

Katarakt Cerrahisi Sonrası
Endoftalminin Önlenmesi
ve Tedavisi için
ESCRS Rehberleri
Veriler, Tartışmalı Konular ve Sonuçlar

Endoftalmi
Önleme ve Tedavi

Peter Barry
Luis Cordovés
Susanne Gardner



Katarakt Cerrahisi Sonrası Endoftalminin Önlenmesi ve Tedavisi için ESCRS Rehberleri Veriler, Tartışmalı Konular ve Sonuçlar

Peter Barry FRCS, FRCOphth, FRCSI,
Konsültan Oftalmik Cerrah Royal Victoria Göz Kulak
Hastanesi ve Vincent's Üniversite Hastanesi
Dublin, İrlanda

Luis Cordovés MD
Oftalmoloji Servisi Retina ve Vitreus Bölümü
Hospital Universitario de Canarias, İspanya

Susanne Gardner D. Pharm.
Oküler Farmakoloji
ve Farmakokinetik Uzmanı
Atlanta, Georgia, ABD

Türkçe Metin:
Süleyman Kaynak M.D. FEBO
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
İzmir, Türkiye
Rukiye Aydın M.D. FEBO
Göz Hastalıkları Uzmanı
İzmir, Türkiye

Bu rehberler, St Erik's Eye Hospital'da çalışmakta olan Per Montan ve arkadaşlarına ithaf edilmiştir. Onlar, katarakt cerrahisi sonrası endoftalmi önlemede, intrakameral antibiyotik kullanımının isimsiz kahramanlarıdır.

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ	1
2.	ENDOFTALMİNİN TANIMI	1
3.	POSTOPERATİF ENDOFTALMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ	2
4.	POSTOPERATİF ENDOFTALMİNİN MİKROBİYAL SPEKTRUMU	2
	Postoperatif endoftalimde yaygın enfeksiyon kaynakları	2
	Postoperatif endoftalimde sık izole edilen mikrop türleri	3
	ESCRS çalışmasında endoftalminin mikrobiyal spektrumu	3
	Endoftalminin mikrobiyal spektrumu: son raporlar	4
	Metisiline dirençli S. aureus (MRSA) ve S. epidermidis (MRSE) ve, genel topikal antibiyotiklere karşı giderek artan direnç	5
5.	KATARAKT CERRAHİSİ SONRASI ENDOFTALMİ SIKLIĞI	7
	Endoftalmi oranlarının tarihsel geçmişi	8
	İntrakamaral antibiyotik profilaksisinin kullanımı sonrasında azalan endoftalmi oranları	8
6.	ENDOFTALMİ VİTREKTOMİ ÇALIŞMASI (EVS)	10
7.	KATARAKT CERRAHİSİ SONRASI ENDOFTALMİ PROFİLAKSİSİ İLE İLGİLİ ESCRS ÇALIŞMASI	10
8.	POSTOPERATİF ENDOFTALMİ PROFİLAKSİSİNDE İNTRAKAMARAL SEFUROKSİM KULLANIMI	13
9.	ESCRS ÇALIŞMASINDA SAPTANAN POSTOPERATİF ENDOFTALMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	15
10.	PREOPERATİF ANTİSEPSİ	16
11.	AMELİYATHANE	17
12.	AKUT VE KRONİK ENDOFTALMİNİN TEŞHİSİ VE TEDAVİSİ	18
	Tanı	18
	Mikrobiyoloji testleri	19
	PCR	20
	TASS ve enfeksiyöz endoftalmi karşılaştırması	20
	Akut postoperatif endoftalminin tedavisi	21
	Kronik sakküler endoftalmi	24
13.	İNTRAVİTREAL ANTİBİYOTİKLER	26
14.	YARDIMCI SİSTEMİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ	27
15.	POSTOPERATİF ENDOFTALMİNİN ÖNLENMESİ İLGİLİ İKİLEMLER	28
	Sefuroksim Alerjisi	28
	Postoperatif damla kullanım rejiminde tercihler	29
	İntrakameral enjeksiyon, subkonjunktival enjeksiyon veya topikal damla tercihi	30
	EK I İNTRAVİTREAL DOZLARIN HAZIRLANMASI	31
	EK II FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER VE FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER (PK/PD): Göz içinde antibiyotik etkinliğini anlamak için temel ilkeler	33
	REFERANSLAR VE KAYNAKÇA	39

1 GİRİŞ

Endoftalmi, her oftalmik cerrahın - ve hastanın - kaçınmak için gayret sarfetmesi gereken ciddi bir katarakt cerrahisi komplikasyonudur. Postoperatif endoftalmi sonrasında oldukça ciddi ve geri dönüşsüz görme kayıpları ya da zayıflamaları görülebilir. Ameliyat edilmesi gereken hastaların büyük kısmı, ileri yaş grubunda ciddi risk taşıyan kişiler olabilir. Günümüzde bazı cerrahlar, ne zaman, neden ve nasıl bir etkili profilaktik uygulama seçmesi gerektiğini tam olarak bilmese bile, antisepsi ve antibiyotikleri içeren standart tedavi yöntemlerini uygulamaktadır.

Katarakt cerrahisi her ne kadar, dünyada en çok yapılan cerrahi işlemlerden birisi olsa da, klinik çalışma yürütmek için gereken hasta sayısının çok yüksek olması nedeni ile en etkili önlemleri tanımlamak ve gereken verileri oluşturmak neredeyse olanaksız olmuştur. Bununla birlikte postoperatif endoftalminin önlenmesi ve ortadan kaldırılması her oftalmik cerrahın vazgeçilmez hedefidir.

Endoftalmi sıklığını azaltmak maksadı ile, klinik pratiklerinde katarakt ameliyatının sonunda intrakameral cefuroksim enjeksiyonunu ilk kez kullananlar, bu rehberin ithaf edildiği bir grup İsveç'li cerrahdır. Bu uygulamanın klinik kazanımı çok belirgin olarak görülmüştür. Bu hipotezi bilimsel yöntemlerle test etmek amacı ile Avrupa Katarakt ve Refraktif Cerrahlar Derneği, dokuz Avrupa ülkesinde düzenlenmek üzere, prospektif, randomize büyük bir klinik çalışma planlamıştır. 2007' de yayınlanan sonuçlara

göre, belirgin bir klinik kazanç elde edilmiş olup, katarakt ameliyatının sonunda intrakameral olarak 1 mg sefuroksim enjekte edilmiş hastalarda endoftalmi sıklığının beş kat azaldığı görülmüştür¹.

Bu sonuçlar doğrultusunda giderek artan sayıda merkez, bu profilaksi yöntemini benimsemiş ve zaman zaman ESCR çalışmasının verilerinden daha çarpıcı sonuçlar yayınlamışlardır. Buna paralel olarak, gözün diğer atipik boşluklarında mikrobiyal eradikasyonun sağlanması amacıyla da bilimsel çalışmalar yapılmıştır. Buradan çıkan veriler ve bilimsel ilkeler, Katarakt Cerrahisi Sonrası Endoftalminin Önlenmesi ve Tedavisi için ESCRS Rehberi isimli bu çalışmada kanıta dayalı bir şekilde sunulmuştur.

Bölüm 1 ile 15 arasında, mikrobiyoloji ve en son çalışma raporları ele alınmakta ve postoperatif endoftalminin önlenmesi, tanısı ve tedavisi ile ilgili rehberler sunulmaktadır. Ek-1 'de intravitreal enjeksiyonların hazırlanmasıyla ilgili talimatlar verilmekte, Ek- II 'de farmakokinetik/ farmakodinamik özelliklere genel bakış sunulmakta ve gözün atipik alanlarında bakterilerin nasıl ortadan kaldırılacağını anlamamıza yardımcı olacak bilimsel ilkeler ele alınmaktadır. Bu temel ilkeler, intravitreal enjeksiyonun mantığını desteklemekte ve bu önemli konuda literatürü gözden geçirmemize de katkı sağlamaktadır.

2 ENDOFTALMİNİN TANIMI:

Postoperatif endoftalmi, ameliyat sırasında gözün içine girmiş olan bakteri, mantar veya nadiren parazitlere bağlı olarak gelişen, inflamatuvar bir süreçtir. Endoftalminin diğer formları, bir septisemi sırasında gözün içine enfeksiyonun yayılmasıyla veya, delici göz yaralanmalarında göze isabet eden cisimler veya organik maddeler ile ilgili olarak ortaya çıkabilir. Fakat bu tür endoftalmilerin gerek klinik görünüm ve seyirleri, ve gerekse tedavi ilkeleri ve süreçleri, katarakt ameliyatından sonra ortaya çıkan endoftalmilerden oldukça farklıdır.

Glokom tedavisi için yapılmış bleb cerrahisi sonrasında da farklı spektrumda bakteriler tarafından endoftalmi oluşturulabilir ve bunlarında tedavi süreçleri, katarakt ameliyatı sonrası görülen endoftalmilerden farklılıklar göstermektedir.

Eksojen endoftalmi, akut ve virülan bir formda çıkabileceği gibi, geç ve kronik bir seyir gösterebilir. Biz bu rehberde, katarakt ameliyatı sırasında cerrahi bölgenin mikrobiyal bulaşması ve daha sonra da göz içine yayılması ile gelişen ve ameliyat sonrasında ortaya çıkan eksojen formdaki endoftalmilerin profilaksisi ve tedavisine odaklanacağız.

3 POSTOPERATİF ENDOFTALMİNİN PATOFİZYOLOJİSİ:

Postoperatif endoftalminin ciddiyeti ve klinik seyri, enfeksiyona yolaçan bakterinin dokuya giriş miktarı ve virulansı kadar, tanı zamanı ve hastanın bağışıklık sisteminin gücü ile de ilgilidir.

Enfeksiyon süreci 16-18 saat kadar süren ve klinik olarak farkedilmeyen bir inkübasyon dönemi ile başlar ve bu sırada, bakteriler kritik bir sayıya ulaşıncaya kadar çoğalırlar ve aköz bariyeri bozarlar. Bu dönemin ardından fibrin eksudasyonu ve nötrofilik granülositlerin ortamda artışı görülür. İnkübasyon dönemi, ortamdaki mikrobun bölünme süresine (bu süre örneğin *S. Aureus* ve *Ps. aeruginosa* için en çok 10 dakika iken, *Propionibacterium spp.* için 5 saatten fazladır) ve bunun yanısıra bakteriyel toksinlerin üretilme hızı gibi bazı başka faktörlere de bağlı olarak değişir. *S. epidermidis* gibi yaygın görülen mikroorganizmalarda infiltrasyonun en üst düzeye ulaşmasına kadar 3 günlük bir süre geçebilir ve sonra da

enfeksiyonun hızlanma ve sonunda da yıkıcı aşamaları birbirini takip eder.

Hızlanma evresi, arka segmentteki enfeksiyonun başlangıcını takiben ön kamaranın inflamasyonu ve yaklaşık 7 günlük bir süre içinde de makrofaj ağırlıklı bir immün tepkime ve vitreus boşluğunda lenfosit infiltrasyonu ile seyreder. İntraoküler enfeksiyondan 3 gün sonra, patojene spesifik antikolar artık saptanabilir düzeylere ulaşır ve 10 günlük bir süre içinde bunlar, opsonizasyon ve fagositozis ile mikropların temizlenmesine yardımcı olurlar. Sonrasında, elbette gözde çok şiddetli inflamasyon devam ederken laboratuvar sonuçları negatif gelebilir. İnflamasyon mediatörleri ve özellikle sitokinler gibi lökositleri bölgeye daha çok çeken maddeler, yıkıcı etkilerin artmasına, retina hasarına ve vitreoretinal proliferasyonun çoğalmasına katkıda bulunabilirler.

4 POSTOPERATİF ENDOFTALMİNİN MİKROBİYAL SPEKTRUMU:

Postoperatif endoftalmiye neden olan mikroorganizmalar birçok faktörden kaynaklanabileceği gibi, çevresel, iklimsel, cerrahi ve hastaya ilişkin bazı özelliklerden de kaynaklanabilir. Biz bu rehberde, katarakt cerrahisi sonrasında görülen endoftalminin profilaksisine ve bu enfeksiyonlarda en sık görülen mikroorganizmalara odaklanmaktayız.

POSTOPERATİF ENDOFTALMİDE YAYGIN ENFEKSİYON KAYNAKLARI:

Katarakt cerrahisi sırasında gözün enfekte olmasına yol açan mikroorganizmaların etyolojisi aşağıdaki kapsamdadır:

- **Hastanın kendi oküler yüzey florası** [Speaker 1991, Bannerman 1997]: Gerek ameliyat sırasında ve gerekse sonrasında bulaş kaynaklarının izi sürüldüğünde, gerçekten çoğu kez hastanın kendi oküler yüzey florasına ulaşılmaktadır. Yara iyileşmesini kapsayan erken postoperatif kritik iyileşme sürecinde hastanın alışkanlıkları ve kendi başına damla kullanmaya başlaması bulaşlarda rol oynayabilmektedir.
- Arasına küçük gruplar halinde ortaya çıkan ve aslında kontamine cerrahi aletler, tüp sistemleri veya cerrahi ortamdan kaynaklanan bulaşlara bağlı enfeksiyonlar sanki lokal bir epidemi gibi değerlendirilebilir [Pathengay 2012]. Ameliyathanenin, hava akım sistemlerinin ve cerrahi enstrümanların sterilizasyonuna ilişkin gereklilikler burada kısaca ele alınacaktır ama çok daha ayrıntılı bir derleme bakımından, okuyucunun uygun rehberlere ve pratik standartlara bakması önerilir.

- **Cerrahi komplikasyonlar:** Cerrahi sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar, endoftalmi açısından risk faktörleridir. Komplikasyonun yüksek olduğu serilerde endoftalmi sıklığı da artmaktadır. Her ne kadar göz içi "immün ayrıcalık" sağlayan oküler bariyerler ile enfeksiyona karşı belli bir korunma sağlansa bile, korunmanın bozulması durumunda (ör. intraoperatif arka kapsül yırtılması ve vitreus kaybı gibi) endoftalmi riski en az 10 kat kadar artmaktadır.
- **Yetersiz veya geç yara iyileşmesi:** Gecikmiş yara iyileşmesi endoftalmi riskini artırmaktadır. Yüzeydeki floranın göz içine girmesine yol açacak şekilde, oküler yüzeydeki gözyaşının yara yerinden içeriye girmesi, endoftalmi riskini artırır.
- **Preoperatif aşamada göz kapaklarında blefarit, inflamasyon veya enfeksiyon görülen hastalar:** Atopik hastalar ve rosacea hastalarının, daha yüksek oranda *Staphylococcus aureus* içeren farklı bir konjunktival ve göz kapağı florasına sahip olduğunu belirtmek gerekir. Ayrıca rosacea hastalarında, gözlemlenen blefarit ve keratite katkı yapabilecek şekilde, *S. aureus*'a karşı gelişmiş bir sistemik hücre bağışıklığı görülmektedir [Miño de Kaspar 2003, Seal 1995]. Bu hastalar, katarakt cerrahisi öncesinde uygun antibiyotiklerle blefarit tedavisine alınmalıdır.

POSTOPERATİF ENDOFTALMİDE SIK OLARAK İZOLE EDİLEN MİKROBİK TÜRLER:

Batı ülkelerinde katarakt cerrahisi sonrasında endoftalmiye neden olan bakterilerin çoğunluğu, yapılmış yayınlarda büyük sıklık farklılıkları göstermekle birlikte, Gram pozitif mikroplardır. Görmeye ilgili sonuçlar, egzotoksin üreten virülan streptokok suşlarından veya batı ülkelerinde nispeten seyrek görülmekle birlikte Ps. aeruginosa gibi Gram negatif mikroplardan kaynaklanan endoftalmilerde oldukça sınırlı olmaktadır.

İntraoküler enfeksiyonun şiddeti, bakterinin ne kadar çok sayıda inoküle olduğu ve virulansı yanısıra konakçının immün cevabı, ameliyat sırasındaki süreçler ve enfeksiyonun ortaya çıkış zamanı ile bağlantılıdır. Katarakt cerrahisi öncesinde bu faktörlerin hiç birisi tanımlanamayacağı ve hiç birisinin miktar tayini

yapılamayacağından profilaksi uygulamaları, kanıta dayalı veriler çerçevesinde enfeksiyonun önlenmesi ve bakterinin yok edilmesi hedefine yönelik olarak yapılmalıdır.

Tablo 1 ve 2, batı ülkelerinde görülen endoftalmilerden en sık olarak izole edilen bakterileri göstermektedir. Gram pozitifler arasında CNS (S. epidermidis), S. aureus (MRSA dahil) beta hemolitik streptokoklar, E. faecalis, Gram negatif rodlardan, Haemophilus influenzae ve Ps. aeruginosa bunlar arasında sayılabilir. Kronik endoftalmilerde ise, spektrum değişmektedir. Bunlar arasında P. acnes, Difteroidler, CNS (S. epidermidis) ve mantarlar en sık izole edilen mikrobiyolojik ajanlardır (Tablo-2). (Mantarlara bağlı gelişen eksojen kaynaklı katarakt ameliyatı sonrası endoftalmilerde en sık olarak filamentöz mantarlar - özellikle Aspergillus spp. - görülür). Postoperatif endoftalmilerde etyoloji dünya coğrafyasına göre farklılıklar göstermektedir. Bu durum Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 1. Postoperatif endoftalmide yaygın mikroorganizmalar

Prevalans (%)*	Bakteriyel türler
%33-77	CNS (koagülaz negatif stafilokoklar)
%10-21	Staphylococcus aureus
%9-19	BHS (β-hemolitik streptokoklar), S. pneumoniae, S. mitis ve S. salivarius'u içeren α-hemolitik streptokoklar
%6-22	PS. aeruginosa'yı içeren Gram negatif bakteriler
%8'e kadar	Mantarlar (Candida sp., Aspergillus sp., Fusarium sp.)

* Yaygın olarak belirtilen prevalans, coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterebilir

Tablo 2. Kronik veya geç başlayan (sakküler) postoperatif endoftalmide yaygın mikroorganizmalar

Propionibacterium acnes
Corynebacterium spp
S. epidermidis
mantar

ESCRS ÇALIŞMASINDA ENDOFTALMİNİN MİKROBİYAL SPEKTRUMU:

ESCRS çalışmasındaki dört grupta tespit edilen mikroorganizmalar tablo-3 'te görülmektedir. Çoğu raporla uyumlu olmak üzere, burada da, Gram pozitifler ağırlıklı olarak görülmüştür ve bunlar arasında koagülaz negatif stafilokoklar (CNS), streptokoklar, ve diğer stafilokoklar yer almaktadır. Özellikle intrakameral sefuroksim almayan (sadece standart preoperatif povidon iodin ve ameliyattan

sonraki gün başlanmak üzere postoperatif levofloksasin damla uygulanmıştır) grup olan Grup A'da, Streptokokkus spp. sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bu suşlar çoğunlukla virulansı yüksek, ekzotoksin üreten ajanlardır ve görsel sonucu parlak olmayan endoftalmilere neden olurlar. Bir antibiyotik seçimi yapılacağı zaman mutlaka bu suşların da hesaba katılması gerekir (ESCRS çalışmasındaki endoftalmi olgularının hiç birisinde gram negatif mikroorganizma ürememiştir).

Tablo 3. ESCRS çalışma gruplarındaki bakteriyel izolatlar¹

Grup A Plasebo taşıyıcı damla x 5* İntrakameral enjeksiyon yok	Grup B Plasebo taşıyıcı damla x 5* İntrakameral sefuroksim enjeksiyonu
2 Streptococcus pneumoniae 1 Streptococcus salivarius 1 Streptococcus suis 1 Streptococcus mitis, Staphylococcus epidermidis 1 Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes 3 Staphylococcus epidermidis† 1 Propionibacterium acnes †PP analizi için bir adet çıkartılmış	2 Staphylococcus epidermidis
Grup C Levofloksasin damla %0,5 x 5* İntrakameral enjeksiyon yok	Grup D Levofloksasin damla %0,5 x 5* İntrakameral sefuroksim enjeksiyonu
1 Streptococcus salivarius 1 Streptococcus sanguinis 1 Streptococcus oralis 1 Staphylococcus aureus 2 Staphylococcus epidermidis 1 Staphylococcus hominis/haemolyticus	1 Staphylococcus warneri

* Cerrahiden 1 saat önce bir damla, cerrahiden yarım saat önce 1 damla, cerrahiden hemen sonra 1 damla, 5 dakika sonra 1 damla ve 5 dakika sonra 1 damla daha. Tüm gruplar, cerrahiden önce %5 povidon iyot (Betadine) almıştır ve tümüne cerrahiden sonra 1- 6. günde, günde 4 kez %0,5 levofloksasin göz damlası uygulanmıştır.

ENDOFTALMİDE MİKROBİAL SPEKTRUM: SON RAPORLAR:

Postoperatif endoftalimde en yaygın olarak tanımlanan mikroorganizmalar, aşağıda daha ayrıntılı olarak ele alınacağı gibi dünyanın farklı bölgelerine göre değişiklik gösterebilir. Ancak Kuzey Karolinadan gelen son raporlardan birisi², Avrupada yapılmış olan ESCRS çalışması ile, gerek bakteriyel etioloji ve gerekse diğer sonuçlar açısından bir karşılaştırma yapmaktadır. Tablo-4 her iki çalışmada, Stafilokoküs spp. ve Streptokokkus spp 'lerin mukayese edilebilir bir nitelikte olmak üzere baskın olduğunu göstermektedir.

İntrakameral sefuroksimin yaygın olarak kullanıldığı İsveç'te İsveç Katarakt Kayıt Komitesi, postoperatif endoftalmi olgularından izole edilen mikroorganizma suşlarını yakından takibeder. Tablo-5 'te sunulan ve Friling³ ve ark. tarafından yayınlanan son rapor altı yıllık sonuçları vermektedir.

İsveç'ten yayınlanmış seride olduğu gibi endoftalmi olgularından izole edilen suşların daha baskın hale gelmelerinde, rutin olarak kullanılan intrakameral sefuroksimin rolü olduğu düşünülebilir. Bu baskın hale gelişin sonucunda, klinik görünüm farklılaşmakta ve tedavide de bazı düzeltmeler gerekli olabilmektedir. Bu verilerin dikkatli bir analizi yapıldığında, örneğin enterokok enfeksiyonlarının oransal olarak artmasına rağmen, absolü insidansının yıllar içinde artmadığı görülmektedir. Ancak bu durum, oransal olarak CNS ve diğer yaygın görülen mikroorganizmalara bağlı endoftalmi sıklığı artık çok azaldığı için, relatif bir yüksekliği ifade edebilir.

