitreal uygulanan sefuroksimin retinal toksisitesini inceledikleri çalışmada, tavşanlara 1 mg intravitreal sefuroksim injekte edilmiş ve herhangi bir toksik etki saptanmamıştır<sup>130</sup>.

Özkan ve arkadaşları *S. epidermidis*'in intraoküler lensler üzerine adhezyonuna vankomisin, sefuroksim ve teikoplaninin etkinliğini in vitro olarak karşılaştırmışlardır. İntraoküler lens olarak PMMA ve Acrysof materyalleri karşılaştırmışlardır. Vankomisin 0,1mg/ml, sefuroksim 0,2mg/ml ve teikoplanin 0,1mg/ml kullanılmıştır. PMMA ve Acrysof lensler karşılaştırıldığında acrysof lenslerdeki koloni sayısının relatif olarak fazla olarak bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Antibiyotikler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında üç antibiyotiğin de bakterilerin intraoküler lensler üzerine adhezyonunu belirgin olarak azalttığını tespit etmişlerdir. Sefuroksimin bakteriyel adhezyon üzerine etkisi, teikoplanin ve vankomisinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuş , sefuroksimin bakteriyel adhezyon üzerinde etkili bir inhibisyon sağladığını göstermişlerdir<sup>131</sup>.

2006 yılında European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS) katarakt cerrahisi sırasında endoftalmi profilaksisi ile ilgili çok merkezli çalışmanın sonuçlarını yayınlamıştır.2003–2005 yılları arasında 13698 hasta çalışma kapsamına alınmış hastalar dört gruba ayrılmıştır. Grup A; intraoperatif ilaç verilmeyen hastalar, grup B; intrakamaral sefuroksim verilen hastalar, grupC; perioperatif topikal levofloksasin verilen hastalar ve grupD; hem intrakamaral sefuroksim hemde topikal levofloksasin alan hastalardan oluşturulmuştur. Tüm hastalar %5 povidon iodinle

preoperatif yıkanmış ve postoperatif topikal levofloksasin verilmiştir. Sefuroksim profilaksisi almayan grupta (6862 hastada 23 olgu,%0,33) sefuroksim profilaksisi alan gruptan(6836 hastada 5 olgu,%0,073) 4,59 kat daha fazla endoftalmi vakası gözlenmiştir. Bunun yanında preoperative levofloksasin kullanımının endoftalmi riskini azalttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak cerrahi esnasında intrakamaral sefuroksim enjeksiyonunun postoperatif endoftalmi riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir<sup>107</sup>.

Mamta ve ark. katarakt cerrahisi esnasında profilaktik sefuroksim uygulanan hastaların postoperatif dönemde makula kalınlıklarını OCT ile takip etmişler, beş hafatalık takip sonucunda sefuroksim ile kontrol grubu arasında anlamlı bir makula kalınlık artışı saptanmamıştır<sup>132</sup>.

Tüm bu çalışmalar intrakamaral sefuroksim uygulamasının etkin ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Literatürde sadece daha önceden penisilin alerjisi olduğu bilinen bir hastaya katarakt cerrahisi sonunda intrakamaral 1mg sefuroksim uygulamasından 5 dakika sonra anfilaktik reaksiyon geliştiği ve acil resüsitasyon ile hastanın normale döndürülebildiği bildirilmiştir<sup>133</sup>.

Çalışmamızda enfeksiyon profilaksisinde etkinliği kanıtlanmış olan sefuroksim ile dördüncü kuşak geniş spektrumlu fluorokinolon olan moksifloksasini karşılaştırdığımızda her iki antibiyotik de bakteriyel adhezyona karşı etkili olduğunu gördük. Ancak iki antibiyotik karşılaştırdığımızda bakteriyel adhezyon inhibisyonunda moksifloksinin çok daha etkili olduğu sonucuna vardık.

Moksifloksasin gram pozitif, gram negatif ve atipik mikroorganizmalarında kapsayan geniş bakteri spektrumuna karşı potent in vitro aktivite gösteren dördüncü kuşak fluorokinolondur. Çok düşük konsantrasyonlarda bakterisidal etki göstermektedir. Bakterisidal etkinliği vankomisin ve sefuroksim gibi zaman bağımlı değil doz bağımlıdır. Özellikle stafilokok ve streptokok türlerine karşı eski kuşak fluorokinolonlardan çok daha etkindir<sup>56-59</sup>