Tablo 4. ESCRS'de izole edilen mikroorganizmaların karşılaştırması, Shorstein çalışmaları

	ESCRS ¹	SHORSTEIN ve arkadaşları ²
Stafilokok		
I/C Antibiyotik	3/8000	0/3653
I/C Antibiyotik YOK	8/8000	5/3653
Streptokok		
I/C Antibiyotik	0/8000	0/3653
I/C Antibiyotik YOK	8/8000	5/3653

Tablo 5. Endoftalmi izolatlarında tanımlanan mikroorganizmalar, İsveç Ulusal Çalışması

Türler	(n)	(%)
Enterokoklar	42	%31
CNS	35	%26
Diğer streptokoklar	9	%7
Diğer gram pozitif	8	%6
Pseudomonas türleri	10	%7
Enterobakter türleri	7	%5
Diğer gram negatif	2	%1
Kültür +, rapor edilen tür yok	2	%1
Büyüme yok	17	%13
Kültür alınmamış	3	%2
Toplam	135	%100

Friling ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır, 2013

DEĞİŞİK BÖLGELERDE ENDOFTALMİNİN MİKROBİK SPEKTRUMU

Tablo-6 ' da görüldüğü gibi, katarakt ameliyatı sonrası oluşan endoftalminin çok farklılık gösteren bir coğrafi dağılımı vardır. Hindistan ve Çin gibi ülkelerde, gram negatif ve fungal olgular, Avrupa ve Amerika rakamlarına

göre çok daha yüksektir [Anand 2000] . Streptokok enfeksiyonları ise Avrupada Amerikaya göre daha yüksek olarak bildirilmektedir (Amerikada yapılmış olan EVS 'de streptokok enfeksiyonunun düşük sıklık göstermesi, ciddi olguların bu çalışma dışında bırakılması ile ilgili olabilir, bu konudaki tartışma aşağıda devam edecektir).

Tablo 6. Çeşitli bölgelerde postoperatif endoftalminin etiyolojisi (%)

MİKROPLAR	EVS ¹	UK ²	HOLLANDA ³	HINDİSTAN ⁴	HINDİSTAN ⁵	ÇİN ⁶
GRAM POZİTİF		93,4			53,1	73,9
CNS	70	62,3	53,6	18,6	33,3	45,5
S. AUREUS	10	4,9	12	11,4		12,4
STREPTOCOCCUS SPP.	9	19,6	19	2,9	10,3	6,2
ENTEROCOCCUS SPP.	2	3,3	1,8	1,4		7,2
DİĞER GRAM POZİTİF	3	3,3	5,2	10		2,6
GRAM NEGATİF	6	6,6	6	42	26,2	13,4
MANTAR	-	-	-	7,1	16,7	12,7

Not: Polimikrobiyal kültürler ortaya çıkmış ve ayrı olarak tanımlanmamıştır.

1 Han ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır, 1996.

2 Mollan ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır, 2007.

3 Pijl ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır, 2010.

4 Jambulingam ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır, 2010 .

5 Kunimoto ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır, 1999. "Gram pozitif", %46,8 kok ve %6,3 basil içermektedir.

CNS, S. epidermidis olarak belirtilmiştir. Ps. aeruginosa, "Gram negatif" mikropların %19,8'ini oluşturmaktadır.

6 Sheng ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır, 2011.

METİSİLİNE DİRENÇLİ S. AUREUS (MRSA) VE S. EPİDERMİDİS (MRSE) VE GENEL TOPİKAL ANTİBİYOTİKLERE KARŞI GELİŞEN DİRENÇ:

MRSA ve MRSE gibi ajanlara bağlı potansiyel enfeksiyon konusu, bu mikroorganizmalara tüm dünyadaki endoftalmilerden elde edilen dirençli suşlar arasında giderek daha sık rastlanması nedeni ile dikkatleri daha çok çekmeye başlamıştır. 2010 yılında Bascom Palmer Göz Enstitüsünden Major ve ark, 1995 yılı başından 2008 yılı başına kadar olan dönemde ortaya çıkan ve değişik göz cerrahileri sonrasında görülen ve Staf. aureus'a bağlı 32 adet endoftalmi olgusunun retrospektif değerlendirmesinde, olguların %41'lik bölümünde MRSA tespit etmişlerdir. Bununla ilgili olarak da, izole edilen MRSA'ların %62'sinin 4.kuşak florokinolonlardan moxifloksasin ve gatifloksasine karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir [Şek. 1, Major et al, AJO 2010]. Bu seride de, tıpkı Ocular TRUST çalışmasının sonuçlarında olduğu gibi, MRSA, trimetoprimine oldukça yüksek duyarlık göstermekte fakat, florokinolon ve diğer ajanlara karşı düşük bir duyarlık göstermektedir. Ocular

TRUST çalışmasında tespit edilen MRSA 'ların sadece %15.2 'lik bir kısmı test edilen florokinolonlara duyarlı idi.

MRSA/E'lerin oküler enfeksiyonları, dünyanın değişik bölgelerinde farklı sıklıklarda izlenmekle birlikte özellikle Asya'dan son zamanlarda yapılmış çok sayıda yayında, konjunktiva örneklerinden oldukça yüksek oranlarda üreme elde edildiği bildirilmektedir. Bu nedenle okuyucunun lokal bakteriyel duyarlık/direnç eğilimleri konusunda dikkatli olması tavsiye edilir. Aşağıdaki haritada, Avrupadan katılan ülkelerde izole edilen MRSA suşlarının oranları görülmektedir. (Belirtilen direnç oranlarının, ESCRS çalışma döneminde uygulanan enfeksiyon tedbirleriyle ilgili olarak farklı veya daha yüksek olabileceğini unutmamak gerekir).

ESCRS çalışmasında hiç MRSA endoftalmisi meydana gelmemiştir (Bakımevlerinde kalanlar gibi yüksek risk grupları çalışma dışında tutulmuştur)⁴. Gentamisin Streptococcus spp. karşısında zayıf bir etkinlik göstermesinden hareketle, tüm streptokokların, gentamisine karşı dirençli olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Shorstein ve ark'larının çalışmasında², 2008 yılında görülen bir endoftalmide MRSA üretilmişti ve bu olguya intrakameral

antibiyotik enjeksiyonu yapılmamıştı ve sadece ameliyat sonrasında tobramisin damla kullanılmıştı.

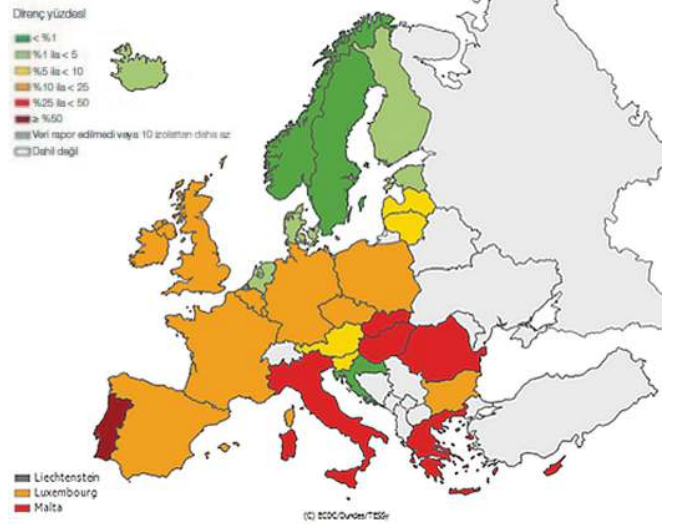
ESCRS çalışmasında, oxasiline dirençli olduğu düşünülen 3 adet *S. epidermidis* suşu izole edilmiştir (direnç tanımı MIC değeri 0.75 ve 1 mcg/ml üzerinden yapılmıştır). Bu suşlardan ikisi ise sefuroksime de dirençli olarak sınıflandırılmıştır. (Burada MIC değerleri 1.5 ve 3 mcg/ml olarak alınmışken, BSAC ve DIN kırılma noktası < 4 mcg/ml ve CLSI kırılma noktası ise < 8mcg/ml olarak alınmıştır).

Bu bilgiler, lokal duyarlık testlerine olan ihtiyacın ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır ve bu rehberin EK-II kısmında tanımlandığı gibi bakteriyel eradikasyonun arka planında önemli farmakokinetik/ farmakodinamik ilkelerin kavranması gerektiğine işaret edilmektedir. Avrupada, hastanede yatarak uzun süre izlenmekte olan risk altındaki hastaların tarama programlarına MRSA taramalarının da katılması gerektiği aşikar olmakla birlikte, ayaktan tedavi gören bir çok hasta, bu tür rutin tarama programlarına hala alınamamaktadır.

MRSA/E enfeksiyonlarının tedavisinde en etkili antibiyotik vankomisin olmakla birlikte, bu konuda profilaktik amaçtan çok, vankomisinin tedavi için rezervde tutulması tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte taramalarda MRSA taşıdığı saptanmış bir hastaya katarakt cerrahisi gerekli olduğunda, intrakameral vankomisin kullanılabilir ve bunu kullanan merkezler, tarama sonucu ile bunu gerekçelendirmektedir. Sefuroksim veya florokinolonlar, MRSA/E tedavisinde endikasyona sahip olmasalar bile, ön kameraya çok yüksek dozlarda uygulandığında, standart laboratuvar tanımlarına göre duyarlı olarak sınıflandırılmamış suşlar üzerinde bir

etki meydana getirebilirler ama doğrusu bu konuda bir rehber de mevcut değildir. (Ek-II deki, bakteriel eradikasyon için zaman/öldürme profillerine bakılabilir) . Aşağıda tartışılacağı üzere, preoperatif PVI (veya klorheksidin) kullanılması katarakt cerrahisi profilaksisinde oküler yüzey antisepsisinde esastır. Povidon İodin, her ne kadar bildirilmiş zaman/konsantrasyon/ölüm eğrileri değişiklik gösterse bile, MRSA/E'ye karşı etkinliğe sahiptir.

Şekil 1.



2011 yılında Avrupa'daki Metisiline Dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatlarının oranı ECDC veritabanından türetilmiştir

5 KATARAKT AMELİYATI SONRASI ENDOFTALMİ SIKLIĞI:

Günümüzde endoftalmi oranları, katarakt cerrahisi sonrası rutin bir profilaksi yöntemi olarak intrakameral enjeksiyonun benimsendiği ülkelerde oldukça düşmüştür. Birçok merkez, İsveç'te oluşturulan ilk raporlar ve 2007'deki ESCRS çalışmasının sonuçları yayımlandıktan sonra intrakameral sefuroksimi kullanmaya başlamıştır.

Tablo 7 de post-operatif endoftalmi oranları, intrakameral sefuroksim kullanımı öncesi %0.3 ila % 1.2 arasında değişmekte iken bu oranların sefuroksim kullanımı sonrası

% 0.014 ila 0.008 oranında olduğu, intrakameral sefuroksim kullanımı ile tüm post operatif endoftalmi oranlarında 7 ila 28 kat azalma saptandığı görülmektedir. Tablo 8' de intrakameral sefazolin uygulanan ve uygulanmayan hastalarda postoperatif endoftalmi gelişim oranlarını gösteren 3 ayrı klinik araştırmanın sonuçları görülmektedir.

Tablo 7. İntrakameral (IC) sefuroksimin kullanıldığı/kullanılmadığı postoperatif endoftalmi için rapor edilen insidans (% , hasta sayısı)

IC SEFUROKSİM VAR	IC SEFUROKSİM YOK	ÜLKE	REFERANS (hasta sayısı)
0,048	0,35 ^a	İsveç	Lundstrom, ⁵ 2007 - (225.000)
0,05	0,35	9 ülke ^b	ESCRS çalışması, ¹ 2007 - (16.000)
0,044 (2289) ^c	1,238 (2826) ^c	Fransa	Barreau, ⁶ 2012 - (5115 toplam) ^c
0,08 (3971) ^d	0,55 (4219) ^d	Güney Afrika	Van der Merwe, ⁷ 2012 (8190 toplam) ^d
0,014 ^a	0,31 ^f	ABD	Shorstein, ² 2013 (16.264) ^d
0,043 (7057) ^g	0,59 (6595) ^g	İspanya	Garcia-Saenz, ⁸ 2010 - (13.652 toplam) ^g
0,039 (12.868) ^h	0,59 (6595) ^h	İspanya	Rodríguez-Caravaca, ⁹ 2013 (19.463) ^h
0,027 (455.054) ⁱ	0,39 ⁱ	İsveç	Friling, ³ 2013 (464.996)

a. İntrakameral sefuroksim almayan 11.000 hastadan oluşan altı grupta

b. Dahil olan ülkeler Avusturya, Belçika, Almanya, İtalya, Polonya, Portekiz, İspanya, Türkiye, İngiltere.

c. Post-IC sefuroksim kullanımı, 2006-2008, 2289 hastada; pre-IC sefuroksim kullanımı, 2003-2006, 2826 hastada.

d. Post-IC sefuroksim kullanımı, 2006-2008, 3971 hastada; pre-IC sefuroksim kullanımı, 2003-2006, 4219 hastada.

e. IC moksifloksasin veya IC vankomisin yerine kullanıldığı şüphelenilen alerji durumu olmadığı sürece, tüm hastalarda IC sefuroksim kullanılan dönem için oranlar.

f. IC sefuroksim kullanımından önceki oranlar.

g. Post-IC sefuroksim kullanımı, 2005-2008, 7057 hastada; pre-IC sefuroksim kullanımı, 1999-2005, 6595 hastada.

h. IC sefuroksim kullanımından önceki 1999-Ekim 2005 ve IC sefuroksim başlangıcından sonraki Ekim 2005-2012 için oranlar. Bu rapor dizisi, Garcia Saenz, 2010'un hasta tabanını genişletmektedir.

i. 455.054 vakada sefuroksim 1 mg kullanılmış (%0,026); 6897 vakada moksifloksasin 0,2 mg kullanılmış (%0,029); vakaların yaklaşık %4'ünde sefuroksim 1 mg ve ampisilin 100 µg birlikte kullanılmış.

Tablo 8. İntrakameral sefazolinin kullanıldığı/kullanılmadığı postoperatif endoftalmi için rapor edilen insidans (% , hasta sayısı)

IC SEFAZOLIN VAR	IC SEFAZOLIN YOK	ÜLKE	REFERANS (hasta sayısı)
0,01 (20.638) ^a	0,064 (29.539) ^a	Singapur	Tan, 2012 (50.177)
0,05 (13.305) ^b	0,63 (11.696) ^b	İspanya	Romero-Aroca, 2012 (25.001)
0,047 (12.649) ^c	0,422 (5930) ^c	İspanya	Garat 2009 (18.579)

a. Temmuz 1999-Haziran 2006 arasında, cerrahinin sonunda subkonjunktival sefazolin ve diğer maddeler verilmiştir. Temmuz 2006 ile 30 Haziran 2010 arasında sefazolin, intrakameral enjeksiyonla değiştirilmiştir.

b. Ocak 1996-Aralık 2002 arasında intrakameral sefazolin uygulanmamıştır.

Ocak 2003-Aralık 2009 arasında hastalar, cerrahinin sonunda intrakameral sefazolin 1 mg almıştır.

c. Ocak 2002-Aralık 2003 arasında intrakameral sefazolin uygulanmamıştır.

Ocak 2004-Aralık 2007 arasında hastalar, cerrahinin sonunda intrakameral sefazolin 2,5 mg almıştır.

ENDOFTALMİ ORANLARININ TARİHSEL DEĞİŞİMİ

Son 50 yıl içerisinde bildirilen endoftalmi oranları sütürsüz İKKE cerrahisinden sütürlü İKKE cerrahisine geçiş, sütürlü EKKE ve IOL implantasyonu, küçük cerrahi kesiden IOL implantasyonuna olanak sağlayan fakoemülsifikasyon cerrahisi gibi cerrahi teknikteki gelişmelere paralel olarak dalgalı bir değişkenlik göstermektedir. Ameliyat mikroskoplarının kullanıma girmesi ve geliştirilmesi de cerrahi prosedürün genel kalitesinde önemli bir artış sağlamıştır. 20.yüzyılın başlarında katarakt cerrahisi sonrası endoftalmi oranları %10 gibi oldukça yüksek olarak bildirilmiştir. 1970 ile 1990 yılları arasında, gelişen sterilizasyon koşullarıyla birlikte skleral veya limbal insizyonlu EKKE'nin (ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu) kullanılmaya başlanması, endoftalmi oranlarını Avrupa'da yaklaşık %0.12'ye ve ABD'de %0.072'ye düşürmüştür. 1990 - 2000 arasındaki on yılda, rapor edilen endoftalmi oranları büyük oranda değişiklik göstermiş olup, fakoemülsifikasyon ve saydam kornea insizyonlarının kullanımında artış ile beraber, endoftalmi oranları, yapılan bazı retrospektif çalışmalarda %0.3 - %0.5 arasında rapor edilmiştir. Son yıllarda, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki cerrahi merkezlerden bildirilen endoftalmi oranlarının, intrakamaral antibiyotik kullanılan Avrupa ülkelerindeki kadar düşük bulunması tartışmalı bir durum yaratmış olsa da, muhtemelen bunun nedeni ABD'de intrakamaral yerine, yoğun miktarda perioperatif antibiyotik damla kullanımıdır. Fakat bu sonuçlar retrospektif bireysel seri

veya merkezlerin sonuçları olup, popülasyon temelli değildir. 2003-2004 yılları arasında ABD Medicare verileri endoftalmi oranlarının, eyaletler arasında ve cerrah başına ameliyat sıklığına göre ciddi oranda değişebileceğini göstermiştir [Keay 2012]. Birleşik Amerikadan son zamanlarda yapılmış olan çalışmalardan birinde² Kuzey Kaliforniya bölgesinde intrakamaral antibiyotik kullanımından önceki eski oranlarla ESCRS çalışmasındaki kontrol grubu-A'nın oranları (yaklaşık % 0.35) arasında belirgin bir benzerlik vardır. Bu da göstermektedir ki, bu gerçek eski rakamları yansıtmaktadır. Aynı zamanda buradaki her iki çalışmadan elde edilen oranlarla İsveç raporlarının verileri benzerdir (Shorstein; %0,31, ESCRS çalışması Grup A; %0,35, Lundstrom çalışmasının intrakamaral sefuroksim almayan alt grubu % 0,35). Tablo 7 ve 8 de gösterilen eski yüksek endoftalmi oranlarının hepsi % 0.3'ün üzerindedir ve bunlar katarakt cerrahisi sonunda intrakamaral enjeksiyon uygulaması döneminden önceye aittir.

Mevcut bulgular, dünya üzerindeki çeşitli bölgeler, cerrahi merkezler ve popülasyonlara göre endoftalmi oranlarının farklılıklar gösterdiği gerçeğine işaret etmektedir. Ayrıca her cerrah, özel risk faktörlerinin herhangi bir hastayı etkileyebileceği ve enfeksiyon riskini arttırabileceği durumlarla karşılaşabilir. Avrupa ve Kuzey Amerika dışında postoperatif endoftalmiyi ele almak daha da zorunlu bir ihtiyaçtır çünkü gelişmekte olan ülkelerdeki enfeksiyon oranları genellikle daha yüksektir ve bu bölgelerdeki enfeksiyon ajanlarının tedavisi daha zordur.

İNTRAKAMARAL ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİNİN KULLANIMI SONRASINDA AZALAN ENDOFTALMİ ORANLARI:

Burada en önemli nokta, katarakt ameliyatının sonunda 1 mg sefuroksim'in profilaksi amacı ile intrakamaral uygulanması ile, postoperatif endoftalmi oranlarının birkaç kat azalmış olması ve ortaya çıkan bu klinik kazançların, tüm dünyada kabul görmesidir. Tablo 7 ve 8 'de gösterilen intrakamaral antibiyotik sonrasında enfeksiyon oranlarındaki dramatik azalma, bu uygulamanın standart profilaksi yöntemi olmasını sağlamıştır.

2010 yılında Garcia Saenz'in çalışmasını daha geniş olarak ele alan Roriguez-Caravaca ve arkadaşlarının yaptığı son çalışmada intrakamaral sefuroksim'in tedaviye eklenmesi ile, endoftalmi oranlarının % 0.59 dan % 0.039'a (5/12868 olgu) düştüğü gösterilmiştir (Tablo 7). 1999 – 2005 ekim döneminde retrobulber anestezi ile ameliyat edilen 6595 olguda endoftalmi oranı %0.59 idi (39 / 6596 olgu). Bu olgularda profilaktik olarak ameliyat öncesinde povidon iodin (veya Klorheksidin), ameliyat sonunda 20 mg subkonjunktival gentamisin ile postoperatif evrede % 0.3'lük ofloksasin ve % 0.1 deksametazon damla kullanılmıştır. Ekim 2005 Aralık 2012 arasındaki dönemde, 1 mg intrakamaral sefuroksim (veya alerjik hastalarda vankomisin) rejime eklenmiş ve ardından endoftalmi

oranlarında 15 katlık bir düşüş görülmüştür. İsveç Ulusal Katarakt Kayıt Departmanının 2013 güncellemesinde³ ,altı yıllık bir dönemde 464.996 katarakt ameliyatı sonrasında %0,029'luk bir endoftalmi sıklığı bildirilmekte ve aynı zamanda profilaksiye topikal antibiyotik damla eklenmesinin, intrakamaral antibiyotik profilaksisine ek bir klinik fayda sağlamadığı belirtilmektedir.

Shorstein ve Arkadaşlarının Raporu (ABD) 2013

Yakın zamanda ABD'den bildirilen ve Kuzey Kaliforniya'daki bir merkezin çalışmasını sunan rapor² Avrupa'da yapılmış olan ESCRS çalışmasının sonuçlarıyla karşılaştırma yapmaya uygun veriler sunmaktadır.