Çalışmalar topikal moksifloksasinin kornea dokusu ve ön kamarada yüksek konsantrasyonlara ulaştığını göstermiştir<sup>134</sup>. Bu sonuçlar moksifloksasinin bakteriyel keratit ve katarakt cerrahisinde endoftalmi profilaksisinde yeni ve etkili bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Smith ve ark. dördüncü kuşak fluorokinolonlar uygulanmış akrilik intraokular lenslerin antimikrobiyal aktivitelerini karşılaştırmışlar. İntraoküler lensler 1 dakika ve 60 dakika moksifloksasin (5mg/ml), gatifloksasin (3mg/ml) ve salin solüsyonunda bekletildikten sonra *S. aureus* üretilmiş besiyerlerine ekilmiş 24 saat sonra bakterilerin öldüğü alan hesaplanmıştır. Gatifloksasin 1 ve 60 dakikalık grupları arasında fark bulunmamış, ancak moksifloksasinin 1 dakikalık grup 60 dakikalık gruptan daha etkili bulunmuş. İki antibiyotik karşılaştırıldığında moksifloksasinin gatifloksasinden daha etkili olduğunu göstermişlerdir<sup>135</sup>. Mohan ve ark. tavşan gözlerinde moksifloksasinin intravitreal klirensini incelemişler ve 0,2mg/0,1ml intravitreal injeksiyondan sonra 12 saat boyunca teröpatik seviyede kalabildiğini göstermişlerdir<sup>136</sup>. Hua ve ark. ise hayvan modellerinde intravitreal moksifloksasinin güvenilirliğini araştırmışlar, sıçan gözlerinde 0,1mg/0,1ml ve tavşan gözlerinde 0,15 mg/0,1 ml intravitreal konsantrasyonlarda moksifloksasinin retinal toksisiteye yol açmadığını göstermişlerdir<sup>137</sup>. Kernt ve ark. ise insan hücre kültürü modelinde intravitreal moksifloksasinin güvenilirliğini araştırmışlar, retina pigment epiteli hücreleri ve optik sinir başı astrosit hücreleri üzerinde 0,15mg/ml'ye kadar moksifloksasinin toksik olmadığını göstermişlerdir<sup>138</sup>. Bu çalışmalar ışığında ileride yapılacak klinik çalışmalarla intravitreal moksifloksasin endoftalmi tedavisinde kullanılabilir bir alternatif olabilir.

Son dönemde katarakt cerrahisi esnasında intakamaral moksifloksasin uygulamasının güvenilir olup olmadığını araştıran çalışmalar yayınlanmıştır. Masket ve arkadaşları 29 hastaya katarakt cerrahisi sonunda intrakamaral 50µl (0,5mg/0,1ml) moksifloksasin, 30 hastayada 50 µl BSS (balanced salt solution) uygulamışlardır. Postoperatif 1.hafta,1.ay ve 3.ayda görme keskinliği, endotel hücre sayısı, korneal pakimetre, ön kamaradaki hücre miktarı, intraoküler basınç, korneal ödem ve OCT ile makuler kalınlık ölçümleri yapılmıştır. Üç aylık takip sonunda intraoküler basınç ölçümü (moksifloksasin grubu ortalama GİB: 12,62mmHg, kontrol grubu ortalama GİB:14,22mmHg) dışındaki bütün parametrelerde moksifloksasin grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır<sup>139</sup>.

Güvenilirlik ile ilgili bir başka çalışmada Espiritu ve arkadaşları 65 göze karatakt cerrahisi sonunda 0,1ml (0,5mg/0,1ml) moksikloksasin uygulamışlar. Preoperatif ve postoperatif 1. aydaki ön kamara reaksiyonu, korneal endotel hücre



sayısı ve kornea kalınlıkları karşılaştırmışlar, preoperative dönemle karşılaştırıldığında bir ay sonunda ön kamara reaksiyonu, endotel hücre sayısı ve korneal kalınlık değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir<sup>140</sup>.

Arshinoff 2004 yılından itibaren 1500'ün üzerinde hastaya endoftalmi profilaksisi için intrakamaral moksifloksasin(0,1mg/0,1ml) uygulamış ve bugüne kadar hiçbir enfeksiyon veya yan etkiye rastlamamıştır<sup>141</sup>.

Arbisser yaptığı retrospektif çalışmada katarakt cerrahisi sonunda intrakamaral moksifloksasin (0,1mg/0,1 ml) uygulanan 31 gözün preoperatif ve postoperatif altıncı haftadaki OCT ile değerlendirilen makuler kalınlık ölçümleri arasında anlamlı fark saptamamıştır<sup>142</sup>.

Tüm bu çalışmalar intrakamaral moksifloksasin uygulamasının katarakt cerrahisi sonunda endoftalmi profilaksisinde güvenle kullanılabilir etkilili bir alternatif ajan olabileceğini göstermektedir.

Sefuroksimin endoftalmi profilaksisinde etkin ve güvenli bir ajan olduğu ve bakteriyel adhezyonun engellenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Moksifloksasin ise son yıllarda endoftalmi profilaksisindeki etkinliği araştırılmaya başlanan geniş spektrumlu dördüncü kuşak fluorokinolondur. Yaptığımız çalışmada, sefuroksim ile moksifloksasinin bakteriyel adhezyona etkisini karşılaştırdık ve moksifloksasinin bakteriyel adhezyonu belirgin şekilde daha fazla azalttığını gördük. Bakteriyel adhezyon endoftalmi riskini arttıran önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle moksifloksasinin sefuroksimden sadece daha geniş spektrumlu olması nedeniyle değil, bakteriyel adhezyonu daha fazla engellemesi nedeniyle de daha etkili bir endoftalmi profilaksisi yapabileceği sonucuna vardık. Ancak bu sonuçlar yeni in-vitro ve daha geniş kapsamlı, uzun süreli klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bakterilerin yüzeyler üzerine adhezyonu oldukça kompleks mekanizmalardan meydana gelmektedir. Bakterilerin yüzeylerinin hidrofobik ve hidrofilik bölgelerden oluşması, hücre yüzeylerinde hem pozitif yüklü, hem de negatif yüklü kümelerin bulunması, bunların yanında bakteriyel adhezin gibi spesifik faktörler de adhezyon mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Bakteriyel adhezyon patojenlerin virulansını arttırmaktadır. Bakteriyel adhezyon endoftalmi riskini arttıran önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle son zamanlarda birçok çalışma antibiyotikleri değerlendirerek, mikroorganizmaların çeşitli intraoküler lenslere adhezyonuna etkilerini incelemektedir.

Çalışmamızda sefuroksim ve moksifloksasinin slime pozitif *Streptococcus epidermidis*' in intraoküler lenslere adhezyonunu inceledik. Her iki antibiyotigin de bakteriyel adhezyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde azatlığı görüldü. Sefuroksimle karşılaştırıldığında moksifloksasinin bakteriyel adhezyon inhibisyonunda daha etkili olduğu görüldü. Moksifloksasin dozu arttırıldığında bu etkinliğin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü.

Moksifloksasin geniş spektrumlu olmasının yanında, bakteriyel adhezyonu etkin bir şekilde engellemesi nedeniyle de endoftalmi profilaksisinde etkili bir alternatif ajan olabileceği düşünöldü.

## ÖZET

Endoftalmi katarakt cerrahisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Bakteriyel adhezyon bakterilerin virulansını arttıran önemli bir mekanizmadır. Çalışmamızın amacı intraoküler lenslere *Staphylococcus epidermidis*'in adhezyonuna sefuroksim ve moksifloksasinin etkisinin incelenmesidir.

Çalışmamızda katlanabilir üç parçalı hidrofobik akrilik intraoküler lensler kullanıldı. İntraoküler lensler içlerinde  $10^8$  bakteri oluşturan birim bulunan *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 35983) solusyonu ile kontamine edildi. Antibiyotikli solusyonların içinde 15'er dakika bekletildikten sonra, intraoküler lensler steril sıvı besiyerine alındı. Sonra sonikasyon ve vorteks işlemleri uygulanarak antibiyotiklerin ayıramadığı bakterilerin tümünün sıvı besiyerine geçmesi sağlandı. Sıvı besiyerlerinden 10'ar ve 100'er µl alınarak koyun kanlı agar ekildi. Bu işlem üç kez tekrar edildi. 1 gece 37°'de inkübasyondan sonra koloni sayımı yapıldı.

Kontrol, sefuroksim, moksifloksasin 0,5mg/ml ve moksifloksasin 0,1mg/ml gruplarındaki ortalama koloni oluşturan birim sayısı sırasıyla  $1398 \pm 10.01$ ,  $29.86 \pm 1.16$ ,  $0.23 \pm 0.04$ ,  $0.41 \pm 0.05$  olarak bulundu. One-way ANOVA ve Tukey HSD testi ile gruplar değerlendirildiğinde gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.000$ ). Independent T testi ile moksifloksasin grupları değerlendirildiğinde iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızda sefuroksim ve moksifloksasinin bakterilerin intraoküler lensler üzerine adhezyonunu belirgin olarak azalttığını tespit ettik. Moksifloksasinin bakteriyel adhezyon üzerine etkisi sefuroksimden istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulundu. Bakteriyel adhezyon bakterilerin virulansını arttıran bir faktördür. Antibiyotikler, özellikle de moksifloksasin bakteri adhezyonu üzerinde etkili inhibisyon sağlayabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Bakteri adhezyonu, intraoküler lens, sefuroksim, moksifloksasin

## ABSTRACT

Endophthalmitis is one of the most serious complications of cataract surgery with intraocular lens implantation. Bacterial adherence is one of the important mechanisms, which enhances bacterial virulence. In our study we assessed the effect of cefuroxime and moxifloxacin on *Staphylococcus epidermidis* adherence to intraocular lenses.

We used foldable three piece hydrophobic acrylic intraocular lenses. The lenses were contaminated with *Staphylococcus epidermidis* ( ATCC 35983 ) solutions containing  $10^8$  colony- forming units. IOLs were inoculated into triptic soy broth after being held in antibiotic solutions for 15 minutes. After that sonication and vortex procedures were performed in order to remove all the remaining bacteria which couldn't be removed by antibiotics. 10  $\mu$ l and 100  $\mu$ l from each broth were taken and inoculated into sheep blood agar. These procedure was repeated three times. The colonies were counted overnight.

Overall the mean numbers of colony- forming units on the lenses that were held in control, cefuroxime, moxifloxacin 0,5mg/0,1ml and moxifloxacin 0,1mg/0,1ml solutions were  $1398 \pm 10.01$ ,  $29.86 \pm 1.16$ ,  $0.23 \pm 0.04$  ,  $0.41 \pm 0.05$ , respectively. The evaluation using One-way ANOVA and Tukey HSD tests revealed significant statistical difference between the groups ( $p=0.000$ ). The evaluation using Independent T test revealed significant statistical difference between the two moxifloxacin groups ( $p<0.05$ ).

Our results suggest that moxifloxacin and cefuroxime significantly inhibit bacterial adherence to intraocular lenses. The effect of moxifloxacin on adherence inhibition was significantly higher than cefuroxime. Bacterial adherence is an important factor on bacterial virulence. Antibiotics, especially moxifloxacin can successfully inhibit bacterial adherence.