ABD'den yayınlanan ve intrakamaral sefuroksim kullanımının giderek arttığı süreci üç dönem halinde ele alan çalışmada (Tablo 9) bu dönemler şu şekilde ayrılmıştır: birinci dönem, intrakamaral enjeksiyonun yapılmadığı eylül 2007 öncesi dönemi; ikinci dönem: şüpheli penisilin – sefalosporin allerjisi veya arka kapsül rüptürü olan olgular dışında 1 mg sefuroksim verilen eylül 2007 - Aralık 2009 dönemi; üçüncü dönem: penisilin–sefalosporin allerjisinden şüphelenilen veya posterior kapsül rüptürü bulunan olgular da dahil olmak üzere tüm olgulara intrakamaral antibiyotik uygulanan Ocak 2010- Aralık 2011 dönemi (penisilin– sefalosporin allerjisi durumunda moksifloksasin veya vankomisin uygulanmıştır).

Tablo 9. İntrakameral antibiyotik kullanımındaki artışla endoftalmi oranlarında azalma

Kuzey Kaliforniya Göz Departmanında intrakameral antibiyotiklerin kullanımının ardından düşen postoperatif Endoftalmi oranları		
Endoftalmi Oranları		
2007	Pre I/C Sefuroksim	%0,31
2007-2009	PCR/alerji hariç	%0,143 2.2x
2010-2011	Tüm hastalar	%0,014 10.2x

*Referanstan uyarlanmıştır**

İntrakameral enjeksiyonun hiç uygulanmadığı dönem ile tüm hastalara intrakameral enjeksiyonun yapıldığı dönem arasındaki endoftalmi sıklığının toplam azalma oranı yaklaşık 22 kat'tır (% 0.31'den % 0.014'e düşmüştür). Aynı zamanda bu rapor arka kapsül kayıplarında intrakameral sefuroksim'in etkinliğini de vurgulamaktadır. ABD'de damlaların intrakameral olarak kullanımının sınırlandırılmadığı gözönünde bulundurulursa, bu çalışmanın bulguları ESCRS çalışmasının intrakameral enjeksiyona ilişkin verilerini açıkça desteklemektedir.

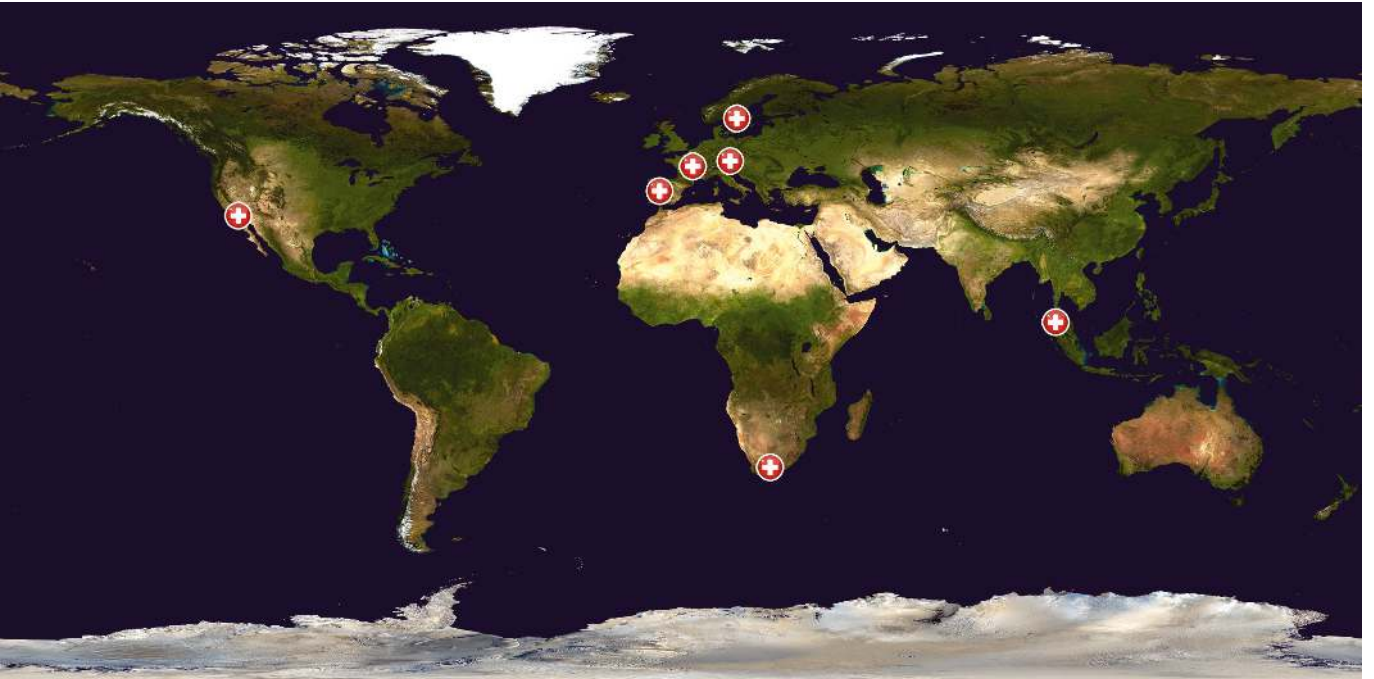
Son zamanlarda Singapur'dan yayınlanan ve sefuroksim yerine sefazolin kullanılmış olan bir çalışma da intrakameral

enjeksiyon düşüncesini desteklemektedir. Tan ve arkadaşları, intrakameral sefazolin uygulamasına başladığı dönemin öncesi ve sonrasındaki postoperatif endoftalmi oranlarını değerlendirmişlerdir (Tablo-8) (2012). Cerrahide tüm diğer uygulamalar aynı kalmak şartı ile, intrakameral sefazolin uygulamasının başlatıldığı dönem öncesinde, profilaksi amacı ile, subkonjunktival sefazolin, gentamisin ve dexametazon kullanılmaktaydı. Daha sonra, subkonjunktival sefazolin uygulamasının yerine, intrakameral sefazolin enjeksiyonuna geçilmiştir. İntrakameral sefazolin uygulama öncesi endoftalmi oranları %0.64 iken, profilaktik tedavide intrakameral sefazoline dönülmesi ertesinde bu oran %0.01'e düşmüştür. Yani, endoftalmi sıklığı yaklaşık altı kat azalmıştır.

Romero-Aroca⁹ katarakt ameliyatının sonunda rutin olarak uygulanan intrakameral sefazolin enjeksiyonu dönemi ile bunun öncesindeki döneme ait sonuçları yayınlamışlardır. ESCRS çalışmasının öncesine isabet eden bir dönemde intrakameral enjeksiyonlara başlamışlardır ve iki dönem arasındaki postoperatif endoftalmi sıklıkları arasında yaklaşık 12 kat fark vardır (Tablo-8). Garat (2009) fakoemülsifikasyonun sonunda intrakameral sefazolin kullanımına başladıktan sonra postoperatif endoftalmi sıklığında yaklaşık 9 kat azalma bildirmiştir.

Literatüre tüm dünyadan yapılan bu son katkılar, ESCRS'nin endoftalmi profilaksisi ve intrakameral sefuroksim enjeksiyonuna bağlı klinik faydayı ortaya koyduğu çalışmadaki temel bulguları desteklemektedir.

Şekil 2. İntrakameral antibiyotik profilaksi kullanılan, bildirilen hasta rapor dizileri



6 ENDOFTALMİ VİTREKTOMİ ÇALIŞMASI (EVS)

Ulusal Göz Enstitüsü'nün desteğiyle, Doktor Bernard Doft yönetiminde, 1990-1995 yılları arasında ABD'de gerçekleştirilen Endoftalmi Vitrektomi Çalışması¹⁰ (EVS), ESCRS çalışması için önemli bir temel oluşturmuştur. Bu çalışmanın amacı, esas olarak postoperatif bakteriyel endoftalminin tedavisinde pars plana vitrektominin temel rolünü araştırmak, intravenöz antibiyotik uygulamasının tedavideki yerini tanımlamak ve postoperatif bakteriyel endoftalmi sonuçlarını tedavi dışında etkileyebilecek muhtemel faktörleri değerlendirmektir.

Katarakt cerrahisi sonrası akut endoftalmi tablosu gelişen olguların tedavisinde, vitrektomi ve intravenöz antibiyotik kullanımının etkinliğini değerlendirmek amacı ile, olgular, randomize olarak dört farklı gruba ayrılmıştır.

- 1) Vitrektomi+intravenöz antibiyotik uygulananlar
- 2) İntravenöz antibiyotik kullanılmaksızın vitrektomi uygulananlar
- 3) Vitreus tap - biyopsisi + intravenöz antibiyotik uygulananlar
- 4) İntravenöz antibiyotik kullanılmaksızın vitreus tap – biyopsisi yapılanlar

Vitrektomi olgularında dokuz aylık dönem sonunda görme keskinliği ve ortam saydamlığı bulguları aşağıdaki gibi idi:

- Başlangıçtaki görme keskinliği el hareketi veya daha iyi olan ama erken vitrektomiden yarar sağlamayan olgular.
- Başlangıçtaki görme keskinliği sadece ışık hissi düzeyinde olan ve erken vitrektomi yapılan olguların diğer gruplar ile görsel sonuçlarının mukayesesine bakacak olursak:

- a) Erken vitrektomi yapılan olgularda 20/40 ve daha iyi görme keskinliği diğer gruplara göre 3 kat daha fazladır.
- b) Erken vitrektomi yapılan olgularda 20/100 ve daha iyi görme keskinliği diğer gruplara göre 2 kat daha fazladır.
- c) Erken vitrektomi yapılan olgularda 5/200 ve daha az düzeydeki ciddi görme kayıplarının sıklığı diğer grupların yarısı kadardır.

İntravenöz antibiyotik: Sistemik antibiyotik uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında sonuç görme keskinliği ve ortam netliği açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre başlangıçtaki görme keskinliği el hareketi ve daha iyi olanlar, vitreus-tap veya biyopsisi ile tedavi edilebilir. Başlangıçtaki görme keskinliği sadece ışık hissi düzeyinde olanlar, erken pars plana vitrektomi ile tedavi edilebilir. Bu çalışmada intravenöz antibiyotik kullanımının somut bir faydası saptanmamıştır. Endoftalmi vitrektomi çalışmasının burada anlatılmasının sebebi tarihi önemi nedeniyle, yoksa bu günkü klinik pratiği yansıtmamaktadır. Endoftalmi vitrektomi çalışmasında, başlangıçta ışık hissini kaybetmiş olgularla, ortam bulanıklığı güvenli vitrektomiye uygun olmayan olgular değerlendirilmemiştir. Katarakt cerrahisi sonrası ilk altı hafta içerisinde endoftalmi ile gelen 855 olgudan ilk aşamada 510 tanesi seçilmiş olmakla birlikte, çalışmaya sadece 420 tanesi dahil edilmiştir. Bu da sonuçların biraz daha olumlu yöne kaymasına neden olmuş olabilir. 1995 yılında yayınlanmış olan endoftalmi vitrektomi çalışmasının bu sonuçlarının bu günkü ESCRS rehberlerinde doğrudan yer alması gerekli değildir. Bununla birlikte bu çalışmanın en çok tartışılacak yönü, aşağıda da ele alınacağı gibi sistemik antibiyotik uygulamasının tedavideki rolüdür.

7 KATARAKT CERRAHİSİ SONRASI ENDOFTALMİ PROFİLAKSİSİ İLE İLGİLİ ESCRS ÇALIŞMASI:

Katarakt cerrahisinde endoftalmi profilaksisine ilişkin olarak mevcut literatür klinisyenlere çok yeterli bir veri sağlayamamaktadır. Çünkü şimdiye kadar yapılmış birkaç tane çalışma dışında randomize prospektif klinik çalışma yapmak için çok yüksek sayıda hasta gerekmektedir. Tek bir uygulama olarak intrakameral enjeksiyonun değerini net olarak tanımlayan ve istatistik olarak anlamlı sonuca ulaşmış sayabileceğimiz sadece bir çalışma vardır.

Katarakt cerrahisi sonrası postoperatif endoftalmi profilaksisine ilişkin olarak düzenlenmiş ESCRS çalışmasının sonuçları 2007 yılında yayınlanmıştır ve bu çalışmada dört farklı perioperatif profilaksi uygulamasının değerlendirildiği dört ayrı çalışma grubunda endoftalmi sıklıkları tanımlanmıştır¹. Bu çalışma öncelikli olarak temel bir soruya cevap bulmak için düzenlenmişti. Perioperatif antibiyotik kullanımı endoftalmiyi önler mi; ve eğer önler ise bu antibiyotikler hangi yolla kullanılmalıdır (intrakameral, topikal)?

Bu çalışma aynı zamanda çalışmaya dahil olan Avrupa ülkelerindeki postoperatif endoftalmi oranlarının ortaya çıkmasına yardımcı olmuştur.

ESCRS ÇALIŞMA TASARIMI

ESCRS çalışması, katarakt ameliyatının sonunda uygulanan intrakameral 1mg sefuroksim enjeksiyonunun etkisini değerlendiriyorken, aynı zamanda bu gruptaki ve perioperatif damla kullanılan ve kontrol grubundan oluşan diğer çalışma gruplarındaki postoperatif endoftalmi sıklıklarını karşılaştırmıştır. Çalışma grupları tablo 10'da gösterilmiştir.

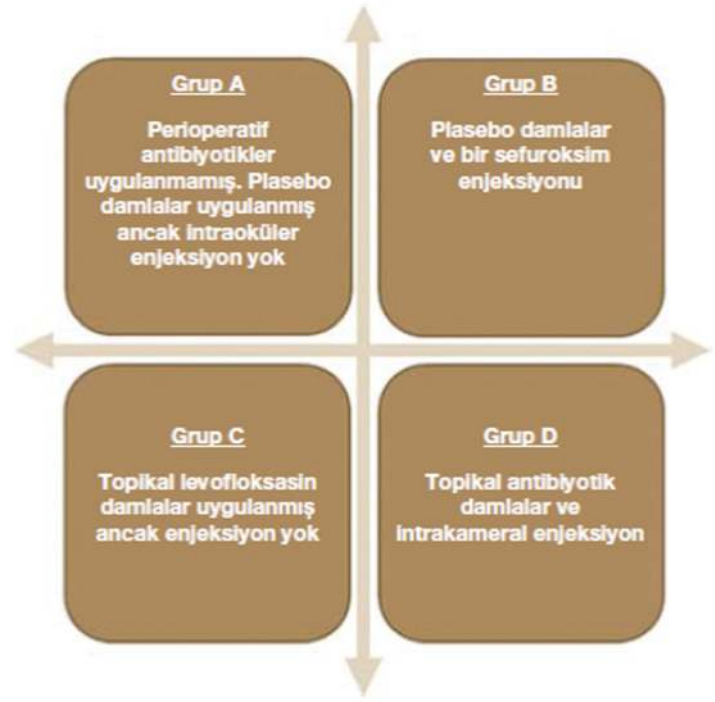
Dokuz Avrupa ülkesindeki 23 merkezde çalışmaya alınan 16000 den fazla olgu değerlendirilmiştir. Çalışmada dört farklı uygulamanın profilaktik etkisini değerlendirmek üzere 2 x 2 faktörlü prospektif randomize bir tasarım tercih edilmiştir. Etik

nedenler ile intrakamaral plasebo uygulaması yapılmamıştır. Bununla birlikte topikal antibiyotik uygulamasında (levofloksasin) maskeleyen yöntemi tercih edilmiştir.

Çalışmadaki her 4 grup da ameliyat öncesinde standart olarak povidon iodin ve ,ameliyat sonrasında'da 6 gün boyunca günde 4 kez olmak üzere levofloksasin damla kullandılar. Grup A olarak belirlenen grup, kontrol grubu olarak değerlendirmeye alınmakla birlikte, etik nedenlerle absölu kontrol gruplarında olduğu gibi tümüyle tedavisiz bırakılmak yerine, burada bahsedilen "minimal tedaviyi", temel tedavi olarak almıştır. Burada iki değişken vardı: 1) Ameliyatın sonunda intrakamaral 1 mg sefuroksim enjeksiyonu ve 2) Biri ameliyattan 30 diğeri de ameliyattan 60 dakika önce olmak üzere preoperatif evrede iki damla ve ameliyatın sonunda 5'er dakika ara ile toplam üç defa levofloksasin damlatılması. Bu çalışma tasarımında dört çalışma grubunun birbirleri ile karşılaştırılması sağlanmıştır.

Çalışmanın sonunda saptanan enfeksiyöz endoftalmiler kanıtlanmış ya da tahmini olarak kayıt altına alınmıştır. Ön kamaradan ve vitreus kavitesinden labaratuvar testleri için alınan örneklerde gram boyama, hücre kültürü ve PCR yapılmıştır. Yapılan bu üç labaratuvar testinden herhangi biri pozitif olduğunda hasta, kanıtlanmış endoftalmi olarak tanımlanmıştır. ESCRS çalışması postoperatif endoftalmiye neden olan mikro organizmaların tanımlanmasında gram boyama ve mikrobiyolojik kültür gibi geleneksel labaratuvar yöntemlerinin yanına PCR testini de ilave etmiştir. 24 oftalmoloji biriminden elde edilen örnekler Avrupadaki 2 moleküler biyoloji laboratuvarına (Regensburg, Almanya ve Alicante, İspanya) ve 9 mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Bir veya daha fazla test yöntemiyle

Tablo 10. ESCRS Çalışması 2X2 Faktöriyel Tasarım



enfeksiyöz endoftalmi tanımlaması yapılmış olgu sayısı 20 adettir ve aslında tahmini endoftalmi sayısı 16603 hastalık seride 29 olgudur. Buradaki 20 olgudan 14 tanesi kültür pozitif ve bir tanesi aynı zamanda PCR pozitif. Yirmi olgudan 6 tanesi ise PCR pozitif olmasına rağmen gram boyamada ve kültür'de negatif sonuç vermiştir.

ESCRS ÇALIŞMA SONUÇLARI

ESCRS çalışması, katarakt ameliyatın sonunda 1 mg intrakamaral sefuroksim enjeksiyonunun yapılması ile postoperatif endoftalmi risk oranlarının yaklaşık 5 kat kadar daha azaldığını ortaya koymuştur (olası endoftalmiler için $p=0.001$; kanıtlanmış endoftalmiler için $p=0.005$ olarak kabul edilmiştir). ESCRS çalışmasında oluşturulan 4 çalışma grubundan en az endoftalmi oranı hem intrakamaral sefuroksim hem de perioperatif topikal levofloksasin uygulanan D grubunda saptanmıştır. Bu grupta olası endoftalmi oranı %0.049 ve kanıtlanmış endoftalmi oranı %0.025 olarak saptanmıştır. Dört çalışma grubunda ortaya çıkan endoftalmi oranları tablo 11'de gösterilmiştir.

ESCRS çalışmasının intrakamaral sefuroksim verilen gruplarında 5 hastada endoftalmi saptanmıştır. Bunlardan 3'ü metisiline dirençli koagülaz negatif stafilocoklardır (üstteki mikrobiyoloji bölümünde bahsedilmiştir). Alt analiz yapıldığında, her ne kadar intrakamaral sefuroksim uygulamasıyla topikal levofloksasin damlalar arasında birbirlerini destekleyici bir etki olsa da, tek başına sefuroksime bağlı etkinlik, streptokokal suşlar üzerinde CNS (koagülaz negatif stafilocok) suşlarına göre daha güçlü bulunmuştur.

Bu çalışma Avrupaki çeşitli ülkeler ve çeşitli bölgelerde yapılmış olmasına rağmen çalışmada ne MRSA ne de Gram

negatif organizmalara bağlı, ne de sefuroksim almış grupta streptokokal suşlara bağlı endoftalmi görülmemiştir.

Bu çalışmanın sonuçları arasındaki bir diğeri önemli nokta da salgıladığı ekzotoksinler ve toksik ürünler nedeni ile göz dokularında yıkıcı bir harabiyete neden olan streptokokal enfeksiyon oranlarıdır. Stafilocok ve streptokoklara bağlı endoftalmiler arasındaki mukayeseli görsel sonuçlar tablo 12'de görülmektedir. Streptokok endoftalmisi stafilocok endoftalmisine oranla hem daha erken başlangıçlı olup hem de daha düşük görme dereceleriyle sonuçlanmaktadır.

Bu çalışmada intrakamaral sefuroksim enjeksiyonunun yanı sıra bazı risk faktörleri de değerlendirilmiştir. Katarakt cerrahisinde saydam korneal kesi ile skleral tünel tekniği karşılaştırılmıştır ve saydam korneal keside postoperatif endoftalmi riski 5.88 kat daha fazla bulunmuştur. Akrilikler ile mukayese ettiğimizde optik materyali silikon olan intraoküler lenslerde endoftalmi riski 3.13 kat fazla iken, herhangi bir cerrahi komplikasyonun olması da endoftalmi riskini 4.95 kat artırmaktadır. Bunun yanı sıra erkek hastalarda ve daha deneyimli cerrahların yaptığı ameliyatlarda endoftalmi oranı daha yüksek bulunmuştur.

Endoftalmi vakalarının karakteristik özellikleri bir sonraki yayında açıklanmıştır¹¹. ESCRS çalışmasındaki 4 çalışma grubunun tümünde meydana gelen toplam 29 endoftalmi

olgusunun belirti ve bulguları ile başlangıç zamanları Tablo 13'te gösterilmektedir. ESCRS çalışmasının intrakameral sefuroksim alan gruplarında erken başlangıçlı (1-3 gün) endoftalmiye rastlanmamıştır. Dört ve yedinci günler arasında endoftalmi gelişen 7 hastanın beşi intrakameral sefuroksim almayan gruplara mensuptur. 8 ile 14. günler arasında endoftalmi gösteren hastalardan birisi grup B'ye mensup ve kanıtlanmış endoftalmi olgusu iken (yetersiz yara iyileşmesine bağlı S epidermidis olgusu), diğer olgu ise,

cerrahi komplikasyon geçirdikten sonra sefuroksim tedavisi almasına rağmen kanıtlanmamış endoftalmi göstermiştir.

14 günden sonra geç olarak ortaya çıkan 4 endoftalmi olgusundan ikisi kanıtlanmış ikisinde laboratuvar olarak kanıtlanmamış olgulardır ve bunların hepsi intrakameral antibiyotik tedavisi almayan kontrol A grubunda yer almaktadır. ESCRS ve EVS bulgularının karşılaştırılması, ileride anlatılacak olan akut endoftalmi teşhisiyle ilgili bölümde ele alınacaktır.

Tablo 11. ESCRS çalışma gruplarındaki endoftalmi insidansı¹

<p>Grup A</p> <p>Tedavi Amaçlı Hasta sayısı 4054</p> <p>Insidans Oranları (%) Toplam: 0,345 (%95 CI, 0,119-0,579) Kanıtlanmış: 0,247 (%95 CI, 0,118-0,453)</p> <p>Protokol Uyarınca Hasta sayısı 3990</p> <p>Insidans Oranları (%) Toplam: 0,326 (%95 CI, 0,174-0,557) Kanıtlanmış: 0,226 (%95 CI, 0,103-0,428)</p>	<p>Grup B</p> <p>Tedavi Amaçlı Hasta sayısı 4056</p> <p>Insidans Oranları (%) Toplam: 0,074 (%95 CI, 0,015-0,216) Kanıtlanmış: 0,049 (%95 CI, 0,006-0,178)</p> <p>Protokol Uyarınca Hasta sayısı 3997</p> <p>Insidans Oranları (%) Toplam: 0,075 (%95 CI, 0,016-0,219) Kanıtlanmış: 0,050 (%95 CI, 0,006-0,181)</p>
<p>Grup C</p> <p>Tedavi Amaçlı Hasta sayısı 4049</p> <p>Insidans Oranları (%) Toplam: 0,247 (%95 CI, 0,119-0,454) Kanıtlanmış: 0,173 (%95 CI, 0,070-0,356)</p> <p>Protokol Uyarınca Hasta sayısı 3984</p> <p>Insidans Oranları (%) Toplam: 0,251 (%95 CI, 0,120-0,461) Kanıtlanmış: 0,176 (%95 CI, 0,071-0,362)</p>	<p>Grup D</p> <p>Tedavi Amaçlı Hasta sayısı 4052</p> <p>Insidans Oranları (%) Toplam: 0,049 (%95 CI, 0,006-0,178) Kanıtlanmış: 0,025 (%95 CI, 0,001-0,137)</p> <p>Protokol Uyarınca Hasta sayısı 4000</p> <p>Insidans Oranları (%) Toplam: 0,050 (%95 CI, 0,006-0,181) Kanıtlanmış: 0,025 (%95 CI, 0,001-0,139)</p>

Çalışma grubu tedavileri Tablo 3'te açıklanmaktadır

Tablo 12. ESCRS çalışmasında bakteriyel suşlarla ilgili görme sonuçları

<p>STAFİLOKOK ENFEKSİYONLARI</p> <p>11 vakada nihai VA aralığı: 6/6 - 6/24 (20/20 - 20/80) Yasal olarak kör olan vaka yok, yani: 6/60 (20/200) veya daha düşük</p>
<p>STREPTOKOK ENFEKSİYONLARI</p> <p>8 vakada nihai VA aralığı: aralık 6/6 - ışık algılama yok (NLP) Yasal olarak kör olan 5 vaka 5 vaka da Streptokoklardan kaynaklanmaktadır 5 vakanın hiçbiri sefuroksim almamıştır</p>

Tablo 13. 29 endoftalmi vakasında belirti ve semptomların başlangıç zamanı (ESCRS çalışması)

BAŞLANGIÇ GÜNLERİ	VAKALAR		
	Toplam	Kanıtlanmış	Kanıtlanmamış
1 - 3	9	8	1
4 - 7	9	7	2
8 - 14	7	3	4
> 14	4	2	2

Referans 11'den uyarlanmıştır

8 POSTOPERATİF ENDOFTALMİ PROFİLAKSİNDE İNTRAKAMARAL SEFUROKSİM KULLANIMI

9. sayfadaki Şekil 2’de, katarakt cerrahisinde rutin profilaksi olarak intrakamaral sefuroksim kullanımının faydalı olduğunu rapor eden ülkeler ve merkezler gösterilmektedir. Ek olarak bu raporlar, sefuroksim uygulaması başlatıldıktan sonra endoftalmi oranlarındaki belirgin düşüşü de gözler önüne sermiştir.

ESCRS çalışmasının içerisindeki 9 ülkeye ait merkezlerin yanı sıra İsveç, Fransa, Güney Afrika, Singapur ve ABD’nin bir bölgesi, katarakt cerrahisinin sonunda intrakamaral sefuroksim veya başka bir antibiyotiğin katarakt ameliyatının sonunda rutin olarak kullanımını rapor etmektedirler.

İsveç’te yapılan çalışmanın bulgularının bir sonucu olarak artık İsveçli cerrahlar, fakoemülsifikasyon cerrahisinin sonunda 0,1 ml normal salin içinde 1 mg olacak şekilde hazırlanmış sefuroksimin intrakamaral enjeksiyonunu rutin olarak uygulamaktadırlar. İsveç’te geliştirilen bu teknik, 1 milyondan fazla hastadan veri toplanmasını sağlamıştır ve burada hem geçmişe ait, hem de ileriye dönük çalışmalar, intrakamaral sefuroksim enjeksiyonunun etkinliğini göstermiştir.

Son yayınlardan birisi tüm Avrupadaki katarakt cerrahilerinde ameliyat sonunda uygulanan intrakamaral sefuroksim

enjeksiyonlarının sıklığını incelemiştir. Bu çalışmaya katılan 193 cerrahın % 74’ü katarakt ameliyatı sonunda intrakamaral antibiyotik enjeksiyonunu hemen hemen daima uygulamaktadırlar. Bu da göstermektedir ki 2010 yılında yapılan ESCRS üye tarama çalışmasında elde edilen yaklaşık % 60’lık orana göre (Leaming 2011) ve 2009 yılında İngiltereden bildirilen (Gore 2009) % 55’lik orana göre de belirgin bir artış olmuştur. Birleşik Amerikada intrakamaral antibiyotik kullanımına ilişkin olarak yapılmış en iyi tarama çalışması ASCRS üyeleri arasında yapılmış olan Leaming 2010 anketidir. Burada intrakamaral antibiyotik kullanımını yaklaşık % 23 civarındadır ve 2007 verilerine göre anlamlı bir artış olmamıştır (Chang 2007). Bununla birlikte ASCRS üyelerinin yaklaşık % 82’lik bir kısmı, ticari bir intrakamaral antibiyotik olduğu taktirde bu uygulamayı yapabileceklerini ifade etmişlerdir. Dolayısı ile burada intrakamaral antibiyotik kullanılmasından kaçınılmasının asıl nedeni, ticari olarak ulaşılabilir uygun bir antibiyotiğin bulunmamasıdır.

Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2011 tarihli uygulama rehberinde “eşik üzeri antibiyotik düzeylerinin uzun süre etkinliğini garanti etmenin tek yolu ameliyat sonunda intrakamaral antibiyotik uygulanmasıdır” denilmektedir (AAO).

SEFUROKSİM

Sefuroksim, Streptokok ve Stafilokok gibi post operatif endoftalimde sıklıkla karşılaşılan Gram pozitif bakteriler üzerine güçlü etki gösteren beta-laktam grubu bir antibiyotiktir (MRSA, MRSE ve Enterokokus faecalis dışında). Sefuroksim, PBP (penisilin bağlayan protein)’ye bağlanarak bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe eder ve böylece hücre lizisini sağlar. Çoğu Gram negatif bakteri sefuroksime duyarlıdır (Psödomonaz auriginosa hariç). Aprokam, intrakamaral uygulanmak için hazırlanmış ve toz şeklinde 50 mg sefuroksim içeren ticari bir üründür. Bu ürün FDA’nın Avrupadaki eşdeğeri olarak kabul edilen EMA tarafından onaylanmış olup 2012 yılında toplam 16 Avrupa ülkesinde satışa sunulmuştur ve 2014 yılına kadar beş farklı ülkede daha piyasaya çıkması planlanmaktadır. Bu ilaç 0.1 ml’sinde 1 mg sefuroksim içeren tek kullanımlık bir flakondur. İlaç’ın prospektüsünde sefuroksim için epidemiyolojik eşik ilaç dozu değerleri şu şekilde bildirilmiştir.

- Stafilokokkus aureus için 4 mikrogram/ml’ye eşit ve daha az.
- Streptokokus pnomnia için 0.125 mikrogram/ml’ye eşit ve daha az.
- E.coli için 8 mikrogram/ml’ye eşit ve daha az.
- Proteus mirabilis için 4 mikrogram/ml’ye eşit ve daha az.
- Hemophilus influenza için 2 mikrogram/ml’ye eşit ve daha az.

Metisiline dirençli Staf aureus gibi ajanlara bağlı endoftalmi gelişen hastalarda alternatif tedavi yöntemleri önerilmektedir. Aprokam enjeksiyonu sonrası 30.saniyede 2614 ± 209 mg / l (10 hasta) ve 60.dakikada da 1027 ± 43 mg / l (9 hasta) düzeyinde intrakamaral sefuroksim saptanmıştır (mg/l – mcg/ml ile eş anlamlı olarak kullanılmıştır). Bir süredir intrakamaral profilaksi için kullanılan sefuroksim, sahip olduğu birkaç özellik nedeni ile sefazolinin de içinde bulunduğu birinci jenerasyon sefalosporinlerden farklılaşmaktadır. İkinci jenerasyon olarak adlandırılan bu sefalosporinler, Gram pozitif etkinliklerinin yanında bir dizi Gram negatif organizma üzerine de etkindirler ve bu özellikleri nedeni ile birinci jenerasyon sefalosporinlere göre daha üstündürler.

Sefuroksim bakterisidal bir etkiye sahiptir ve bakteriler üzerindeki öldürücü etkisi, MIC değerinin üzerindeki konsantrasyonlarda ne kadar süreyle kaldığına bağlıdır. Sefalosporinlerin maksimum öldürücü etkisi MIC değerlerinin 4-5 katına ulaştığında ortaya çıkar ve bu nedenle sefalosporinler ‘konsantrasyona bağlı antibiotikler’ olması yanı sıra aynı zamanda ‘zamana bağlı antibiyotikler’ olarak da kabul edilirler. Sefuroksim ve sefazolin MRSA ve Enterokokus faecalis’e karşı kullanılmazlar. Bu rehberin 15. bölümünde penisiline duyarlı alerjik hastalarda kullanım konusu tartışılmaktadır. Sefuroksim, penisilindeki yan zincirlerin benzerlerine sahip değildir ve bu nedenle sefazolin gibi diğer sefalosporinlere göre penisiline duyarlı hastalarda kullanımı daha güvenlidir.

Sefuroksime ticari anlamda ulaşamıyor ise, kullanım için hazırlanması gerekir ve bu işlem aşağıda ek- 1 bölümünde tanımlanmıştır. Burada hazırlanma işlemi ruhsatlı parenteral sefuroksimden yararlanılarak yapılır ve %0.9'luk steril salin içinde 10mgr/ml'lik konsantrasyona düşürülerek hazırlanır ve bunun 0.1 ml'si içinde 1 mg sefuroksim vardır ve bu ön kamara enjeksiyonu için uygundur.

Ameliyatın sonunda ensizyonların sızdırmazlığı emin olarak sağlandıktan sonra sefuroksim ön kamaraya verilmelidir.

Note: Sefuroksim, vankomisin, aminoglikozidler ve diğer antibiyotiklerin intrakameral olarak uygulanmaları, yasal sağlık otoriteleri tarafından ruhsatlandırılmamıştır ve cerrahın tercihlerine bağlıdır. Klinisyen bu durumda uygulama yaptığı ülkenin hem yasal sorumluluklarını hem de geri ödeme sisteminin durumunu dikkate almalıdır.

Intrakameral kullanılan diğer antibiyotikler

Intrakameral olarak kullanılan antibiyotikler hakkında literatürde değişik bilgiler vardır. Fakat bunların birçoğunda muhtelif sakıncalar tespit edilmiştir. Vankomisin Gram pozitif bakteriler üzerine oldukça etkin iken, Gram negatif bakteriler üzerine etkin değildir. Bu önemli antibiyotik her ne kadar MRSA taşıyıcılarının katarakt ameliyatı olması gerektiği zaman intrakameral olarak kullanılırsa, aslında profilaksi amacı ile rastgele kullanılmamalı ve özellikle MRSA gibi çok dirençli gram pozitif suşlara karşı tedavi amacı ile yedekte tutulmalıdır. Gentamisin, bazı stafilokokların yanısıra Ps. aeruginosa da dahil olmak üzere gram negatif suşların bir çoğuna karşı oldukça etkin bir antibiyotiktir, fakat P. acnes ve streptokoklara karşı etkinliği zayıftır (bu sonuncular önemlidir zira virulansı yüksek ve toksin üreten suşları bazı endoftalmilerde izole edilmiştir). Bu arada elbette spesifik durumlarda bu antibiyotiklerin bir çoğu birlikte kullanılabilir ve bir çok ajanın hazırlanmasına ilişkin rehber ek-1'de sunulmuştur.

2011 yılında yayınlanan ESCRS anketinde cevap verenlerin % 63.3 'lük bir kısmının intrakameral antibiyotik kullandığı saptanmıştır. Bunların %80.3'ü sefuroksim ,%12.9'u vankomisin ve %6.8'i moksifloksasin kullanmaktadır.

9 ESCRS ÇALIŞMASINDA SAPTANAN POSTOPERATİF ENDOFTALMİ RİSK FAKTÖRLERİ

Bazı risk faktörleri katarakt cerrahisi sonrası postoperatif endoftalmi oranlarını arttırmaktadır, ancak bu risk faktörlerini tayin etmek zordur ve bildirilen çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. ESCRS çalışmasında saptanan risk faktörleri ve ilişkili Odds oranları Tablo 14'de gösterilmiştir.

A) ŞEFFAF KORNEA İNSİZYONU VE POSTOPERATİF ENDOFTALMİ

Şeffaf kornea insizyonu (CCI) tekniği, geçmişte, IOP'taki postoperatif değişikliklerin vakum etkisi yaratarak ekstraoküler sıvı ve partiküllerin ön kamaraya akmasına neden olabilen, fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrası endoftalmi insidansının artmasına katkı yaptığı düşünülen bir tekniktir. Taban ve arkadaşları [Taban 2005] yaptıkları geniş çaplı bir metaanalitik çalışmada, 1992 - 2003 periyodunda skleral tünel insizyonlarından sonra gözlenen %0,074'lik oranlara karşılık CCI 'de %0,189'luk endoftalmi oranları bildirmişlerdir ve bu nedenle de fakoemülsifikasyonda CCI tekniğinin bir risk faktörü olacağını belirtmişlerdir.

ESCRS çalışmasında bu risk faktörü (CCI) prospektif olarak değerlendirilmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. CCI tekniği uygulanan hastalarda, skleral tünel tekniği uygulanan hastalara göre endoftalmiye yakalanma olasılığının 5,88 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu sonuçlar dikkatlice incelenmelidir, çünkü araştırmaya katılan 24 merkezden yalnızca ikisi skleral tünel insizyonu tekniğini rutin olarak kullanırken, diğerleri oldukça nadir kullanmışlardır.

Tünel yapısının önemli bir faktör olduğu görülmektedir. CSI'da (korneoskleral insizyon) tünel daha karesel bir yapıdayken, CCI'da kesi genişliği uzunluğunun iki katıdır ve bu da kesi yerinin aralık kalmasını kolaylaştırır. Bununla birlikte CCI ile ilişkili artmış risk, korneal kesinin sütürasyonu ile azaltılabilir (Masket 2005). Ancak yakın zamanda yapılan deneysel çalışmalar bu düşünceye karşı çıkmakta, iyi yapılmış dikişsiz, basamaklı insizyonun dikişli olana göre daha az içeri akışa izin verdiğini belirtmektedir [May 2013]. Fakat bu noktada, konulan sütünün teknik kalitesi bir faktör olarak akla getirilebilir.

2006'da yapılan kapsamlı bir çalışmada Lündstrom, şeffaf korneal insizyon ile endoftalmi arasındaki ilişki için kesin kanıt bulunmadığını belirtmiştir [Lündstrom 2006]. İsveç Ulusal Katarakt Kayıt Departmanı'ndan alınan ve Ocak 2002 ile Aralık 2004 yılları arasındaki 225.471 katarakt ekstraksiyonunu içeren veriler, CCI⁵ dan kaynaklanan daha yüksek endoftalmi riskine ilişkin bir eğilim olduğuna işaret

Tablo 14. ESCRS çalışmasında tanımlanan risk faktörleri

Risk Faktörü	İhtimal Oranları
İntrakameral sefuroksim enjeksiyonu - uygulanmış ya da uygulanmamış	4,92
Şeffaf kornea (ve konum) ile skleral tünel insizyonu	5,88
Yara kapatma tipi - dikişli veya dikişsiz	kanıt bulunamadı
IOL'in enjektör veya, forseps, ile yerleştirilmesi	risk faktörü olarak düşünülmemiştir
IOL malzeme tipi	3,13
Diyabetik veya diyabetik olmayan	kanıt bulunamadı
İmmünosüpresyon var veya yok	kanıt bulunamadı
Ekipman sterilizasyonu - tek kullanımlık ile yeniden kullanılabilir	kanıt bulunamadı
Cerrahi komplikasyonlar	4,95

etmektedir. İsveç Ulusal Katarakt Kayıt Departmanı'nın yakın tarihli bir yayınında, saydam korneal kesi, endoftalmi için bir risk faktörü olarak belirtilmemektedir. İnsizyon tekniğindeki gelişmeler ve profilaktik intrakameral sefuroksimin kullanımı, bu riskin azaltılmasına katkı yapmış olabilir.

B) İNTRAOKÜLER LENS SEÇİMİ

1994-2000 yılları arasında İsveç'ten Wejde ve arkadaşları, yaptıkları bir vaka serisinde silikon intraoküler lenslerin, yüzeyi heparinle modifiye edilmiş PMMA intraoküler lenslere oranla daha fazla postoperatif endoftalmi ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (Wejde 2005). ESCRS çalışması da benzer sonuca sahiptir. Silikon IOL kullanan hastalarda, akrilik (veya diğer malzeme) IOL kullanan hastalara göre postoperatif endoftalmiye yakalanma olasılığı 3,13 kat fazla olmuştur. Hem silikonun hidrofobik yapısı, hem de IOL'deki yüzey biyofilm tabakası bu durumla ilişkili olabilir; biyofilm yapısı ve mikrobiyal direnç son çalışmaların ana konusu olmuştur. Buna karşılık, akrilik IOL'ler ile silikon IOL'ler karşılaştırıldığında endoftalmi oranlarında artış olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Nagaki 2003).

C) CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR

Diğer çalışmalarda olduğu gibi, ESCRS çalışmasında da cerrahi komplikasyonların artmış postoperatif endoftalmi oranlarıyla ilişkili olduğu ve cerrahi komplikasyonlar meydana geldiğinde riskin 4,95 kat arttığı belirtilmiştir. Her ne kadar bunun miktarını tayin etmek zor olsa da, İsveç'te hazırlanan son raporda³, vitreus temasının, postoperatif endoftalmi oranlarını 3,65 kat arttıran bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Daha önceki raporlarda, kapsül defekti ve vitreus kaybı 14-17 kat artmış endoftalmi riski ile ilişkilendirilmiştir (Menikoff 1991, Wallin 2005).

10 PREOPERATİF ANTİSEPSİ

A) Povidon İodin (PVI)

Literatür, katarakt cerrahisi öncesi oküler yüzey hazırlığında, PVI'nin temel rolünü, diğer herhangi bir preoperatif antisepsi formundan daha fazla desteklemektedir. Katarakt cerrahisi öncesi profilaksi olarak topikal PVI uygulaması, standart bir uygulama haline gelmiştir (Tablo 15).

Kesi alanındaki bakterileri azaltmak için, korneaya, konjunktival keseye ve periokuler deriye cerrahiden en az üç dakika önce %5-10'luk povidon iyot uygulanması gerekmektedir. Povidon iyodun kontrendike olduğu durumlarda (gerçek alerji nadiren görülür ve hipertiroidizm kullanım için tek relatif kontrendikasyondur), %0,05 sulandırılmış klorheksidin kullanılabilir.

Eski veriler, PVI kullanımıyla oküler yüzey florasının yaklaşık %90'ının azaltıldığını göstermektedir [Apt 1984] ve literatür, postoperatif endoftalmi oranlarını düşürmek için preoperatif olarak PVI'yi kanıtla dayandırılmış uygulama olarak desteklemeye devam etmektedir [Speaker 1991, Cuilla 2002, Wu 2006, Carrim 2009, Quiroga 2010, Ferguson 2013].

Araştırmacılar farklı PVI konsantrasyonları kullanmışlar ve farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Son zamanlarda endoftalmi vakalarından elde edilen mikrobiyal suçların zaman/öldürme profillerine karşı artan bir ilgi olmuş olabilir ancak buna ilişkin oldukça az veri vardır (Hosseini 2012). PVI kullanımı konusundaki farklı uygulamalara güncel ilgi nedeniyle, bu rehberin kaynaklarına bir dizi referans konulmuştur.

Bununla birlikte tek başına PVI veya ilave topikal antibiyotik damlaların eklendiği durumlarda (aşağıda tartışılmaktadır) oküler yüzeyin tam sterilizasyonu beklenmemelidir ve preoperatif tedbirlere rağmen literatürde, geniş hasta gruplarında aköz hümanın %2 ile >40 arasında değişen bakteriyel kontaminasyonu rapor edilmektedir.

Korneal endotelial hücre toksisitesi nedeniyle PVI'nin göz içine enjekte edilmemesi veya burada kullanılmamasına dikkat etmek önemlidir.

B) Povidon İodine İlave Olarak Preoperatif Antibiyotik Damlalar

Ameliyat öncesi topikal antibiyotik damla kullanımı yaygın olmasına rağmen bazı klinisyenler bu uygulamanın bir yararı olduğuna hala inanırken, bazı klinisyenler de bu uygulamayı terk etmişlerdir.