**Keywords:** Bacterial adherence, intraocular lens, cefuroxime, moxifloxacin

## KAYNAKLAR

- 1- **Javitt JC, Vitale S, Canner JK, Street DA at al.** National outcomes of cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 1991; **109**: 1085– 1089
- 2- **Wong TY, Chee SP.** The epidemiology of acute endophthalmitis after cataract surgery in an Asian population. *Ophthalmology* 2004; **111**: 699–705
- 3- **Kattan HM, Flynn HW, Pflugfelder SC, Robertson C, Forster RK.** Nosocomial endophthalmitis survey: current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* 1991; **98**: 227–38
- 4- **Weber DJ, Hoffman KL, Thoft RA, Baker AS.** Endophthalmitis following intraocular lens implantation: Report of 30 cases and review of the literature. *Review of Infect Dis* 1986; **8**(1): 12–20
- 5- **Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN.** The role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; **98**: 639–49
- 6- **Puliafito CA, Baker AS, Haaf J, Foster CS.** Infectious endophthalmitis: Review of 36 cases. *Ophthalmology* 1982; **93**: 921–929
- 7- **Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH et al.** Endophthalmitis vitrectomy study group: Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the endophthalmitis vitrectomy study. *Am J Ophthalmol* 1996; **122**: 1–17
- 8- **Pinna A, Zanetti S, Sechi LA, Usai D, Falchi MP, Carta F.** In vitro adherence of *Staphylococcus epidermidis* to polymethyl methacrylate and acrysof intraocular lenses. *Ophthalmology* 2000; **107**(6): 1042–6
- 9- **María Carmen García-Sáenz, Alfonso Arias-Puente et al.** In vitro adhesion of *Staphylococcus epidermidis* to intraocular lenses *J Cataract Refract Surg* 2000; **26**(11): 1673–1679
- 10- **Raskin EM, Speaker MG, McCormick SA, et al.** Influence of haptic materials on adherence of staphylococci to intraocular lenses. *Arch Ophthalmol* 1993; **111**: 250–3

- 11- **Gristina AG, Costerton JW, Leake ES, Kolkin J, Wright MJ.** Bacterial colonization of biomaterials: clinical and laboratory studies. *Orthopt Trans* 1980; **4**: 355
- 12- **Poortinga AT, Bos R, Norde W, Busscher H.** Electric double layer interactions in adhesion to surfaces. *Surf Sci Rep.* 2002; **47**: 1–32
- 13- **Von Eiff C, Peters G, Heilman C.** Pathogenesis of infections due to coagulase negative staphylococci. *Lancet.* 2002; **2**: 677–685
- 14- **Vafidis GC, Marsh RJ, Stacey AR.** Bacterial contamination of intraocular lens surgery. *Br J Ophthalmol* 1984; **68**: 520–3
- 15- **Veenstra GJ, Cremers FF, van Dijk H, Flier A.** Ultrastructural organisation and regulation of biomaterial adhesion of *Staphylococcus epidermidis*. *J Bacteriol* 1996; **178**: 537–41
- 16- **Dickenson GM, Bisno AL.** Infections associated with indwelling devices: concepts of pathogenesis; infections associated with intravascular devices *Antimicrob Agents Chemother* 1989; **33**: 597–601
- 17- **Herrman M, Hartleib J, Kehrel B, Montgomery RR, Sixma JJ, Peters G.** Interaction of von Willebrand Factor with *Staphylococcus aureus*. *J infect Dis* 1997; **176**:984–91
- 18- **Farrel AM, Foster TJ, Holland KT.** Molecular analysis and expression of the lipase of *Staphylococcus epidermidis*. *J Gen Microbiol* 1993; **139**: 267–277
- 19- **McCrea KW, Hartfort O, Davis S.** Serin aspartat repeat(Sdr) protein family in *Staphylococcus epidermidis*. *Microbiology.*2000; **146** (Pt 7):1535–1546
- 20- **Mack D, Fischer DW, Krokotsch A, et al.** The intercellular adhesin involved in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a linear  $\beta$ -1, 6-linked glucosaminoglycan. Purification and structural analysis. *J Bacteriol* 1996; **178**: 175–83
- 21- **Heilmann C, Schweitzer O, Gerke C, Vanittanakom N, Mack D, Götz F.** Molecular basis of intercellular adhesion in the biofilm forming *staphylococcus epidermidis*. *Mol Microbiol* 1996; **20**: 1012–1024
- 22- **Heillman C, Hussain M, Peters G, Götz F.** Evidence for autolysin mediated primary attachment of *staphylococcus epidermidis* to polystyrene surface. *Mol Microbiol* 1997, **24**: 1013–1024

- 23- **McLean RJ, Hussain AA, Sayer M, Vincent PJ, Hughes DJ, Smith TJ.** Antibacterial activity of multilayer silver-copper surface film on catheter material. *Can J Microbiol* 1993; **39**: 895–899
- 24- **Dasgupta MK.** Silver peritoneal catheters reduce bacterial colonization. *Adv Perit Dial* 1994; **10**: 195–8
- 25- **Curtis NAC, Orr D, Ross GW.** Competition of  $\beta$ -lactam antibiotics for the penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus rettgeri*: and *escherichia coli*: comparison with antibacterial activity and effects upon bacterial morphology. *Antimicrob agents Chemother* 1979;**16**(3):325–8
- 26- **Dellamonica P.** Cefuroxime axetil. *Int J Antimicrob Agents* 1994; **4**: 23–36
- 27- **Mathew M.** Plasmid mediated beta-lactamases of Gram-negative bacteria: properties and distribution. *J Antimicrob Chemother* 1979;**5**: 349–358
- 28- **Dudley M.** Bacterial resistance mechanisms to beta-lactam antibiotics: assessment of management strategies. *Pharmacotherapy* 1995;**15**: 9–14
- 29- **Thornsberry C.** Trends in antimicrobial resistance among today's bacterial pathogens. *Pharmacotherapy* 1995; **15**: 3–8
- 30- **Perry CM, Brogden RN.** Cefuroxime axetil: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1996 ;**52**: 125–58
- 31- **Fluit AC, Jones ME, Schmitz F-J.** Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000;**30**: 454–60
- 32- **Sader HS, Gales AC, Granacher TD.** Prevalance of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates in Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme (1997–1998). *Brazilian Journal Infectious Diseases* 2000;**4**(5):245–54
- 33- **Jones RN, Croco MAT, Kugler KC.** Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada), 1997. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; **37**: 115–125

- 34- **Jones RN, Jerkins SG, Hoban DJ.** In vitro efficacy of six cephalosporins tested against Enterobacteriaceae isolated at 38 North American medical centers participating in the SENTRY Antimicrobial Surveillance program, 1997–1998. *Int J Antimicrob Agents* 2000;**15**: 111–118
- 35- **Katzung BG.** *Basic and Clinical Pharmacology* (6.baskı). İstanbul Barış Kitabevi,1995: 916
- 36- **Hussain M, Herrman M, von Eiff C, Perdreau-Remington F, Peters G.** A 140-kilodalton extracellular protein is essential for the accumulation of *Staphylococcus epidermidis* strains on surfaces. *Infect Immun* 1997;**65**: 519–524
- 37- **Teufel P, Götz F.** Characterization of an extracellular metalloprotease with elastase activity from *staphylococcus epidermidis*. *J Bacteriol* 1993; **175**: 4218–24
- 38- **Schauersberger J, Amon M, Aichinger D, Georgopoulos A.** Bacterial adhesion to rigid and foldable intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2003;**29**: 361 –366
- 39- **Drago L, De Vecchi E, Nicola L, Gismondo MR.** Antimicrobial activity and interference of tobramisin and chloramphenicol on bacterial adhesion to intraocular lenses. *Drugs Exptl Clin Res* 2003;**29**(1):25–35
- 40- **Tuft SJ, Matheson M.** In vitro antibiotic resistance in bacterial keratitis in London. *Br J Ophthalmol* 2000;**84**: 687–691
- 41- **Montan RG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M.** Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002; **28**: 977–981
- 42- **Craft I, Mullinger BM, Kennedy MRK.** Placental transfer of cefuroxime. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; **88**: 141–145
- 43- **De Louvois J.** Cefuroxime treatment of neonates. *Arch Dis Child* 1982;**57**: 59–62
- 44- **Czerwionka-Szaflarska M, Szaflarska-Szczepanik A, Kolinski P.** Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in community acquired lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Pol* 1998;**73** (4):269–73



- 45- **JM Blondeau.** Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol* 2004; **49**: 73–78
- 46- **K Drlica.** Mechanism of fluoroquinolone action. *Curr Opin Microbiol* 1999;**2** (5):504–508
- 47- **K Drlica and DC Hooper.** Mechanisms of quinolone action. In: D.C. Hooper and E. Ethan Rubinstein, Editors, *Quinolone Antimicrobial Agents*, ASM Press, Washington, DC 2003: 19–40
- 48- **K Drlica and M Malik.** Fluoroquinolones: action and resistance. *Curr Top Med Chem* 2003;**3**(3): 249–282
- 49- **K Drlica and X Zhao et al.** DNA topoisomerase IV as a quinolone target. *Curr Opin Antiinfect Drugs* 1999; **1**: 435–442
- 50- **K Drlica and X Zhao.** DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997; **61**: 377–392
- 51- **JC Wang.** DNA topoisomerases. *Annu Rev Biochem* 1996;**65**: 635–692
- 52- **F Blanche, B Cameron and FX Bernard et al.** Differential behaviors of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* type II DNA topoisomerases. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;**40**: 2714–2720
- 53- **L Ferrero, B Cameron and J Crouzet.** Analysis of gyrA and grlA mutations in stepwise-selected ciprofloxacin-resistant mutants of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39**(7): 1554–1558
- 54- **L Ferrero, B Cameron and B Manse et al.** Cloning and primary structure of *Staphylococcus aureus* DNA topoisomerase IV: a primary target of fluoroquinolones. *Mol Microbiol* 1994;**11**: 641–653
- 55- **B Fournier, X Zhao and T Lu et al.** Selective targeting of topoisomerase IV and DNA gyrase in *Staphylococcus aureus*: different patterns of quinolone-induced inhibition of DNA synthesis, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**: 2160–2165
- 56- **M Trucksis and DC Hooper.** Quinolone resistance mutations in topoisomerase IV: relationship to the flqA locus and genetic evidence that topoisomerase IV is the primary target and DNA gyrase is the secondary target of fluoroquinolones in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40**: 1881–1888

- 57- **A Bauernfeind.** Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12–8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;**40**: 639–651
- 58- **JC Fung-Tomc, B Minassian and B Kolek et al.** Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro(6) quinolone, BMS–284756. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**: 3351–3356
- 59- **EJ Goldstein, DM Citron and M Hudspeth et al.** *In vitro* activity of Bay 12–8039, a new 8-methoxyquinolone, compared to the activities of 11 other oral antimicrobial agents against 390 aerobic and anaerobic bacteria isolated from human and animal bite wound skin and soft tissue infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**: 1552–1557
- 60- **JA Hoogkamp-Korstanje and J Roelofs-Willemse.** Comparative *in vitro* activity of moxifloxacin against Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2000; **45**: 31–39
- 61- **RP Kowalski, DK Dhaliwal and LM Karenchak et al.** Gatifloxacin and moxifloxacin: an *in vitro* susceptibility comparison to levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using bacterial keratitis isolates. *Am J Ophthalmol* 2003; **136**:500–505
- 62- **Sao Bing Lee, Karine M. Oliver, Yi Ning J. Strube ,Subhash K. Mohan** Fourth-generation fluoroquinolones in the treatment of mycobacterial infectious keratitis after laser-assisted in situ keratomileusis surgery *Can J Ophthalmol* 2005;**40**:750–3
- 63- **R Abshire, P Cockrum and J Crider et al.** Topical antibacterial therapy for mycobacterial keratitis: potential for surgical prophylaxis and treatment. *Clin Ther* 2004;**26**: 191–196
- 64- **F Alcaide, L Calatayud and M Santín et al.** Comparative *in vitro* activities of linezolid, telithromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, and four conventional antimycobacterial drugs against *Mycobacterium kansasii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**(12): 4562–4565
- 65- **H Saito et al.** Comparative antimycobacterial activity of Bay 12–8039 and gatifloxacin. *Drugs* 1999;**58**(2): 400–401