İsveç'ten Frilling ve arkadaşlarının yayınladığı son raporda, bir hasta grubunda ilave olarak kullanılan topikal antibiyotiklerin faydası incelenmiş ve preoperatif ve/veya postoperatif olarak topikal antibiyotik damla kullanımının, preoperatif olarak %0,05 klorheksidin (yalnızca bir tesiste PVI) kullanılan ve ameliyat sonunda intrakameral sefuroksim/antibiyotik enjekte edilen uygulamaya kıyasla kanıtlanmış herhangi bir faydası bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Yalnızca sefuroksim alan hastaların %85'inde (ek antibiyotik almayan), postoperatif

Tablo 15. Temel preoperatif antisepsi adımlarının özeti



endoftalmi oranı %0,025 olmuştur. İlave topikal antibiyotik uygulaması, hemen ameliyat öncesi (birkaç saat içinde) veya ameliyat sonrası bir veya daha fazla damla damlatma şeklinde yapılmıştır. Sadece preoperatif antibiyotik ilave edilen %10'luk grupta endoftalmi oranı %0.017 saptanmıştır. Postoperatif antibiyotik ilave edilen grupta bu oran %0.019, hem preoperatif hem de ve post operatif antibiyotik ilave edilen grupta biraz daha fazla olarak %0.041 düzeyinde saptanmıştır (topikal antibiyotik almayan, intrakameral antibiyotik alan gruptan daha fazla). Bu oranların hiçbiri, intrakameral enjeksiyon uygulanan (ve antibiyotik damla uygulanmayan) gruptan istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir.

Preoperatif antibiyotik kullanımının uygulama sıklığı ve toplam süresi ile ilgili olarak çalışmalar yapılmıştır ve He ve ark. tarafından yapılan çalışmada, dördüncü kuşak florokinolonların 3 gün ve günde 4 defa kullanımı ile 1 gün kullanımı karşılaştırıldığında, konjunktival florada meydana gelen baskılanmada belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir (2009). Moss ve arkadaşları (2009) povidon iodin kullanımı ile povidon iodine ilave günde 4 kez 3 gün boyunca topikal florokinolon ilavesinin, konjunktival floradaki azaltıcı etkileri arasında fark bulamamışlardır. Povidon iodin kullanılan grubun %4 ünde ve povidon iodin ile birlikte gatifloksasin alan grubun %8 inde konjunktival kültürler halen pozitif çıkmışlardır. Bu raporlar, preoperatif olarak antibiyotik damla uygulamanın herhangi bir belirgin faydası olmadığını göstermekle birlikte, aynı zamanda bakteri direncinin indüklenebileceğini ve oküler yüzeyde tam bir bakteriyel eradikasyonun sağlamadığını ortaya koymaktadır.

Bununla birlikte, katarakt cerrahisi öncesinde oküler yüzey koloni sayımlarında olabildiğince azalma sağlamak için PVI veya klorheksidin içeren antiseptik kullanmak zorunludur.

11 AMELİYATHANE

Ameliyathane, tüm personel, ekipman veya malzemeler için ayrı temiz ve kirli alanları bulunan, standartlara uygun kalite kontrol sistemlerine sahip bir mekan olmalıdır. Hava akışı ve yüzeylerin kalite güvencesi (garantis) periyodik olarak sağlanmalıdır.

AMELİYATHANEDE HAVA AKIMININ DÜZENLENMESİ:

Hava akış sistemleri, uygun filtreleme (HEPA) sahip olmalı ve düzenli bakıma tabi tutulmalıdır. Ameliyathaneler pozitif basınca sahip olmalı ve transfer işlemleri dışında kapılar kapalı tutulmalıdır. Fakoemülsifikasyon sonrası postoperatif endoftalmiyi en iyi şekilde önleyen hava akış sistemlerini gösteren herhangi bir güncel rehber veya veri mevcut değildir. Ancak EKKE cerrahisi dönemine ait eski veriler, vitreus örneklerinden elde edilen ajanlar ile kişinin kendi kapak ve cilt florasından elde edilen bakterilerin DNA'ları karşılaştırıldığında, endoftalmi vakalarının %85'inin, kişinin kendi florasından kaynaklandığını göstermektedir (Speaker 1991).

Ayrıca cerrahi ekibin bakteriyel florası da hava yoluyla bulaşarak ek bir risk oluşturmaktadır. Bildirilen aerobiyoloji verilerine göre havayla taşınan bakteri sayılarını azaltmak için bir hastane ameliyathanesinde her saat başına minimum 20 kez hava değişimi gerekir. Ancak cilt yüzeyindeki döküntülere yapışık olan bakterilerin zemine (yere) yapışması 30 dakikada gerçekleşeceği için saatte 20 den fazla değişim biraz keyfi/gereksiz kalmaktadır. Kalça cerrahisi ameliyatında kullanılan geleneksel hava akım sisteminde, ameliyathane havası saatte 20 kez değiştirilmektedir. Bu ameliyathanelerde, ileri ölçüde temizlenmiş hava sağlayan laminer akım sistemlerinin kullanımı ile, havadaki bakterilerin saniyeler içinde temizlenmesi mümkün olmaktadır ve bu nedenle, bu sistemler, geleneksel sistemlere göre daha etkin ve üstündür. Bununla birlikte, çok küçük bir insizyonla yapılan fakoemülsifikasyon cerrahisi için bu derecede ultra temiz bir havanın gerekli olup olmadığı net değildir.

Bu durum, fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrası endoftalmi için birçok merkezde gerçekleştirilen ESCRS çalışması sırasında ele alınmıştı. Bu çalışma kapsamındaki klinik merkezlerin bazıları minimal hava akımı kullanırken, bazıları her saat başına havayı 20 kez değiştiren sistemleri ve bazıları yatay veya dikey laminer akım içeren ultra temiz hava sistemlerini kullanmaktaydı. Ancak bu konuda sonuçlar belirsizdir ve saat başına hava değişimi ile postoperatif endoftalmi insidansı arasındaki ilişki henüz çok net ortaya konmuş değildir.

EKİPMAN: STERİLİZASYON VE KULLANIM AT TEKNİKLERİ:

Cerrahide kullanılan tüm aletler steril olmalıdır. Tek kullanımla sınırlamak ayrıca çok önemlidir, ki aletlerin kendileri de hatalı olabilir, çünkü endoftalmi olguları, aletlerin sterilizasyon öncesinde düzgün yıkanmadığı durumlarda da meydana gelmiştir. Otoklava koymadan önce, aletlerin çok iyi temizlenecek şekilde yıkanması zorunludur. Aksi takdirde, otoklavdaki sterilizasyon işleminin asla tam ve garantili olamayacağı söylenebilir. Devam eden postoperatif endoftalmi epidemilerinde, görünürde herhangi bir neden yokken, cerrahi üniteye koagülaz negatif stafilokok gibi cilt bakterilerinin varlığı saptandı ve bu durumda hem temizlik, hem de otoklav süreçlerinin tek tek ve dikkatle yeniden incelenmesin zorunlu olduğu anlaşıldı. Aslında bu konuda ASCRS tarafından önerilen protokole uygun bir temizlik ve sterilizasyon protokolü oluşturulmalı ve bu dikkatle takip edilmelidir [Hellinger 2007].

Maliyetlerin izin verdiği ölçüde, cerrahi sırasında ıslanan tüp ve diğer ekipmanın tek kullanımlık olması her zaman tercih edilir. Tüpler, etilen oksit gaz sterilizatörü kullanılmadığı müddetçe kolay ve etkili şekilde sterilize edilmez. BSS (dengeli tuz çözeltisi) gibi çözelti şişeleri birden fazla ameliyat seansı için saklanmamalı veya kullanılmamalıdır. Bu şişelere eğer herhangi bir havalandırma sistemi konacak ise, bunun mutlaka bakteriyel filtre sistemi taşıması zorunludur. Islak alanların, yıkıcı-ağır endoftalmiye neden olabilen bir organizma olan *Pseudomonas aeruginosa* ile kolaylıkla kontamine olacağını unutmamak gerekir.

Endoftalmi salgınları: Literatürde, Pathengay ve arkadaşları (2012), endoftalmi salgınlarının en sık nedenini, kontamine çözeltiler (%37), kontamine fakoemülsifikasyon makineleri (%22.2), havalandırma sistemleri (%11.1), hatalı sterilizasyon (%11.1) ve diğer nedenler şeklinde olduğunu rapor etmiştir. Bu dış kontaminasyonun söz konusu olduğu durumlarda Gram negatif bakteriler Gram pozitif bakterilerden sayıca daha fazla saptanmış ve Gram negatif izolatların %51.8'ini *Ps. aeruginosa* oluşturmuştur. Bu araştırmaya göre en yaygın salgın kaynağı, perioperatif olarak kullanılan yıkama çözeltileri olmuştur.

Ps. aeruginosa kaynaklı endoftalmi sonrası sonuçlar özellikle kötüdür. Bu mikroorganizmalar, Hindistan'daki bir salgında tanımlanmış ve fakoemülsifikatörün iç tüplerinde, PVI çözeltisinde ve ameliyathane klima sisteminde bulunmuştur. İzole edilen suşlar, sefazolin, kloramfenikol, tetrasiklin, aminoglikozitler ve florokinolonlardan oluşan birden çok ilaca karşı dirençlidir (ancak çoğu polimiksin B'ye duyarlıdır). PCR ile, klimadan alınan örnekler ve tüplerden alınan örnekler %94 ; PVI dan alınan örnekler ise %88 oranda benzerlik göstermiştir.

12 AKUT VE KRONİK ENDOFTALMİNİN TANI VE TEDAVİSİ

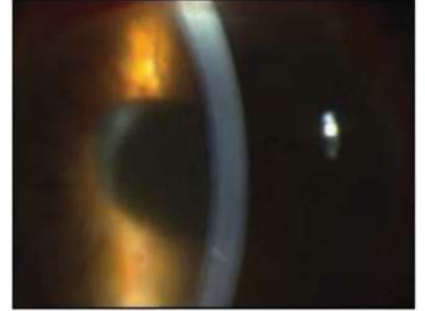


Hipopyon bulunan akut endoftalmi



Kronik sakküler endoftalmi (Beyazımtrak plağa dikkat edin)

Dr Augusto Abreu'nun müsaadesiyle



TASS

A) TANI

Geleneksel olarak postoperatif endoftalmi, katarakt cerrahisinden sonraki 6 hafta içinde ortaya çıkan akut veya bu süreden sonra ortaya çıkan kronik endoftalmi olarak adlandırılır.

Akut postoperatif endoftalmi bulunan hastaların çoğunluğunda, cerrahiden sonraki 1-2 hafta içinde hızla ilerleyen intraoküler inflamasyonun belirti ve bulguları görülür. EVS¹⁰ ve ESCRS¹ çalışmalarına göre başlangıç zamanı ve klinik karakteristik özellikleri, sırasıyla Tablo 16 ve 17'de açıklanmaktadır.

Katarakt cerrahisi sonrası akut endoftalmi vakalarını ele alan iki büyük ölçekli rapor dizisinde ortalama endoftalmi başlama zamanları arasında 5 gün (Pijl 2010) ve 13 gün (Lalwani 2008) gibi iki farklı sonuç ortaya çıkmıştır. Bunlardan ikincisi muhtemelen saydam korneal kesi ile yapılan cerrahi gibi farklı bir mekanizmaya bağlanabilir.

ESCRS endoftalmi çalışmasında, kanıtlanmış endoftalmi vakaları, kısa bir zaman diliminde ve çoğu sefuroksim almayan çalışma gurubunda ortaya çıkmıştır. EVS çalışmasında, diğer (CNS dışındaki) Gram pozitif ve Gram negatif mikroplardan kaynaklanan vakaların %50'si, postoperatif ilk iki gün içinde görülmüştür.

Ağrı, göz kapaklarında şişme ve ortam bulanıklığı, ESCRS çalışmasındaki kanıtlanmış vakalarla ilişkilendirilmiştir. EVS çalışmasında, başlangıçta retinal damarların görülebildiği durumlarda, vakaların üçte ikisinde belirsiz üreme veya hiçbir üremenin olmadığı görülmüş ve kültürde hiçbir Gram negatif mikroorganizma saptanmamıştır. EVS'de başlangıçtaki görme keskinliği sadece ışık hissi düzeyinde olan, korneal-yara yeri anormallikleri olan ve kırmızı fundus reflesinin kaybolduğu gözlerin genellikle gram negatif veya diğer Gram pozitif mikroorganizmalar barındırması daha muhtemeldir (Wisniewski 2000).

Akut enfeksiyöz postoperatif endoftalmi, başlangıçta klinik bir tanı olup, pozitif gram boyama, kültür veya PCR sonuçları elde edilene kadar olası endoftalmi olarak kabul edilir. Eğer bir hasta katarakt cerrahisi sonrası erken dönemde ağrı ve intraoküler inflamasyonun (vitreus

Tablo 16. Postoperatif endoftalminin görülme zamanı

BAŞLANGIÇ GÜNLERİ	EVS	ESCRS
1-3	%24	%31
4-7	%37	%31
8-14	%17	%24
>14	%22	%14

11 numaralı referanstan ve Wisniewski'den (2000) uyarlanmıştır.

Tablo 17. Postoperatif endoftalmiye işaret eden klinik karakteristik özellikler

	EVS	ESCRS
BULANIK GÖRME	%94	%92,9
AĞRI	%74	%79
GÖZ KAPAKLARININ ŞİŞMESİ	%34	%46,25
HİPOPYON	%75-85*	%72
KIRMIZI GÖZ	%82	**
ORTAM BULANIKLIĞI	%79	%63

**Endoftalmi klinik teşhisi konan 854 taranmış hastada %75; uygun hastalarda %85. Diğer karakteristik özellikler, iki hasta kategorisi için de aynı kalmıştır. ** Kırmızı göz olarak değerlendirilmemiştir.

11 numaralı referanstan ve Wisniewski'den (2000) uyarlanmıştır

nfiltrasyonu, hipopyon kırmızı göz) eşlik ettiği ani görme azalması ile başvuruyorsa enfeksiyöz endoftalmiden şüphelenilmelidir (bölüm-5, TASS-enfeksiyöz endoftalmi karşılaştırması). B scan ultrasonografi vitreus tutulumunu göstermede ve özellikle saydam olmayan ortam varlığında retina dekolmanı gibi komplikasyonların ekarte edilmesinde yardımcı olabilir.

Endoftalmi tanısı klinik olarak konulduğunda, mikrobiyolojik laboratuvar testleri ile doğrulanması gerekmektedir birlikte zaman kaybedilmemelidir. Klinisyen hemen intraoküler örnek almalı ve ampirik intraoküler antibiotik tedavisi başlamalıdır.

Tahmini endoftalmi, tıbbi bir acil durum olarak değerlendirilmelidir çünkü bakteriler katlanarak çoğalır ve bunların enflamasyonla ilişkili toksik ürünleri görme potansiyelini yok eder. TASS şüphesi yoksa kortikosteroid damla başlanarak tanının geciktirilmesine yol açılmamalıdır.

Aköz sıvı örneği almak için ön kamaradan sıvı alma işlemi gerçekleştirilmeli ve vitreus örneği almak için de iğneyle sıvı çekilmesi, vitreus biyopsisi ya da pars plana vitrektomi uygulanmalıdır. EVS, başlangıçtaki görme keskinliği sadece ışık hissi düzeyinde olan hastalara pars plana vitrektomi yapılmasını önermektedir. Ancak biz vitrektomiyi ayrıca daha fazla vitreus örneği alabilmek, vitreus içindeki bakteriyel yükü daha fazla temizleyebilmek (akut inflamatuvar etkinin ana kaynağı) ve yeniden ameliyat olma ihtiyacını azaltmak için görme keskinliği daha iyi düzeyde olan akut vakalarda da önermekteyiz (EVS'de sıvı boşaltma/ biyopsi uygulanan gözlerin %65'inde numune, iğne yerine bir vitrektör kullanılarak alınmıştır; prob göz içine girdikten sonra, kor vitrektomi gerçekleştirmek için yalnızca bir adım kalmaktadır).

Şiddetli vakalarda bu işlem bir saat içinde gerçekleştirilmelidir fakat bu kadar kısa süre içinde uygun bir ameliyathane bulunamayabilir. Ayaktan tedavi kliniklerinde, vitreus biyopsisi için bir kesme aleti bulundurulmasını tavsiye ederiz, çünkü iğneyle sıvı boşaltma işlemi çok büyük olasılıkla kuru gelir ve ciddi şekilde iltihaplanmış bir gözde vitreus boşluğundan vakum yapmak komplikasyonlara yol açabilir (EVS çalışmasında, sıvı boşaltma-biyopsi grubunda daha yüksek bir retina dekolmanı oranı tespit edilmemiştir ancak önceden belirtildiği gibi bu numunelerin çoğu bir vitrektörle alınmıştır).

B) MİKROBİYOLOJİ TESTLERİ:

Aköz ve vitreus örnekleri gram boyama, kültür ve mikrobiyolojik duyarlılık testleri için önceden bilgilendirilmiş mikrobiyoloji uzmanlarına gönderilmeli ve eğer bulunduğumuz yerde mevcut değil ise PCR için derin dondurucu hazırlanmalıdır. Numuneler ilk alındığı enjektörle veya steril Eppendorf tüpleri içinde gönderilebilir. 24-48 saat sonrasında gram boyama ve kültürde üreme olmamış ise PCR analizi için ayrılan numune ilgili laboratuvara gönderilebilir.

Gram Boyama

Boyalar, bakteriler için Gram ve mantar veya diğer patojenlerden şüphelenilen durumlarda kullanılan kalkoflor gibi boyalar, bu postoperatif enflamasyonun enfeksiyöz yapısını hemen doğrulayabildiği için kullanışlıdır. EVS'de vitreus örneklerinin %43 ünde ve aköz örneklerin %19'unda gram boyama pozitif çıkmıştır; ESCRS çalışmasında gram boyama 8 streptokokal enfeksiyonun 5'ini saptayabilmiştir.

Mikrobiyoloji, Kültürler

İdeal olarak, alınan örnekler doğrudan kültür ortamına aktarılmalıdır, ancak bu mümkün değilse, kan kültürü şişeleri (özellikle pediatrik olanları) bu durumda kullanılabilir (Joondeph 1989, Kratz 2006).

EVS çalışmasında, iki katı besiyeri (çikolata agar ve saboraau dekstroza agar) ve bir sıvı besi yeri (tiyoglikolat ile zenginleştirilmiş) kullanılmıştır. Kesin kriter olarak tanımlanan, 'doğrulanmış pozitif kültür' ve 'laboratuvar olarak doğrulanmış enfeksiyon', en iyi örnek kaynağı olarak kabul edilen dilüe edilmemiş vitreus örneklerinde, toplamda %69 luk bir pozitiflik oranı göstermiştir (tablo 18 ve 19). ESCRS çalışmasında da benzer kültür ortamı kullanılmış ve kültür pozitifliği oranı % 48 olarak saptanmıştır ve bu oran PCR sonuçları da hesaba katıldığında % 69'a çıkmıştır. Yavaş büyüme gösteren herhangi bir mikroorganizmayı tespit etmek için kültürlerin en az 15 gün bekletilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Antibiyotik duyarlılık testleri (24-48 saat gerektirir), ilk alınan kültür örneklerinden yapılabileceği gibi doğrudan RAST yöntemi [Miño de Kaspar 2002] (6-10 saat gerektirir) kullanarak da gerçekleştirilebilir.

Tablo 18. EVS çalışmasındaki pozitif kültürler¹⁰ (Barza 1997)

EVS	
LABORATUVARDA DOĞRULANAN BÜYÜME	%69
BELIRSİZ BÜYÜME	%13
BÜYÜME YOK	%18

Tablo 19. EVS numunelerinde pozitif kültür oranı¹⁰ (Barza 1997)

EVS	CPC	LCI	YALNIZCA KAYNAK
SIVI	%22,5	%26,9	%4,2
SEYRELTİLMEMİŞ VİTREUS	%54,9	%58,9	%21
VİTREKTOMİ SIVISI			%8,9

C) PCR

Öbakteriyel 16S rDNA'nın (mantarlar için 18S rDNA) yüksek düzeyde korunaklı bölgelerini hedefleyen PCR, tanımlanabilir özellikte dizilimini koruyan bakteriyel DNA'nın çok küçük miktarlarını bile tespit edebilir ve çoğaltabilir. Özellikle miktar olarak az sayıda patojenin neden olduğu kronik endoftalmi vakalarında çok daha gelişmiş bir patojen tespiti sağlar [Hykin 1994, Lohmann 1998]. ESCRS çalışmasında PCR testleri, iki merkezde, merkezi ve bağımsız olarak tekrarlanmış ve Gram boyama ve kültür analizinde negatif çıkan 6 vakada pozitif sonuçlar elde etmiştir.

Bu yöntemin duyarlılığının çok yüksek olması nedeniyle, kontaminasyona bağlı olarak yanlış ve aldatıcı sonuçlar ile karşılaşılabilir. Ayrıca, bu yöntemde antibiyotik duyarlılığına ilişkin bilgi de yoktur. Bunun yanı sıra, olağan tanı laboratuvarlarının, kalite kontrol standartlarının yetersizliği de düşünülecek olursa, PCR'in günlük kullanımının neden çok sınırlı olduğu anlaşılır.

Bazı merkezler PCR'a doğrudan erişebilmekle birlikte alternatif olarak, alınan örnekler, ilerleyen zamanda mikroorganizmanın tespiti için derin dondurmaya tabi tutulabilmektedir (yani kültürler negatif olsa bile enfeksiyöz bir etkenden şüphelenildiği durumda bu yapılabilir). Bu durumda numuneler daha sonraki bir tarihte PCR

analizi için gönderilebilir. Bir damla aköz humor ve bir damla vitreus, ayrı steril Eppendorf plastik tüplerine yerleştirilmeli ve 24 saate kadar +4 C'de saklanmalı veya daha uzun bir süre için -20 C'de dondurulmalı, ardından bir sonraki gün laboratuvara gönderilmelidir. Bakteri ve mantarlar için profesyonel PCR testleri, Dr.Udo Reischl tarafından Institute for Medical Microbiology and Hygiene, University Hospital, 93053 Regensburg, Almanya adresinde gerçekleştirilmektedir (udo.reischl@klinik.uni-regensburg.de; Tel: +49-941-944-6450).

Son zamanlarda, postoperatif endoftalmi için, PCR ürünlerinin işlenmesini kolaylaştıran ve kontaminasyon riskini azaltan bir teknik olarak DNA'nın güçlendirilmesi ve hedef diziyi tespit işlemlerinin birlikte yapıldığı kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) tekniği kullanılmıştır [Goldschmidt 2009, Bispo 2011]. Bu işlem floresans problemleri ile yapılır. PCR ayracı üzerinde çift bandın görünür hale gelme derecesi ile floresans düzeyi doğru orantılıdır. Buradaki mikrobiyal yükün kantitatif değerlendirilmesi için 90 dakikalık süre gereklidir. Bu konudaki klinik uygulamalar sınırlıdır ancak postoperatif inflamasyonun enfeksiyöz veya steril yapıda oluşumu hızlı şekilde doğrulamaya yönelik ticari kitlerin uygulamaya geçmesiyle, gelecekte daha fazla tercih edilen bir seçeneğe dönüşebilir.