- 66- **SH Gillespie and O Billington.** Activity of moxifloxacin against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 1999;**44**: 393–395
- 67- **G Alexandrakis, EC Alfonso and D Miller.** Shifting trends in bacterial keratitis in south Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;**107**:1497–1502
- 68- **MH Goldstein, RP Kowalski and YJ Gordon.** Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999;**106**:1313–1318
- 69- **G Kampougeris, A Antoniadou, E Kavouklis, Z Chryssouli, H Giamarellou.** Penetration of moxifloxacin into the human aqueous humour after oral administration. *Br J Ophthalmol* 2005; **89**: 628–631
- 70- **John T. Sullivan, Marilyn Woodruff, et al,** Pharmacokinetics of a Once-Daily Oral Dose of Moxifloxacin (Bay 12–8039), a New Enantiomerically Pure 8-Methoxy Quinolone. *American Society for microbiology* 1999,**43**(11):2793–2797
- 71- **Holland EJ, Lane S, Kim T, et al.** Human cornea and aqueous humor concentrations of moxifloxacin and gatifloxacin following topical ocular dosing with Vigamox solution or Zymar. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;**47**;ARVO E-abstract 3577
- 72- **Stass H, Bührmann S, Mitchell A, Kubitza et al.** The influence of continuous venovenous haemodialysis on the pharmacokinetics of multiple oral moxifloxacin administration to patients with severe renal dysfunction. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007; **64**(6):745–749
- 73- **Lipsky BA, Baker CA.** Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:352–364
- 74- **Fish DN.** Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy*. 2001;**21**(10 Pt 2): 253–272
- 75- **Rodvold KA.** Clinical safety profile of newer fluoroquinolones. *J Crit Illness* 1999;**14**: 28–40
- 76- **Elming H, Sonne J, Lublin HKF.** The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2003; **107**: 96–101

- 77- **Olaf Burkhardt, Thomas Köhnlein, Thomas Pap, Tobias Welte.** Recurrent tendinitis after treatment with two different fluoroquinolones. *Scandinavian J Infectious disease* 2004;**36(4)** :315–316
- 78- **Cooper BA, Holekamp NM, Bohigian G, et al.** Case-control study of endophthalmitis after cataractsurgery comparing scleral tunnel and clear corneal wounds. *Am J Ophthalmol* 2003;**136**:300–5
- 79- **Miller JJ, Scot IU, Flynn HW Jr, et al.** Acute-onset endophthalmitis after cataract surgery (2000–2004):incidence, clinical settings, and visual acuity outcomes after treatment. *Am J Ophthalmol* 2005;**139**:983–7
- 80- **Nagaki Y, Hayasaka S, Kadoi C, et al.** Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery: effect of incision placement and intraocular lens type. *J Cataract Refract Surg* 2003;**29**: 20–6
- 81- **Taban M, Behrens A, Newcomb RL, et al.** Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol* 2005;**123**:613–20
- 82- **West ES, Behrens A, McDonnell PJ, et al.** The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the US Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology* 2005;**112**:1388–94
- 83- **Leaming DV.** Practice styles and preferences of ASCRS members: 1997 survey. *J Cataract Refract Surg* 1998;**24**: 552–61
- 84- **Leaming DV.** Practice styles and preferences of ASCRS members: 2003 survey. *J Cataract Refract Surg* 2004;**30**: 892–900
- 85- **Speaker MG, Menikoff JA.** Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology* 1991;**98**:1769–75
- 86- **Schmitz S, Dick HB, Krummenauer F, et al.** Endophthalmitis in cataract surgery: results of a German survey. *Ophthalmology* 1999;**106**:1869–77
- 87- **Isenberg SJ, Yoshimori R, et al.** The effect of povidone-iodine solution applied at the conclusion of ophthalmic surgery. *Am J Ophthalmol* 1995; **119**:701–5
- 88- **McDonnell PJ, Taban M, Sarayba M, et al.** Dynamic morphology of clear corneal cataract incisions. *Ophthalmology* 2003;**110**:2342–8