D) TASS VE ENFEKSİYÖZ ENDOFTALMİ KARŞILAŞTIRMASI

Toksik Anterior Segment Sendromu

Toksik anterior segment sendromu (TASS), ön segmente girerek intraoküler dokularda toksik hasara yol açan, fakat enfeksiyöz olmayan bir maddenin oluşturduğu steril postoperatif inflamatuvar bir reaksiyondur [Mamalis 2006].

TASS izole olarak veya bir grup hastada komplikasyonsuz ön segment cerrahisinden sonra görülebilir. Benzer klinik görünüm nedeniyle (bulanık görme, hipopyon, fibrin) genellikle endoftalmiyle karıştırılır. Ancak bazı ayırt edici karakteristik özellikler, enfeksiyöz endoftalmi ile toksik anterior segment sendromunu birbirinden ayırmaya yardımcı olur ve uygun tedavinin seçilmesine olanak tanır: TASS için kortikosteroidler ve endoftalmi için antibiyotikler tedavinin ana temelini oluşturur.

TASS'ın ayırt edici özellikleri şunlardır:

- Erken başlangıç (postoperatif olarak 12-24 saat gibi kısa bir süre).
- Endotel hücre tabakasındaki geniş hasara bağlı limbustan limbusta total kornea ödemi.
- İris hasarı (fiske, dilate veya irregüler pupil, iris translüminasyon defekti).
- Trabeküler hasara bağlı yüksek intraoküler basınç gelişimi.
- Vitritisin olmayışı (TASS'ın en önemli özelliğidir, çünkü TASS birincil olarak anterior segment inflamasyonu yaparken, endoftalmi posterior segmenti tutar)
- Genellikle kortikosteroid tedavisi ile düzelir.

TASS'ın üç temel nedeni aşağıdaki gibi kategorize edilebilir:

- Cerrahi sırasında veya sonrasında dikkatsizlik sonucu, göz dışında kullanılan bir maddenin ön kamaraya (AC) girmesi (örneğin topikal povidon iyodin).
- Cerrahi prosedürün bir parçası olarak AC'ye verilen ürünler, örneğin pH veya ozmolalite açısından üretim hataları bulunan (veya ameliyathanede eklenen maddeleri içeren) dengeli tuz çözeltisi (BSS) veya anestetikler (yalnızca koruyucu içermeyen %1 lidokain güvenlidir) bu tabloya yolaçabilir. Göze enjekte edilen ilaçlar, toksik reaksiyonları önlemek için koruyucu içermemeli ve doğru konsantrasyonda kullanılmalıdır.
- Cerrahi aletlerin yetersiz şekilde temizlenmesi ve/veya sterilize edilmesi nedeniyle aletler üzerinde biriken irritan maddeler (örneğin tekrar kullanılabilen aletlerde kalan denatüre OVD'ler, ısıya dayanıklı endotoksinler, otoklavda buharlamadan kaynaklanan sülfat kalıntıları) TASS'ta bir neden olabilir. Cerrahi aletlerin temizlenmesi ile ilgili sorunlar, özellikle oftalmik aletler ve elciklerin yeterince yıkanmaması, enzimatik deterjanlar ve ultrasonik temizlik banyoları, TASS ile ilişkilendirilen yaygın faktörlerdir [Bodnar 2012].

TASS tedavisinde, yoğun topikal kortikosteroid uygulanır (ve bazen oral yolla verilebilir). Hastalar, IOP ve endotel hücre sayımı yapılarak takip edilmelidir. Gonyoskopi yapılmalıdır. Ön kamaranın hemen yıkanması tartışmalı bir konudur ve genellikle uygulanmaz.

Görmeyi tehdit eden 3 adet TASS komplikasyonu mevcuttur:

- Kalıcı korneal dekompanasyon
- Tedaviye direnç gösteren glokom
- Kistoid maküler ödem

Bir TASS salgını, cerrahi esnasında kullanılan tüm ilaçlar ve sıvıların tam analizini ve ameliyathane ve sterilizasyon protokollerinin eksiksiz bir şekilde incelenmesini gerektiren çevresel ve toksik bir kontrol problemidir. Kayıtlara geçen ilk TASS salgını 2005 yılında Massachusetts’de meydana gelmiştir. Araştırmalar bu salgında hastaların fazla miktarda steril endotoksinle kontamine olmuş BSS solüsyonuna maruz kaldığını göstermiştir. Bu salgının sonucunda, ASCRS TASS ekibi oluşturulmuş ve bu ekip, TASS vakaları veya salgınlarının nedenlerini izlemeye yardımcı olması amacıyla cerrahi prosedürlerin ayrıntılarını kaydetmek için bir TASS raporlama anketini uygulamaya koymuştur. Bu ankete <http://tassregistry.org/tass-combined-survey.cfm> adresinden erişilebilir.

E) AKUT POSTOPERATİF ENDOFTALMİNİN TEDAVİSİ:

Postoperatif endoftalmi, özellikle şiddetli vakalarda, başlangıcından itibaren bir saat içinde araştırmayı ve tedaviyi gerektiren acil bir tıbbi durum olarak değerlendirilmelidir.

Tanı ile ilgili bölümde tanımlandığı gibi, vitrektomi veya vitreus tap (vitrektör veya iğne ile) yapmak konusunda devam eden bir tartışma vardır. Daha önce belirtildiği gibi, biz çoğu vakada tanı ve tedavi edici vitrektomi (“altın standardımız”) yapılmasını desteklemekteyiz.

EVS, vitrektomiyi sadece, görme keskinliği yalnız ışık hissi (LP) düzeyinde olan vakalarda önermektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, vitrektomi tekniğindeki gelişmeler ve avantajlarla birlikte vitrektomi yaygınlaşmış ve deneyim artmıştır. Bu nedenle, görme keskinliği ışık hissinden daha iyi olan hastalara da vitrektomi uygulanmış ve daha iyi görsel sonuçlar elde edildiği görülmüştür (yakın zamanlı çalışmalarda sonuç görme keskinliği %91 \geq 20/40, EVS’de %53) [Kuhn 2005, 2006].

Bazı klinisyenler, vitrektomi için gereken ameliyathane ve daha sofistike uygulamalardan kaçınmak amacıyla ve, intravitreal antibiyotik tedavisini uygulamak üzere işlemi başlattıklarında sadece vitreus tap ile yetinirler. Kaldı ki, vitreus tap yapılan hasta grubu ile vitrektomi yapılan hasta grubundan elde edilen görsel sonuçlar, EV çalışmasında birbiriyle çok benzerlik göstermiştir. (%51,6 \geq 20/40 nihai VA) [Pijl 2010]. Çalışma dizaynı, çalışmaya dahil etme/hariç tutma kriterleri ve rapor edilen mikrobiyal spektrumdaki farklılıklar nedeniyle bu tür çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırmalar yapılamayacağı akılda tutulmalıdır.

İdeal olanı bir vitreoretinal cerrahın ve personelin hazır olduğu bir ameliyathaneye hızlıca ulaşılmasıdır ancak bu durum nadiren mümkün olabilir. Bu nedenle gerçek hayatta, mükemmellik ile zaman kullanımı arasında bir denge kurulmaya çalışılmalıdır.

Eğer vitreoretinal cerrahi uzmanı ile birlikte ekipmanların bulunduğu bir ameliyathane mevcutsa, “Ubi pus ibi evacuat” ilkesi temelinde standart üç girişli kor veya total vitrektomi gerçekleştirilir. Kor vitrektomi geride enfekte vitreus tabanı bırakırken, tam vitrektomi de potansiyel

Önceden belirtildiği gibi, TASS’ın nedenini bulmak, tüm cerrahi işlemin dikkatle incelenmesini gerektirir. Aşağıdaki adımlar gerekli olabilir:

- Cerrahi prosedür veya cerrahide birden fazla değişiklik, her şeyin durdurulmasını gerektirebilir
- Tek kullanımlık aletlerin artmış tekrar kullanımı
- Cerrahi alet temizliği ve sterilizasyonunu doğru olarak gösteren protokollerin ameliyathaneye konması gerekebilir (örneğin burada tüm yeniden kullanılan kanüllerin cerrahiden hemen sonra uygun şekilde yıkanması gerekmektedir). ASCRS TASS ekibi tarafından belirlenen önerilere uymak önemlidir [Hellinger 2007].

TASS’ dan korunmak için tüm cerrahi işlemlerin dikkatli bir şekilde yürütülmesi ve sorun meydana geldiğinde hızlı bir şekilde tanımlama yapılıp yine hızlı müdahale edilmesi gerekir.

olarak yıkıcı iyatrojenik retina dekolmanı riski taşımaktadır. Bu tercih, vitreoretinal cerrahi uzmanının takdirine kalmıştır. İntravitreal antibiyotikler ve steroidler, cerrahinin sonunda yavaşça enjekte edilir.

Bir aköz boşaltma (örnek alımı) işlemi ve ön kamara temizliğinin ardından yeterli miktarda vitreus örneği almak için en iyi teknik şöyledir:

- 1) İnfüzyon portu, pars planaya limbustan 3-3.5 mm uzakta olacak şekilde yerleştirilir (psödofakik göz) ancak açılmaz.
- 2) Vitreus cutter limbustan 3-3.5 mm uzakta açılan başka bir sklerotomiden göz içine yerleştirilir ve pupil alanından görülür.
- 3) Portatif bir enjektör, aspirasyon hattına bağlanır ve asistan yavaşça aspire ederken cerrah, yeterli numune (en az 0.5 ml) alınana dek kesiciyi etkinleştirir (göz küresi yumuşar ve kesici görüntüden çıkar).
- 4) İnfüzyon kanülünün vitreus boşluğu içine doğru şekilde yerleştiğini kontrol ettikten sonra, globun reforme olmasını sağlamak için infüzyon devreye sokulur ve kesici çıkartılır.
- 5) Artık enjektör, 0.5-2 ml enfekte, ancak seyreltilmemiş vitreus içermektedir ve hemen laboratuvara gönderilir.

Kor veya tam vitrektomiyle devam etme:

- 6) Vitreus cutter (kesici) artık aspirasyon için vitrektomi cihazına bağlanır ve ışık kaynağı pars planadan glob içine yerleştirilir. Bu kurulum gerçekleştirildiğinde, ödemli retinalarda retina yırtığı risklerinden kaçınmak için daha fazla ilerlemeden, sadece görülebilen sınırlar dahilinde standart üç port vitrektomi oldukça kısa sürede tamamlanabilir (Bazı yazarlar, önceden mevcut değilse, posterior vitreus dekolmanının indüklenerek, total vitrektomi gerçekleştirilmesini tavsiye etmektedir ancak biz, bu akut endoftalmi vakalarında bu işlemin deneyimli vitreoretinal cerrahi uzmanları tarafından yapılmasının uygun olacağına inanmaktayız).
- 7) Cutter yardımı ile arka kapsülötominin yapılması hem ameliyat sırasında görülebilirliği ve hem de sıvının göz içinde dolaşımını artırarak iyileşmeyi kolaylaştırabilir.

Vitrektomi yapılabildiği kadarı ile tamamlandığında sklerotomilerden birinden 25-30 G iğne ile intravitreal antibiyotik enjeksiyonu yapılır. Vitrektomili gözlerde enjeksiyon dozunun %50 oranında azaltılması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Enjeksiyon, iğnenin ucu yukarı bakacak ve makuladan uzak olacak şekilde vitreus ortasına 1-2 dakika içinde yavaşça yapılmalıdır. Enjeksiyon tek bir girişten ayrı enjektör ve ayrı iğne kullanılarak yapılır ve bu yöntemde flokülasyon (çökme) daha azdır. Ardından intravitreal deksametazon (koruyucu içermeyen) enjekte edilir.

Bu amaç için kullanılan acil servis ve ameliyathanelerde enjeksiyon için kullanılan ilaçlar ve bunların dilüe edilme şeklini anlatan tariflerinin bulunması zorunludur (bkz. hazırlama kılavuzu).

Mikrobiyoloji uzmanı örnek gönderildiği konusunda uyarılmalı ve farmakolog intravitreal enjeksiyon için uygun dilüsyonda hazırlanmış ilaç gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Ancak çalışma günleri ve mesai saatleri içinde bu uygulama yapılabilir ama mesai dışı zamanda uygulanması oldukça zordur.

Genellikle prosedür, peribulber, retrobulber veya genel anestezi altında gerçekleştirilir fakat topikal anestezi uygulanmaz çünkü hastanın çok fazla ağrısı olur veya işlem sırasında hastanın uyumu sağlanamaz.

Altın standart olarak tanımlanan bu yöntem, vitreoretinal cerrah veya uygun ameliyathane koşullarının bulunmadığı durumlarda, değişikliğe uğratılabilir. Tedavide gecikmeye yol açmamak için terapotik vitrektomi yapmadan vitreus biopsisi ve intravitreal enjeksiyon yapmak uygun bir seçenektir (bizim 'gümüş standart'ımız). Bir iğne yardımıyla basit aspirasyon yapılması sıklıkla başarısız olduğu için bu işlem taşınabilir bir vitrektör ile yapılabilir (örneğin İntrector, ticari olarak Insight Instruments, Inc., Stuart, FL'den elde edilebilir). (Günümüzde kolayca taşınabilecek ve kurulabilecek kadar küçük, tüm cerrahi alanlarda kullanılabilen tam fonksiyonlu vitrektörler mevcuttur). Örnek alındıktan sonra, antibiyotikler ve kortikosteroidler, yukarıda belirtildiği gibi sklerotomiden enjekte edilir. Günümüzde transkonjonktival küçük uçlu problemlerin kullanılması ile, insizyonun sütür konularak kapatılması sıklıkla gerekmemektedir. Her katarakt cerrahi ve asistanın, biyopsi ve intravitreal enjeksiyonları gerçekleştirebilecek beceriye sahip olması gerekir.

Ayrıca cerrahiden sonra mikrobiyal kültür ve duyarlılık sonuçları için laboratuvarı sürekli takip etmek ve "hastanenin yazılı olarak bildirmesini" beklememek gerekir.

Ameliyathanede sıvı boşaltma/antibiyotik uygulamasının ardından hasta altı saat sonra tekrar muayene edilmelidir. İyileşmeye yüz tutan hastaların, öncesinde elbette kötü bir dönem mevcuttur ve giderek düzelmeyi farkedebiliriz. Ama, kötüleşmekte olan hastanın, öncesinde de zaten kötü bir dönem vardır. Kor veya total vitrektomi sonrası hastalar 12 saat sonra tekrar muayene edilmelidir.

Ameliyat sonrası dönemde topikal antibiyotikler (fortifiye), steroidler ve midriyatikler (atropin) başlanır. Cerrahi sonrasında pupil dilatasyonu kalıcı sineşiden kaçınmak için önemlidir; atropin kullanılmalıdır çünkü siklopentolat tek başına yeterli değildir (en hayal kırıcı olan ameliyat sonrası ilk günde görülen kalıcı pupil yapışıklığıdır).

İntravitreal antibiyotikler uygulandıktan sonra, topikal antibiyotiklerin rolü ile ilgili kuşku olsa da, özellikle yüzeysel sorunları olan vakalarda faydalı olabilirler.

Subkonjonktival antibiyotikler muhtemelen herhangi bir ek fayda sağlamaz ve birçok vakada uygulanmaz.

Hazırlama Kılavuzu

Bir antibiyotik kombinasyonu, intravitreal olarak ayrı ayrı enjekte edilir ve klinik cevaba göre gerektiğinde enjeksiyondan sonra ilaç retansiyon miktarına bağlı olarak 48 ila 72 saatlik aralıklarla tekrarlanır. Çoğu vakada enfeksiyonu kontrol etmek için intravitreal antibiyotiklerin yalnızca bir kez uygulanması yeterli gelmektedir (EVS'deki hastaların %7'sinde, 36-60 saat arasında intravitreal antibiyotik enjeksiyonu tekrarlanmıştı). Tekrarlayan enjeksiyonların retinal toksisiteyi arttırdığı bildirilmiştir. İntravitreal antibiyotiklerin özellikle aminoglikozidlerin, tedavi edici dozları ile toksik dozları arasındaki sınır oldukça dar olduğu için verilen antibiyotik dozlarının mümkün olduğunca doğru hesaplanmış olması gerekmektedir (gentamisin 200 mikrogramı etkin iken 400 mikrogramı maküler toksisiteye neden olmaktadır).

Başlangıç tedavisi hem gram negatif hem de gram pozitif mikroorganizmaları kapsayacak şekilde aşağıdaki gibi yapılır:

İlk tercih: vankomisin (1 mg) + seftazidim (2 mg)

İkinci tercih: vankomisin (1 mg) + amikasin (0.4 mg), özellikle β laktam duyarlılığı olan hastalarda (bu rehberlerde 15. bölümde ve profilaksi kısmında alerjiyle ilgili tartışmalara bakın). Vankomisin ve amikasinin Gram pozitifler üzerindeki sinerjistik etkisine rağmen, birçok cerrah, retinal toksisite riski nedeniyle Gram negatif bakterileri tedavi etmek için aminoglikozit kullanımını terk etmiştir.

İntravitreal enjeksiyon için kullanılmış görece güvenli olan antibiyotikler Tablo 20'de gösterilmektedir. Tabloda antibiyotiklerin toksik olmayan dozları verilmiştir. Ancak total vitrektomi yapılan hastalarda vitreusun ilaçları hızlı bir şekilde retinaya ulaşmasını engelleyen etkisi ortadan kalktığı için doz azaltılmasına dikkat edilmelidir (bazıları %50'sini önermektedir). Ek olarak silikon yağı ve gaz ile doldurulan gözlerde, gözde kalan azalmış sıvı dağılım hacmi hesaba katılarak önemli bir doz azaltımı gerçekleştirilmesi gerekir (standart dozun 1/4-1/10'u önerilmiştir) [Hegazy 1999].

İntravitreal enjeksiyon için antibiyotikler, hastanenin eczane departmanı tarafından tedarik edilmeli ve taze bir şekilde seyretilmelidir. Ancak acil durumlarda ameliyathanede ilaçları seyretilmeyi anlatan yöntem Ek 1'de verilmektedir.

Antibiyotik için olası fiziksel veya kimyasal uyumsuzluk sorunları nedeniyle, enjekte edilecek her bir ilaç (antibiyotikler ve steroid) için ayrı enjektör ve iğne kullanılması ve ilaçların aynı enjektör içinde karıştırılmaması önemlidir. Uyumsuzlukların çoğu fiziksel yapıdan kaynaklanır, yani bir çökme meydana gelir (görünür olmayan kimyasal inaktivasyon veya bozunmanın tersine) ve çözeltinin konsantrasyonu ne kadar yüksekse karıştırıldığında çökme meydana gelme olasılığı o kadar fazla olur.

İlaçlar seyreltilirken veya göze enjeksiyon için hazırlanırken, iğnenin göbek kısmında ve enjektörde 0.1 ml'ye kadar enjeksiyonluk çözelti kaybolabilir.

Daima 1 ml'lik bir enjektörün yaklaşık yarısını doldurmaya yetecek kadar (örneğin 0.4 - 0.5 ml) ilaç çekin. Daha sonra vitreus enjeksiyonu için kullanacağınız iğneyi (30G) enjektörün üzerine yerleştirin. Enjektör ve iğne içerisinde hiç hava bırakmamaya dikkat edin ve enjeksiyon için sadece 0,1 ml kalacak şekilde fazla ilacı atın.

Bu sayede cerrah, yalnızca enjektörde bulunan ilacı enjekte edecek ve gereken 0.1 ml'nin enjekte edilmesini sağlamak için sürekli olarak enjektöre bakmasına gerek kalmayacaktır.

Genellikle deksametazon da (koruyucu içermeyen) intravitreal enjeksiyonla verilir (0.1 ml/400 µg, 4 mg/ml deksametazon içeren ticari preparat) ancak aynı enjektör içinde antibiyotiklerle karıştırılmamalıdır.

Deksametazon, antimikrobiyal terapiyle birlikte intraokuler inflamasyonun daha hızlı baskılanmasını sağlar ancak görme sonucu üzerindeki etkisiyle ilgili çelişen veriler mevcuttur. Bir dizi çalışmada rapor edilen sonuçlara göre negatif etkisi olduğu [Shah 2000], hiç etkisinin olmadığı [Das 1999] ve pozitif etkisi olduğu [Gan 2005, Albrecht 2011] bildirilmiştir.

İntravitreal deksametazon kullanımı, yaşlı hastalarda sistemik (oral) kortikosteroidlere duyulan ihtiyacı azaltarak ilaçların sistemik yan etkilerini önleyebilir. İntravitreal deksametazon tedavisi, topikal ve genellikle periokuler steroid enjeksiyonu ile tamamlanır.

Yardımcı Sistemik Antibiyotikler

Antibiyotiğin intravitreal enjeksiyonu, "hedef alanda" en yüksek ilaç konsantrasyonunu sağlar ancak bu ilaç

seviyeleri yalnızca sınırlı bir süre boyunca korunabilir. Bu nedenle, şiddetli akut pürülan endoftalminin tedavisinde, intravitreal uygulanan ilaçlara ek olarak aynı ilaçların sistemik olarak da verilmesi gerekir. Bu ek tedavi, enjekte edilen ilacın gözün dışına yayılarak göz içi konsantrasyonunun hızla azalmasını bir anlamda dengelemiş olur ve böylece intravitreal ilaç seviyelerinin daha uzun süre korunmasına yardımcı olur. Üstelik, göz dokularını geçirgen bir membran gibi düşündüğümüzde, inflamasyonun da etkisi ile sistemik verilen ilaçların, göz içine penetrasyonunun bu inflamasyon sürecinde normale göre daha yüksek olduğu düşünülebilir. Sistemik olarak antibiyotik verilecek ise bunun yüksek dozlarda verilmesi daha uygundur ancak sistemik toksisite risklerine karşı dikkatli olunmalıdır. Eğer vankomisin intravenöz olarak uygulanmışsa sistemik ilaç seviyeleri takip edilmelidir.