- 89- **Taban M, Sarayba MA, Ignacio TS, et al.** Ingress of India ink into the anterior chamber through sutureless clear corneal cataract wounds. *Arch Ophthalmol* 2005;**123**:643–8
- 90- **Prince HN, Nonemaker WS, Norgard RC.** Drug resistance studies with topical antiseptics. *J Pharmaceutical Sci* 1978 ;**67**:1629–1631
- 91- **Dallison IW, Simpson AJ, Keenan JI, et al.** Topical antibiotic prophylaxis for cataract surgery: a controlled trial of fusidic acid and chloramphenicol. *Aust N Z J Ophthalmol* 1989;**17**:289–93
- 92- **Chaudry NA, Flynn HW, Murray TG.** Emerging ciprofloxacin resistant pseudomonas aeruginosa. *Am J Ophthalmol* 1999;**128**:509–510
- 93- **Egbert PR, Singh K, et al.** Prospective randomized comparison of 3-day versus 1-hour preoperative ofloxacin prophylaxis for cataract surgery. *Ophthalmology* 2002;**109**:2036– 40
- 94- **Chitkara DK, Manners T, Chapman F.** Lack of effect of preoperative norfloxacin on bacterial contamination of anterior chamber aspirates after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1994;**78**: 772–774
- 95- **Franco M. Recchia, MD; Brandon G. Busbee, MD et al.** Changing Trends in the Microbiologic Aspects of Postcataract Endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 2005;**123**: 341–346
- 96- **Alfonso E, Crider J.** Ophthalmic infections and their anti-infective challenges. *Surv Ophthalmol* 2005; **50**(1 1):1–6
- 97- **Ruiz J.** Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother* 2003; **51**: 1109–17
- 98- **Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, et al.** Penetration of topically applied gatifloxacin 0,3%, moxifloxacin 0,5%, and ciprofloxacin 0,3% into the aqueous humor. *Ophthalmology* 2005;**112**:466–9
- 99- **Garcia-Saenz MC, Arias-Puente A, Fresnadillo-Martinez MJ, et al.** Human aqueous humor levels of oral ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg* 2001;**27**(12):1969–74
- 100- **Fiscella RG, Nguyen TK, Cwik MJ, et al.** Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after oral administration. *Ophthalmology* 1999;**106**:2286–90

- 101- **Donnenfeld ED, Perry HD, Snyder RW, et al.** Intracorneal, aqueous humor, and vitreous humor penetration of topical and oral ofloxacin. *Arch Ophthalmol* 1997;**115**:173–6
- 102- **Harisprasad SM, Shah GK, Mieler WF, et al.** Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans. *Arch Ophthalmol* 2006;**124**:178–82
- 103- **Adenis JP, Robert PY, Mounier M, Denis F.** Anterior chamber concentrations of vancomycin in the irrigating solution at the end of cataract surgery. *J Refract Surg* 1997;**23**:111–11
- 104- **Feys J, Salvanet-Bouccara A, Emond JP, Dublanchet A.** Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997;**23**: 894–97
- 105- **Campochiaro PA, Lim JI.** Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. The Aminoglycoside Toxicity Study Group. *Arch Ophthalmol*,1994;**112**: 48–53
- 106- **Duch - Samper AM, Capdevilla C, Menezo JL, Hurdato- Sarrio M.** Endothelial toxicity of ceftazidime in anterior chamber irrigation solution. *Exp Eye Res* 1996;**63**: 739–745
- 107- **Barry P, Seal DV, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW** ;ESCRS Endophthalmitis Study Group ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg.* 2006 **32**(3) 396– 406
- 108- **Ludwicka A, Switalski LM, Lundin A, Pulverer G, Waldström TJ.** Bioluminescent assay for measurement of bacterial attachment to polyethylene. *Microbiol Meth.* 1985;**4**: 169–177
- 109- **Garcia-Saenz MC, Arias-Puente A, Fresnzillo-Martinez, Paredes-Garcia B.** Adherence of Two Strains of *Staphylococcus epidermidis* to Contact Lenses. *Cornea* 2002 **2**(5): 511–515
- 110- **Bruinsma GM, van der Mei HC, Busscher HJ.** Bacterial adhesion to surface hydrophilic and hydrophobic contact lenses. *Biomaterials* 2001; **22**: 3217–32

- 111- **John T, John OC, Carey RB.** In vitro study of bacterial adherence to processed duramater, processed pericardium, pericardium in saline, and human sklera. *J Cataract Refract Surg* 2003; **29**: 371–378
- 112- **John T, Allen S, John AG, Lai CI, Carey RB.** *Staphylococcus epidermidis* adherence to human amniotic membrane and to human, rabbit, and cat conjunctiva. *J Cataract Refract Surg.* 2003 Jun; **29**(6):1211–8
- 113- **Griffths PG, Elliot TSC, McTaggart L.** Adherence of *Staphylococcus epidermidis* to intraocular lenses. *Br J Ophthalmol* 1989; **73**: 402– 406
- 114- **Schauersberger J, Amon M, Aichinger D, Georgopoulos A.** Bacterial adhesion to rigid and foldable intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2003;**29**: 361–366
- 115- **Antonia Kienast, Regina Kammerer, Claudia Weiss at al.** Influence of a new surface modification of intraocular lenses with fluoroalkylsilan on the adherence of endophthalmitis-causing bacteria in vitro. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; **244**: 1171–1177
- 116- **Yukinobu Okajima, Shinichiro Kobayakawa, Akiyoshi Tsuji at al.** Biofilm Formation by *Staphylococcus epidermidis* on Intraocular Lens Material. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;**47**: 2971–2975
- 117- **Pinna A, Sechi LA, Zanetti S, Delogu D, Carta F.** Adherence of Ocular Isolates of *Staphylococcus Epidermidis* to Acrysof Intraocular Lenses. *Ophthalmology* 2000; **107**: 21 62–2166
- 118- **Baillif S, Ecochard R, Casoli E, Freney J, Burillon C, Kodjikian L.** Adherence and kinetics of biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* to different types of intraocular lenses under dynamic flow conditions. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan;**34**(1):153–8
- 119- **Furneri PM, Garazzo A, Musumarra MP, Scuderi AC, Russo A, Bonfiglio G.** Effect on adhesiveness and hydrophobicity of sub-inhibitory concentrations of netilmicin. *Int J Antimicrob Agents.* 2003; **22**: 164–167
- 120- **Schito GC, Carlone N, Martinetto P.** Netilmicin: effects on bacterial adherence. *J Drug Dev* 1988; **1**(3): 65–70