Antibiyotik tedavisi, klinik cevaba ve kültürde üreyen mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık profiline göre 24 ila 48 saat sonra değiştirilebilir. Ancak doğru antibiyotik rejimi altında dahi, oküler inflamasyon genellikle daha iyi hale gelmeden önce kötüleşir. Kısmi vitrektomi/mini kor vitrektomi/ya da "gümüş standart" vitrektominin ardından eğer cevap kötüyse, tam vitrektomiyle ilgili fikir almak için vitreoretinal cerrahi uzmanına danışmayı göz önünde bulundurmak gerekir ve ardından intravitreal antibiyotikler tekrarlanabilir. Eğer sistemik antibiyotik tedavisi uygulanmışsa, ek intravitreal antibiyotik enjeksiyonları gerekmez, böylece, tekrarlanan intravitreal enjeksiyonlardan kaynaklanan potansiyel toksisitenin engellenmesi mümkündür.

Tablo 21, katarakt cerrahisi sonrası akut endoftalminin klinik teşhisi, perioperatif ve postoperatif yönetimi için yukarıda ana hatlarıyla belirtilen adımları özetlemektedir.

Tablo 20. İntravitreal antibiyotik enjeksiyonu için yaygın kullanılan dozlar

Antibiyotik	İntravitreal doz* (µg)	Süre (saat)**	Vitreus Yarılanma Ömrü (saat)
Amikasin	400	24-48	24
Ampisilin	2000 (2 mg)	24	6
Amfoterisin	5 veya 10	24-48	6,9-15,1
Sefazolin	2000 (2 mg)	16	7
Seftazidim	2000 (2 mg)	16-24	16
Sefuroksim	2000 (2 mg)	16-24	
Klindamisin	1000 (1 mg)	16-24	
Eritromisin	500	24	
Gentamisin	200	48	12-35
Metisilin	2000 (2 mg)	16-24	3-5
Mikonazol	5 veya 10	24-48	2
Moksifloksasin	50-160		1,72
Oksasilin	500	24	
Vankomisin	1000 (1 mg)	48-72	30
Vorikonazol	100		2,5

*Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM'yi içeren seçilen referanslardan uyarlanmıştır. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina 2009; 29: 875-912. ***
Literatür raporlarında açıklandığı gibi makul seviyelerin süresi.

Tablo 21. Postoperatif Akut Endoftalminin Tedavisi



F) KRONİK SAKKÜLER ENDOFTALMİ

Katarakt cerrahisi sonrası ortaya çıkan endoftalminin bu kronik veya geç formu, cerrahiden haftalar, aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabileceği için teşhisi daha zordur. Klinik olarak, başlangıçta topikal steroidlere cevap veren ancak steroidler azaldıkça nükseden, kronik, sinsi ve rekürren granülatöz iridosiklit görülür. Bazı klinik belirtileri şunlardır:

- Geniş keratik presipitatlar,
- Az miktarda hipopyon,
- Hafif anterior vitritis (S. epidermidis'in karakteristik özelliği)
- Kapsüler bag içinde beyazımtırak plak (lens materyali kalıntısı ve bakteriyel koloniler)

(P. acnes'in karakteristik özelliği). Kronik geç endoftalmi genellikle Kronik Sakküler Endoftalmi olarak adlandırılır çünkü mikroorganizma kapsüler bag veya kese içindedir.

Bu geç postoperatif inflamasyonun enfeksiyöz yapısı, ilk olarak Meisler ve arkadaşları (1986) tarafından tanımlanmıştır.

Sinsi bir postoperatif inflamasyon ile karşılaşıldığında, enfeksiyöz veya lensin neden olduğu uveit, IOL ile ilgili inflamasyon gibi steril nedenlerin ayırımını yapmak, doğru tedaviyi uygulamak için önemlidir [Ozdal 2003, LeBoyer 2005].

Kronik sakküler endoftalmi, genellikle hastanın kendi normal saprofitik florasında bulunan düşük virülanslı mikroorganizmalardan kaynaklanır. Vakaların üçte ikisinde etken Propionibacterium acnes'tir ancak Staphylococcus epidermidis (CNS), Corynebacterium spp, mantarlar ve diğer mikroorganizmalar da bu enfeksiyona neden olur. Kültürler en az 15 gün izlenmelidir çünkü bunlar, zor üreyen mikroorganizmalardır.

Bu enfeksiyonun kapsüler bag'de lokalize oluşu nedeniyle, kültür yoluyla kolaylıkla tespit edilen serbest bakteri sayısı çok az olduğu için, PCR çok kullanışlı bir test haline gelmiştir çünkü çok küçük miktarlarda bakteriyel DNA'yı tespit edebilmektedir. Lohmann ve arkadaşları (2000) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, klinik olarak teşhis edilen kronik endoftalmi vakalarının %84'ünde, ön kamara sıvısından PCR ile patojen tespit edilmiş iken, bu oran kültür çalışmasında %0 olarak görünmüştür. Vitreus örneklerinde ise, gözlerin %92 sinde PCR ile patojen saptanırken bu oran kültürde %24 olmuştur.

Bu hastaların ameliyat edilmesine karar verilmişse, kapsülü kaplayan makrofajlar içinde intraselüler Gram pozitif bakterilerin varlığını gösterebilecek histopatolojik ve elektron mikroskopik çalışmalar için kapsül parçaları toplanmalıdır. Daha önceden Meisler ve arkadaşlarının (1986) ilk raporunda açıklanan bu durum, yeni terapötik alternatifler için önerilere yol açmıştır (diğer sayfada ayrıntılı olarak tartışılmaktadır). Tıbbi olarak acil bir durum olan akut postoperatif endoftalminin aksine, olası bir kronik postoperatif endoftalmi vakasıyla karşılaşıldığında doğru teşhisi koymak ve tedavi seçenekleri arasında uygun olanı seçmek için daha fazla zaman vardır. Bununla birlikte dikkate alınması gereken birkaç husus vardır, bunlar:

Kronik sakküler endoftalmide, mikroorganizmalar kapsüler bag'de izole edilir ve bir biyofilm tabakası tarafından korunur; aynı zamanda akut endoftalmiyi tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin ulaşamayacağı şekilde, makrofajların içinde intraselüler olarak yerleşmiş olabilirler. Ayrıca oral yolla emilimi ve göze penetrasyonu iyi olan klaritromisin gibi bazı antibiyotiklerin, sahip oldukları anti-biyofilm özellikleri ve PMN ve makrofajlarda konsantre olabilme özellikleri nedeni ile intraselüler Gram

negatif bakterileri öldürme yetenekleri daha fazladır. Bazı çalışmalarda [Warheker 1998, Karia 2001], klaritromisin kullanımı etkili bulunmuştur ve 2-4 hafta süreyle günde iki kez 500 mg klaritromisin kullanımı tavsiye edilmiştir. Kapsüler bag'ın vankomisinle yıkanmasının tedaviye eklenmesi, Propionibacterium spp. ile enfekte olmuş oguların tedavisinde başarıyı arttırmıştır [Pellegrino 2005].

Daha invazif bir yaklaşımın gerekli olduğu durumlarda, kronik endoftalmiyi yönetmek için bir dizi cerrahi seçenek mevcuttur:

- İlk ön kamara sıvı boşaltımında veya kültür pozitif vakalarda daha sonraki bir müdahalede, kapsüler bag'ın antibiyotikle yıkanması
- İntravitreal antibiyotiklerin enjeksiyonu (IOAB)
- IOAB ile birlikte pars plana vitrektomi (PPV)
- PPV ile birlikte kısmi kapsülektomi (PC) ve IOAB
- PPV ile birlikte total kapsülektomi (TC), IOAB, IOL çıkarımı veya değişimi (IOLx)

Tablo 22, her tedavi seçeneğinden sonra kronik endoftalmi rekürrens oranlarını göstermektedir (Deramo 2001, Aldave 1999, Clark 1999). Tedavi ne kadar agresifse, rekürrens oranının da o kadar düşük olduğu görülmektedir. Ancak daha agresif tedaviyi geciktirmenin, nihai görme sonucu üzerine negatif bir etkisi olduğu görülmemektedir, bu yüzden başlangıçta daha konservatif tedaviler denenebilir.

Tablo 22. Tedavi sonrası kronik endoftalmi rekürrensi

Tedavi	Clark (n=36)	Aldave (n=25)	Toplam (n=61)
IOAB	12/12	1/2	13/14 %93
PPV	5/10	5/10	10/20 %50
PPV + PC	2/14	4/9	6/23 %26
PPV + TC + IOLx	0/12	0/13	0/25 %0

Deramo ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır, 2001.

Bu gerçekler temelinde önerdiğimiz yaklaşım aşağıdaki gibidir:

- Mikrobiyal kaynağı belirlemek için, ön kamara sıvı boşaltma işlemi gerçekleştirin ve kültür ile PCR için 0.1 ml sıvı çekin. Eğer mevcutsa, kapsüler plak alanına ulaşmak için, kapsüler bag'i vankomisinle yıkamayı (30 µg/ml) göz önünde bulundurun. Başlangıçta genellikle vitreus sıvı boşaltma işlemi gerçekleştirilmez (ön kamara sıvı boşaltma ayakta tedavi kliniğinde gerçekleştirilebilir), ancak gerekirse daha sonraki bir zamanda cerrahi olarak gerçekleştirilebilir.

- 2-4 hafta süreyle günde iki kez 500 mg oral klaritromisinle tedaviye başlayın. İntraoküler penetrasyonu iyi olduğu ve geniş bir antimikrobiyal etkinlik spektrumuna sahip olduğu için oral moksifloksasini tedaviye (bir hafta süreyle günlük 400 mg) eklemeyi göz önünde bulundurun.
- Kültür ve PCR sonuçları alındığında (laboratuvar uygunluğuna bağlı olarak 2 günden birkaç haftaya kadar sürebilir), farklı senaryolar ortaya çıkabilir:
 - PCR negatif ve kültür negatif: Muhtemelen enfeksiyöz olmayan bir geç postoperatif inflamasyondur; olası bir köken (IOL veya lens kaynaklı) bulmak için vaka yeniden değerlendirilmelidir.
 - PCR negatif ve kültür pozitif: Muhtemelen bir kontaminasyondur çünkü PCR'de yanlış negatif sonuç çıkması nadir görülen bir durumdur ancak dikkat edilmesi tavsiye edilir. İlk tedavi başarısız olursa, kültür antibiyograma göre tedavi edin.
 - PCR ve kültür pozitif: İki testin de birbiriyle tutarlı olduğu varsayıldığında, mikroorganizma, antibiyotik duyarlılığıyla birlikte tanımlanmıştır. Klaritromisinle (ve eğer uygulanırsa vankomisinle yıkamayla) gerçekleştirilen ilk tedavi başarısız olursa, antibiyogram sonucuna göre ilave bir antibiyotik devreye sokulabilir (intraoküler - sistemik). Eğer tedavi sağlanamaz ise, cerrahi seçenekler değerlendirilmelidir.
 - PCR pozitif ve kültür negatif: Burada bir mikroorganizma tanımlanmıştır; bu suş için spesifik bir antibiyogram bulunmasa dahi duyarlılık ile ilgili bir fikir elde edilmiştir. PCR ve kültürün pozitif olduğu vakalardaki tedavi yaklaşımı ile devam edebiliriz.

Cerrahiye geçilmesi gerekiyorsa, tedaviye beyazımtırak kapsüler plaktan olabildiğince geniş bir parsiyel kapsülektomi ile birlikte PPV yaparak başlanabilir. Histoloji, elektron mikroskobu ve mikrobiyolojik araştırma için kapsül parçası numuneleri toplamaya çalışılmalıdır. İntravitreal antibiyotik uygulanmalı (antibiyogram sonucuna göre vankomisin, sefuroksim, sefazolin) ve sistemik tedavi (klaritromisin, moksifloksasin) bir hafta daha ek olarak tedavi planında tutulmalıdır. İntravitreal antibiyotikler veya pars plana vitrektominin tek başına yapılması yüksek rekürrens oranları nedeniyle önerilmemektedir. Bu başlangıç tedavisi başarısız olursa, IOL'ün çıkarılması, kapsül parçalarından örnek alınması ve tam pars plana vitrektomi yapılması gerekir (bu işlem retinanın frajil ve ödemli olduğu akut endoftalmide yapılmaz). Sulkus veya iris fiksasyonlu sekonder IOL implantasyonu düşünülebilir. İlave antibiyotikler uygulanır.

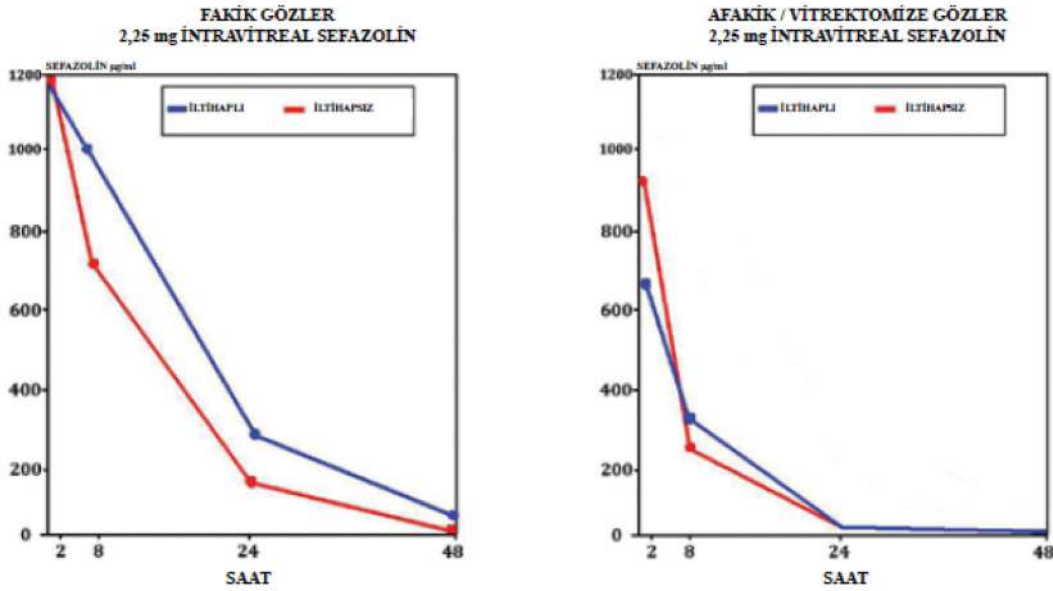
13 İNTRAVİTREAL ANTİBİYOTİKLER

İntravitreal enjeksiyon, postoperatif endoftalminin yönetimi için standart bir tedavi olarak değerlendirilmektedir. Vitreus boşluğuna yüksek dozda antibiyotik uygulanabilmesinin tek yolu intravitreal enjeksiyondur. Tek bir intravitreal uygulama tercih edildiği için, enjeksiyon için güvenli olabilecek en yüksek ilaç dozu uygulanır, böylelikle antibiyotik seviyelerinin mümkün olduğunca uzun süre bakteriyel MIC değerlerinin üzerinde kalabilmesi sağlanır. Tedavi mümkün olan en kısa zamanda yapılmalıdır, çünkü zamanla çoğalan bakteriler toksinler yayabilir ve vitreusun avasküler mikroçevresinde pH gibi değişiklikler oluşturarak antibiotik etkinliğini bozabilirler.

Bir intravitreal enjeksiyonda, güvenli olan en yüksek dozda ilaç bolus tarzda uygulanır, ancak sonrasında, zamanla vitreus boşluğunda antibiyotik seviyeleri yavaşça azalır; bu azalma hızı, gözün cerrahi durumuna, inflamasyon derecesine ve kullanılan spesifik antibiyotiğin özelliklerine bağlı olarak değişir.

Figür 3' de bir hayvan modelinde antibiyotiğin vitreustan temizlenme hızı gösterilmektedir. Bu oran vitrektomili ve afakik gözlerde daha hızlıdır.

Şekil 3. Vitreusta ilaç eliminasyon hızları



Ficker ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır, 1990.

İNTRAVİTREAL ENJEKSİYON HAZIRLAMA YÖNTEMİ

Doğru intravitreal dozu elde etmek için piyasada satılan flakonlarda yer alan antibiyotiğin doğru şekilde seyreltilmesiyle ilgili talimatlar, bu rehberlerde Ek 1'de yer almaktadır. Her bir ticari ürün, seyreltmeyle ilgili spesifik kurallara sahiptir ve seyreltme işlemi başlamadan önce Ek 1'deki talimatlar incelenmelidir. İlaç prospektüslerinde sıklıkla ilacın ilk seyreltilme işleminde steril su kullanılması gerektiği doğrudan belirtilmelidir (normal salin ile değil). Başlangıçta suyla yapılan bu dilüsyon, şişe içindeki yüksek ilaç miktarını seyreltmek için uygundur, çünkü bu ilaçlar parenteral kullanım için üretilmiştir ve bu nedenle, sulandırıldıklarında damar içine uygun bir tonisiteye ulaşırlar. Yani elde edilen çözeltinin tonisitesi, zaten çözünen maddeye bağlı olarak ortaya çıkar.

Bu rehberde bahsedilen tüm seyreltme prosedürlerinde normal salin solüsyonu kullanılmıştır (başlangıçta da steril su kullanılmamıştır). Bu uygulamayı, cerrahların, steril su ile salin solüsyonu arasında tercih yaparken kafa karışıklığına yol açmamak için tercih ettik. Ticari preparatın normal salin solüsyonu ile birkaç kez dilüe edilmesi ile sistemik enjeksiyon için kullanılan konsantrasyondan çok daha düşük bir konsantrasyona getirildiğinde tonisiterler arası farkın ortadan kalktığını unutmamak gerekir. Ancak klinisyen, başlangıçta su veya salinle seyreltmeyle ilgili talimatların arkasında yatan nedenleri bilmeli ve kullanılacak ürünleri buna uygun şekilde incelemelidir. Şüphe duyuyorsanız, hastanenin bu tür prosedürlerde deneyimli olan eczane departmanına danışın (BSS ile seyreltme tavsiye edilmez çünkü çözünen maddeler bu üründe zaten mevcuttur).

Kullanılacak Antibiyotiğin Seçilmesi

Piyasadaki antibiotiklerin bazıları benzil alkol gibi koruyucular içermektedir, fakat bunlar intravitreal enjeksiyon için uygun değildir ve intravitreal uygulama hazırlanması sırasında bunlardan kaçınılmalıdır. İntratekal enjeksiyon için piyasada bulunan enjekte edilebilir ürünler, tipik olarak zararlı koruyucular içermezler. Bunlar, intravitreal enjeksiyon için mümkün olan her yerde tercih edilmektedir ancak parenteral ve intratekal enjeksiyona yönelik ürünler arasındaki konsantrasyon farklılıklarına çok dikkat edilmelidir.

Dikkat edilmesi gereken birkaç husus:

Intravitreal enjeksiyon için antibiyotiklerin doğru seyreltilmesi, seçilmesi ve birbirlerinden ayrılması ilgili herhangi bir kestirme yol yoktur. Literatürde, tümü tek bir enjektörde olacak şekilde, intravitreal enjeksiyon için kullanılacak olan ilaçlardan küçük miktarlar çekilerek tek bir 1 cc'lik enjektör kullanmanın denenmesinden bahsedilmiştir. Bu uygulama uygun değildir çünkü kullanılan ticari ürünler, koruyucular ve diğer bileşenlerle birlikte seyreltilmemiş halde kalır. Potansiyel ilaç uyumsuzluğu sorunlarının yanı sıra, bu konsantrasyon çözeltilerin gözün iç kısımlarına doğrudan temas etmesi, muhtemel toksik etkilere yol açabilir.

Sadece, dozları ve göz için kullanımının güvenli olduğu klinik olarak kanıtlanmış ilaçlar göz içine uygulanmalıdır. Herhangi bir türden "denemeye" veya doğru olduğu varsayılan

dozlara yönelmenin çok gereği yoktur, zaten, buna benzer ilaç kullanımları, belirli dozlarda daha önce bir çok defa denenmiştir.

Göze enjeksiyon amacıyla elde dozlaması yapılan tüm ilaçların, "enjeksiyon yapılabilen" ilaçlara ilişkin standartları karşılaması gerektiği için, klinisyenin, bu tür maddeleri kullanma ve hazırlama konusunda deneyimli uzmanlara rahatlıkla erişebilecek bir durumda olması gerekir. Hastane eczaneleri gibi merkezi yerler, parenteral enjeksiyona yönelik maddelerin uyumluluğu ve güvenilirliğiyle ilgili kapsamlı veriler içeren kılavuzlara sahiptir. Bu nedenle bu maddelerin göze nasıl adapte edileceğini konusunda bu eczaneler bir başlangıç noktası olabilir. Bu merkezler profesyonel rehberlik yapma konusunda seve seve yardımcı olurlar ve oftalmik literatürde net olarak tanımlanmamış ama kullanımı önerilen herhangi bir enjektör ilacın güvenli dozlaması konusunda önemli danışma merkezleridir.

Hastane eczaneleri, enjeksiyonluk maddelerin çeşitli konsantrasyonlardaki karışımlarının uyumluluğu veya uyumsuzluğunu ayrıntılı olarak ele alan referans kılavuzlara sahiptirler. Örneğin 1 mg/ml seftazidim ile 20 mg/ml vankomisin karışımının uyumlu olduğu bilinmektedir (bilinen taşıyıcılar bulunduğu varsayılmaktadır) ancak seftazidimin konsantrasyonu 10, 50 veya 200 mg/ml'ye çıkarıldığında, çökme ile sonuçlanacak fiziksel uyumsuzluk meydana gelebilmektedir. Bu tür ilke ve sınırları görmek, cerraha, gözün içine uygulanacak enjeksiyonluk maddelerin hazırlanması için gereken adımları atmasında yardımcı olur

14 YARDIMCI SİSTEMİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Postoperatif endoftalmi tedavisinin temelini intravitreal antibiyotik enjeksiyonu oluşturmaktadır. Bu işlem endoftalmi tedavisi için standart hale geldikten sonra, eklenen sistemik antibiyotiklerin değeri sorgulanmıştır, çünkü hayvan deneylerinde, sistemik dolaşımdan vitreusa (eğer nüfuz edebiliyorsa) çok az miktarda antibiyotiğin nüfuz ettiği görülmüştür.