- 121- **Q Wu, Q Wang, K G Taylor, and R J Doyle.** Subinhibitory concentrations of antibiotics affect cell surface properties of *Streptococcus sobrinus*. *J Bacteriol.* 1995 March; **177**(5): 1399–1401
- 122- **Shibl AM.** Effect of antibiotics on adherence of microorganisms to epithelial cell surfaces. *Rev Infect Dis.* 1985; **7**(1): 51–65
- 123- **Ofek I, Beachey EH, Eisenstein BI, Alkan ML, Sharon N.** Suppression of bacterial adherence by subminimal inhibitory concentrations of beta-lactam and aminoglycoside antibiotics. *Rev Infect Dis.* 1979; **5**: 832–837
- 124- **Miyake Y, Kohada A, Izumi F, Sugai M, Suginaka H.** Aminoglycosides enhance the adherence of *Staphylococcus aureus* to HeLa cells. *J Antimicrob Chemother* 1989;**23**: 79–86
- 125- **Shimizu K, Kobayakawa S, Tsuji A, Tochikubo T** Biofilm formation on hydrophilic intraocular lens material. *Curr Eye Res.* 2006 Dec;**31**(12):989–97
- 126- **Kadry AA, Tawfik AF, El-Asrar AA, Shibl AM.** Reduction of Mucoid *Staphylococcus epidermidis* Adherence to Intraocular Lenses by Selected Antimicrobial Agents. *Chemother* 1999;**45**:56–60
- 127- **Kodjikian L, Renaud FN, Roques C, Garweg JG, Pellon G, Freney J, Burillon C.** In vitro influence of vancomycin on adhesion of a *Staphylococcus epidermidis* strain encoding intercellular adhesion locus ica to intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2005; **31**(5):1050–8
- 128- **James L. Ball, Graham D. Barrett** Prospective randomized controlled trial of the effect of intracameral vancomycin and gentamicin on macular retinal thickness and visual function following cataract surgery *J Cataract Refract Surg.* 2006; **32**(5): 789–794
- 129- **Montan PG, Wejde G, Setterquist H, Rylander M, Zetterström C.** Prophylactic intracameral cefuroxime. Evaluation of safety and kinetics in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;**28**:982–987
- 130- **Kaul S, Philipson A, Philipson B.** Intraocular levels of cefuroxime in uninflamed eyes. *Acta Ophthalmol* 1990; **68**: 455–465
- 131- **B Özkan, V Karabaş, S Gündeş, Ö Altıntaş, N Etiler, Y Çağlar.** Effect of vancomycin, teicoplanin, and cefuroxime on adherence to intraocular lenses . *J Cataract Refract Surg* .2005; **31**(9) :1814 – 1820



- 132- **Mamta S. Gupta, Hamish D.R. McKee, Manuel Saldaña, Owen G. Stewart.** Macular thickness after cataract surgery with intracameral cefuroxime *J Cataract Refract Surg.* 2005; **31**(6) : 1163–1166
- 133- **José R. Villada , Ubaldo Vicente , Jaime Javaloy and Jorge L. Alió MD.** Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery. 2005; *J Cataract Refract Surg.***31**(3): 620–621
- 134- **Ong-Tone L.** Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given in different concentrations in a wick before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008; **34**(5):819–22
- 135- **Edward F. Smith, Abdel Rahman Elbash, Amilia Schrier, Peter D. Berg, Issa Eid.** Antimicrobial Activity of Acrylic Intraocular Lenses Soaked in Fourth Generation Fluoroquinolones. *J Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2008; **24**: 495–500
- 136- **Mohan N. Iyer MD, Feng He PhD, Theodore G. Wensel PhD at al.** Intravitreal clearance of moxifloxacin *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005;**103**: 76–83
- 137- **Hua Gao, Mark E. Pennesi, Xiaoxi Qiao, Mohan N. Iyer, Samuel M. Wu at al.** Intravitreal Moxifloxacin: Retinal Safety Study with Electroretinography and Histopathology in Animal Models *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2006;**47**:1606–1611
- 138- **Marcus Kernt, Aljoscha Steffen Neubauer, Michael W. Ulbig at al.** Iv vitro safety of intravitreal moxifloxacin for endophthalmitis treatment. *J Cataract Refract Surg.* 2008; **34**: 480– 488
- 139- **Lane SS, Osher RH, Masket S, Belani SL.** Evaluation of the safety of prophylactic intracameral mixofloxacin in cataract surgery patients. Poster 256; Presented at the 2007 American Academy of Ophthalmology Annual Meeting; November 10–13, 2007; New Orleans, Louisiana
- 140- **Espiritu CR, Caparas VL, Bolinao JG.** Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution in cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg.* 2007;**33**(1):63–8

- 141- **Arshinoff Steve A.** Intracameral Moxifloxacin for Antibacterial Prophylaxis in Cataract Surgery. A review of my experiences. *Cataract Refractive Surg. Today.* 2007;4;81-3
- 142- **Lisa Brothers Arbisser** Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34(7):1114-20