Bu hayvan deneylerinde elde edilen sonuçlar genellikle, katarakt ameliyatı sonrasındaki bazı durumlarla bire bir örtüşmemektedir, örneğin deneysel koşullar, afaki, inflamasyon ya da vitrektomiye tam olarak yansımamaktadır. Ayrıca bu hayvan deneyi modellerinde genellikle çoklu doz uygulamaları veya birkaç gün intravenöz tedavi sonrası vitreus düzeylerini saptamada başarısız olunmuştur. Tipik olarak vitreus içindeki antibiyotik dozları tek intravenöz uygulama sonrası ölçülmüştür.

Ancak, hayvan deneyleri afakik vitrektomize gözlerde tekrarlandığında, çoklu intravenöz ilaç uygulamaları ertesinde vitreusta antibiyotik konsantrasyonlarında belirgin artış olduğunu göstermiştir. Şekil 4 A ve B'de görüldüğü gibi, intravitreal antibiyotiklerin vitreus içinde azalmaya başladıkları 24 – 48. saatlerdeki dönemde, sistemik olarak verilen antibiotiklerin ilk bir iki gün içinde

vitreusta yükselerek, tam bu sırada vitreusta anlamlı konsantrasyonlara ulaştıkları görülmektedir.

Antibiyotiği doğrudan intravitreal enjeksiyon yoluyla vitreusa uygulamak, genellikle endoftalmilerin çoğunluğunun tedavi edilmesi için yeterlidir. Ancak enfeksiyon şiddetli ise cerrah başlangıçta, antibiyotik duyarlılığı ve hasta güvenliğini dikkate alarak tedaviye geniş spektrumlu sistemik antibiyotik ekleme kararı alabilir. Yardımcı sistemik antibiyotiklerin kullanımı, yukarıda yer alan bölüm 12'de tartışılmış ve şiddetli akut pürülan endoftalmide intravitreal tedavi için kullanılanlarla aynı olacak şekilde sistemik antibiyotik kullanılması tavsiye edilmiştir (bkz. Bölüm 12, 'Antimikrobiyal terapi').

Randomize, çok merkezli "Endoftalmi Vitrektomi Çalışması"na (EVS)10 göre, sistemik antibiyotiklerin, katarakt ameliyatı sonrası endoftalmının seyri ve sonuçları üzerinde herhangi bir etkisi yok gibi görünmektedir. Bu çalışmada tedavide kullanılan sistemik antibiyotikler (amikasin ve seftazidim), intravitreal uygulanan antibiyotiklerden (vankomisin ve seftazidim) farklı olmuştur, bu da göz içi efektif antibiyotik seviyelerine ulaşmaya katkıda bulunmamıştır. Endoftalmi bulunan gözlerin yüzde otuz sekizinde, seftazidimin sınırlı etkinliğe sahip

olup, vankomisinin daha etkili olduğu Gram pozitif koklar saptanmıştır. Bu nedenle akut virulan bakteriyel endoftalmi tedavisinde intravitreal verilen antibiyotikler ile sistemik verilen antibiyotiklerin aynı olması önerilmektedir.

Fungal enfeksiyonlarda intravitreal amfoterisin B veya varikonazol genellikle sistemik olarak da verilir. Fungal endoftalminin tedavisi oldukça zordur. Sıklıkla IOL ve kapsüler bağ'ın de alındığı vitrektomi ile kombine ilaç tedavisi ve alternatif antifungal ajanlarla tedavi yapılmaya çalışılır.

İntramüsküler veya intravenöz antibiyotik enjeksiyonu

İntravenöz antibiyotik uygulamalarında intramüsküler enjeksiyonlara göre çok daha hızlıca yüksek kan seviyelerine ulaşılır. Bu yüksek konsantrasyon farkı, antibiyotiğin dokular veya vitreus gibi boşluklar içinde girmesine yardımcı olur. Bu nedenle, aralıklı intravenöz tedavi uygulanabiliyorsa, intramüsküler enjeksiyon tavsiye edilmez.

Şekil 4A, 4B



Şekil A, iltihaplı olmayan gözlerde kötü vitreus penetrasyonu ancak inflamasyon olduğunda kademeli bir artışı göstermektedir. Ancak afaki ve vitrektomi (Şekil B), penetrasyonu daha da büyük ölçüde artırmaktadır. Martin ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır, 1990.

15 POSTOPERATİF ENDOFTALMİNİN ÖNLENMESİ İLE İLGİLİ İKİLEMLER

A) SEFUROKSİM ALERJİSİ

Penisilin alerjisi prevalansı değişen oranlarda bildirilmiştir, ancak bu değişkenlikte gerçek alerjik reaksiyonun oluş şekli ve sıklığının abartıldığı hasta bildirimleri sıklıkla yer almaktadır. Penisilin alerjisi bulunduğunu belirten hastalarda, cilt testiyle doğrulanan gerçek penisilin alerjisi insidansı yalnızca %10-20 civarındadır [Salkind 2001]. Bazı alerjik belirtiler hafif şiddette olabilir ancak şiddetli, gerçek bir penisilin alerjisi, anafilaksiye yol açabilecek IgE kaynaklı immünolojik bir reaksiyondur. Penisilin anafilaksisi insidansının, %0.015-0.004 olduğu tahmin edilmektedir [Idsoe 1968].

Bununla beraber, penisilin ve sefalosporinler arasında çapraz reaktivite ile ilgili bir bağ vardır ve özellikle sefuroksime bağlı olası çapraz alerjenite riski mevcuttur. Penisilin ile sefalosporinler arasındaki gerçek çapraz alerjenite önceden bildirilenden daha düşüktür ve ikinci ve dördüncü kuşak sefalosporinlerde de, birinci jenerasyon sefalosporinlere göre daha düşüktür. Penisilinler ile sefalosporinler arasında gerçek çapraz reaktivite, günümüzde, söz konusu spesifik bileşiklerin

moleküler dizilişine bağlanmaktadır. Sefalosporinler söz konusu penisilinden farklı yan zincirler (R1 yan zincirleri) taşıdıklarında, çapraz reaktivite olasılığı ihmal edilebilecek kadar düşüktür.

Bazı sefalosporinler, özellikle benzer yan zincirlere sahip olmaları nedeni ile birinci kuşak sefalosporinler, penisilinler ile çapraz reaktivite gösterebilirler. Bunlar arasında, sefalotin, sefazolin, sefaklor, sefalekssin, sefaloridine bulunur. Bunlar, gerçek penisilin alerjisi bulunan hastalarda yüksek alerjik reaksiyon riskine neden olurlar.

Ancak penisilinle benzer yan zinciri paylaşmayan sefalosporinler, bu yüksek alerjik reaksiyon veya çapraz alerjenite riskini taşımazlar. Bunlar arasında sefprozil, sefuroksim, seftazidim ve seftriakson bulunur [Campagna 2012, Pichichero 2005, 2007].

İşveç'te sefalosporinlere karşı belirgin bir alerjisi bulunmadığı sürece katarakt ameliyatı olan her hastaya intrakameral sefuroksim verilmektedir, bu yüzden penisilin alerjisi değil sefalosporin alerjisinin varlığına dikkat edilmektedir.

Tablo 23. Ek antibiyotik damla kullanıldığında/kullanılmadığında endoftalmi oranları

Postop Endoftalmi	Intrakameral Antibiyotikler	+ Preop Topikal Antibiyotikler*	+Postop Topikal Antibiyotikler†	+ Preop ve Postop Antibiyotikler‡
Vaka/toplam	98/396.894	8/47.574	2/10.382	3/7.307
Yüzde	%0,025	%0,017§	%0,019¶	%0,041

* Aşağıdaki maddelerden 1'ini içermiştir: levofloksasin, gentamisin, kloramfenikol, fusidik asit

† Aşağıdaki maddelerden 1'ini içermiştir: levofloksasin, fusidik asit, kloramfenikol

‡ Prosedürden önce ve sonra kloramfenikolu ya da prosedürden önce kloramfenikol ve prosedürden sonra fusidik asidi içermiştir

§ P değeri = 0,29 - intrakameral gruba göre

¶ P değeri = 0,73 - intrakameral gruba göre

|| P değeri = 0,38 - intrakameral gruba göre

Filling ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır, 2013, referans 3.

Katarakt cerrahisi öncesinde cilt testi yapmak pratik değildir. Penisilin alerjisine ilişkin şüphe veya kanıt varsa, intrakameral sefuroksim verilebilir. Sefalosporin alerjisine ilişkin şüphe veya kanıt bulunan durumlarda, sefuroksim kullanılmamalıdır; bu durumda intrakameral moksifloksasin veya vankomisin kullanılması uygun bir seçenektir.

Intrakameral sefuroksim kullanımı sonrası iki vakada anafilaksi bildirilmiştir. Amoksisilin alerjisi öyküsü bulunan bir hastada terleme ve hipotansiyon gelişmiş ve anafilaksi tedavisi uygulanmıştır (Villada 2005). Penisilin alerjisi bildiren diğer hastada katarakt cerrahisi sonrasında dinlenme odasında 1 mg sefuroksim enjeksiyonunun yapılmasını takiben kollarında kızarıklık ve kaşıntı meydana gelmiştir. Semptomlar, kan basıncındaki bir düşüş ve nefes almada güçlüğü kadar ilerlemiş ancak tedavi sonrasında semptomlar ortadan kalkmıştır [Moisseiev 2013].

B) POSTOPERATİF DAMLA REJİMİ TERCİHİ

Her ne kadar herkesce kabul edilmiş bir husus olsa bile, postoperatif damla kullanım düzeni konusunda, en iyi seçeneklerin tanımlanması yönünde çok az bilimsel veri vardır. Özellikle cerrahi komplikasyonların geliştiği, yara iyileşmesinin zayıf olduğu hastalar veya postoperatif dönemde hastane kökenli enfeksiyon gelişme riski olan hastalarda erken postoperatif dönemde antibiyotik başlanması uygun olabilir.

Yakın zamanlı veriler, postoperatif endoftalmının azaltılmasında ameliyat sonrası topikal antibiyotik damlaların, intrakameral sefuroksim enjeksiyonuna ek bir fayda sağlamadığı yönündedir (Tablo 23). İsveç Ulusal Katarakt Kayıt Departmanının 2013 tarihli raporu, intrakameral antibiyotiklerin kullanıldığı durumlarda, preoperatif, postoperatif veya her iki şekilde de uygulanan ek topikal antibiyotiklerin istatistiksel olarak herhangi bir fayda sağlamadığını göstermektedir.

Ayrıca diğer raporlarda da postoperatif damlalar kullanılmadığında endoftalmi oranlarında herhangi bir artış görülmemiştir (Raen 2013). ESCRS çalışmasında, ameliyattan hemen sonra başlanan pulse (yoğun) antibiyotik damla tedavisi (Grup C), kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fayda sağlamamıştır ve intrakameral

antibiyotik kullanan gruba az da olsa bir katkı sağlamış olsa da bu katkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ESCRS çalışmasının pulse damla uygulamasına benzer bir çalışmada [Sundelin 2009], o tarihe kadar rapor edilen en yüksek hümor aköz seviyeleri kaydedilmiştir (4,4 mcg/ml) (Topikal damla ile intrakameral enjeksiyon sonrası hümor aköz seviyelerinin karşılaştırması, bu rehberlerde, Ek II'de verilmektedir).

Birçok klinisyenin tercih ettiği gib, eğer antibiyotik damlaları ameliyat sonunda hemen ve yoğun olarak başlanırsa, antibiyotiklere karşı direnç gelişimini önlemek için hızlı doz azaltılmasından kaçınmak uygundur. Bazı cerrahlar, komplikasyonlar meydana geldiğinde veya yara yeri iyileşme sorunları öngörüldüğünde postoperatif sık (yoğun) antibiyotik kullanımını tercih etmektedir. Cerrahi sonrasında ve yara iyileşmesi tamamlanmadan önce topikal povidon iodür damlatıldığında povidon iodürün yara yerinden göz içine girerek intraoküler toksisiteye neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Postoperatif antisepsi yöntemi seçimi, postoperatif çevre koşullarını, görülen komplikasyonları ve hastaya veya cerrahi işleme ait diğer risk faktörlerini en iyi şekilde değerlendirebilecek kişi olan cerrahın takdirindedir. Şu anda fluoroquinolon damlalar, görece geniş spektrumları, belirli bir dereceye kadar kornea epiteline nüfuz etme yeteneği ve piyasada kolay bulunması nedeniyle bazı bölgelerde tercih edilen damlalardır. Ancak bu maddelere direnç oranı sürekli olarak artmaktadır ve bu rehberde ek II'de tanımlanan zaman/öldürme profilleri, özellikle ön kamaradaki bakteri eradikasyonunda ilaçların yapısal olarak etkisiz veya yetersiz olabileceğini akla getirmektedir.

Moksifloksasin ve Sefuroksim

Intrakameral antibiyotik tercihi: sefuroksim mi fluoroquinolon mu?

Literatür (Espiritu 2007), (Arbisser 2008), (Lane 2008), sefuroksim yerine intrakameral fluoroquinolon (FQ) (özellikle moksifloksasin) kullanımını açıklamakta, özellikle Gram negatif bakterilere karşı daha geniş etkinlik spektrumuna ve sefalosporin alerjisi riskine değinmektedir. Sefalosporin alerjisi ile ilgili durum yukarıda anlatılmıştır ve penisilinle

capraz alerjenitenin sefuroksimle ilgili bir sorun olmadığı gösterilmiştir. İntrakamaral enjeksiyona spesifik olmamakla beraber moksifloksasine karşı anafilaktik reaksiyon vakaları rapor edilmiştir (günümüzde intrakamaral florokinolon, sefuroksimden daha az kullanılmaktadır).

Ancak burada daha önemli olan ve tartışılması gereken konu, bu farklı ilaçların emniyetle ön kamaraya verilebilen dozlarından ziyade zaman / öldürme profilleridir. Yukarıda tartışıldığı gibi, florokinolonlara karşı artmakta olan direnç oranları bir diğer faktördür.

Katarakt cerrahisi sonrasında profilaksi amacıyla sefuroksim yerine moksifloksasin (veya önerilen başka bir antibiyotik) tercih edildiğinde şu kontrol listesi göz önünde bulundurulmalıdır:

Randomize, prospektif klinik çalışmalarda etkililiğe ilişkin kanıt

Günümüzde postoperatif endoftalmi oranlarında yalnızca sefuroksimin istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş sağladığı gösterilmiştir¹. Literatürde seçilmiş bazı serilerde moksifloksasin etkinliği gösterilmiştir, fakat sefuroksim ile karşılaştırmalarını gösteren bir çalışma yayınlanmamıştır ve intrakamaral moksifloksasin kullanımını değerlendiren randomize klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürdeki büyüyen veritabanı, bu rehberlerde yukarıda gösterildiği gibi postoperatif endoftalmi oranlarının düşürülmesinde intrakamaral sefuroksimin etkililiğini desteklemektedir.

Etkinlik spektrumu

Tartışmalar, özellikle Gram negatif mikroplara karşı olmak üzere, moksifloksasin gibi maddelerin sefuroksime göre daha geniş bir etkinlik spektrumuna sahip olduğuna işaret etmektedir. E. faecalis ile birlikte endoftalmi izolatlarındaki MRSA/MRSE insidansı da ayrıca belirtilmektedir.

Basitçe söylemek gerekirse bu konuda fikir yürütmeye, özellikle Psödomonas aeruginosa gibi Gram negatif suşlar ya da metisilin rezistans suşlar veya E. faecalis gibi sefuroksimin genel etki spektrumu dışında kalan mikroorganizmaların, preoperatif povidon iyodür kullanımı ile tedavi edilip edilemediği, ya da bunların intraoperatif veya postoperatif kontaminasyonla ortama girip girmediğinin değerlendirilmesiyle başlanabilir. Postoperatif dönemde endoftalmiye neden olan organizmalar, dünyanın çeşitli bölgelerine göre değişiklik gösterebilir ve cerrahın bu değişikliklere dikkat etmesi tavsiye edilir.

İntrakamaral olarak uygulama söz konusu olduğunda, yalnızca benzalkonyum klorür (BAK) içermeyen ilaçlar kullanılmalıdır, çünkü BAK, kornea endoteli için toksiktir. İntrakameral enjeksiyon için kullanılan moksifloksasin, koruyucu içermeyen göz damlasından elde edildiği için burada yalnızca moksifloksasinin potansiyel etkililiği tartışılmaktadır. Ek II, BAK içeren ve içermeyen fluorokinolonlar için bakteri öldürme sürelerini açıklamaktadır. Bu bölüm, endoftalmiye yaygın olarak neden olan mikroorganizmaları öldürmek amacıyla moksifloksasine (BAK içermeyen) uzun süre maruziyetin gerekebileceğini göstermektedir. Metisiline dirençli suşlar da

dahil olmak üzere belirli bakteri suşlarını ortadan kaldırmak için 5000 mcg/ml'lik (=5 mg/ ml) bir konsantrasyonda dahi görece uzun bir süreye ihtiyaç vardır. Günümüzde, postoperatif endoftalmide yaygın olarak saptanan organizmaları ortadan kaldırma açısından 100-500 mcg intrakamaral moksifloksasin dozlarının sefuroksimden daha etkili olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur. Potansiyel patojenler gibi diğer mikroorganizmalar ele alındığında, 100-500 mcg tek bir intrakamaral moksifloksasin enjeksiyonunun ardından bu mikroplara karşı etkili olacağına dair herhangi bir veri mevcut değildir.

Şu anda, moksifloksasin için açıklanan intrakamaral dozlar, yaklaşık 100 mcg ile 500 mcg arasında değişmektedir; buna kıyasla, güvenli ve etkili olduğu gösterilmiş olan intrakamaral sefuroksim dozu 1 mg olup, moksifloksasinden en az iki kat daha fazladır.

Moksifloksasin veya sefuroksimin her birinin intrakamaral doz ve uygulama zamanlaması açısından zaman/öldürme profilinin belirtildiği bir veri bulunmamakla birlikte, ESCRS çalışmasının sonuçları, postoperatif endoftalmide en yaygın olarak karşılaşılan bakteriyel suşlara karşı intrakamaral sefuroksimin klinik etkililiğini doğrulamaktadır.

Piyasadan edinebilme ve üretim kalite kontrolü

İntrakameral sefuroksim, katarakt cerrahisi sonrası endoftalminin profilaksisi için endike olan Aprokam[®] adı ile yakın zaman önce Avrupa'da piyasaya sürülmüştür. Bu ürün, intrakamaral enjeksiyon için üretilmiş ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır. Diğer yandan intrakamaral moksifloksasin için onay almış hiçbir ürün mevcut değildir. Moksifloksasinin intrakamaral olarak kullanıldığı durumlarda, klinisyenlerin, piyasada bulunan göz damlasını (%0,5 konsantrasyon) kullandıkları ve göze enjeksiyon için göz damlası şişesinden küçük bir doz çektikleri belirtilmektedir. Bu göz damlası ürünleri açılmadan önce steril olacak şekilde üretilmekle birlikte, enjeksiyonluk maddelere yönelik diğer özel işlemler, göz damlaları için uygulanmaz. Bu nedenle günümüzde yalnızca intrakamaral sefuroksim, özel olarak intrakamaral enjeksiyon için üretilmiş onaylı bir üründür. Bu özellik, medikolegal bir sorun oluşması halinde dikkate alınması gereken bir durumdur.

İNTRAKAMARAL ENJEKSİYON, SUBKONJUNKTİVAL ENJEKSİYON VEYA TOPİKAL DAMLA TERCİHİ

Ek II, topikal damla, intrakamaral enjeksiyon ve subkonjunktival enjeksiyon sonrası, normal bir gözde aköz hümedeki ve gözyaşındaki antibiyotik seviyelerinin karşılaştırmasını içermektedir. Özet olarak intrakamaral enjeksiyonda, aköz humora doğrudan antibiyotik verilerek, topikal damla veya subkonjunktival enjeksiyon sonrasında elde edilen çok daha yüksek konsantrasyonlara ulaşılır. Damlalar veya subkonjunktival enjeksiyon ile yapılan ek tedavi cerrahın takdirine kalmıştır ancak ulaşılan ilaç seviyelerinin ve farmakokinetiklerinin anlaşılması karar verme sürecinde rehberlik edecektir.

EK I: İNTRAVİTREAL DOZLARIN HAZIRLANMASI

Tüm antibiyotikler, göz cerrahilerinin gerçekleştirildiği ameliyathanelerde ve oftalmoloji departmanlarındaki ilaç kullanım protokollerine uyarak, hastane eczaneleri tarafından hazırlanmalıdır. Bunların, ülkenizde satılan ürünler ile aynı olduğundan emin olun çünkü parenteral uygulamaya yönelik piyasadaki ürünler ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilir.

Ancak, acil durumlarda, antibiyotiklerin ameliyathanede seyreltilmesiyle ilgili ana hatlar burada anlatılmıştır.

Tüm ekipmanlar steril olmalı, işlemler steril bir yüzey üzerinde gerçekleştirilmelidir. İlaçlar, köpürmeyi önlemek için şişeyi 25 kez yuvarlayarak veya ters çevirerek karıştırılmalıdır.

Yapılması ve yapılmaması gereken önemli şeyler şunlardır:

- Kesinlikle seyreltilmiş ilaçları, daha fazla seyreltmek için orijinal flakonuna veya aynı flakona geri koymayın
- Kesinlikle 1/10'dan daha fazla seyreltmeyin
- Seyreltme için koruyucu içermeyen Normal Salin kullanın
- Enjektörleri birden çok kez kullanmayın
- Şişeleri yeniden kullanmayın
- Mümkünse, koruyucu içeren ilaçları kullanmaktan kaçının
- 0.1 ml enjeksiyonluk dozun enjektörden dışarı atılması dışında, hiçbir işlemde sonra iğneleri değiştirmeyin (iğnenin göbeğinde enjektör modeline göre değişiklik gösterebilen "ölü alan" da bir miktar ilaç çözültisi kalacağını unutmayın). Her zaman bir 1 ml'lik enjektöre en az 0.5 ml çözelti çekin ve nihai uygulama iğnesi takıldığında 0.1 ml dışında tümünü dışarı atın, böylece dozu içeren tam 0.1 ml'lik miktar göz içine enjekte edilir.
- İğneyi retinaya karşı yönde tutmayın, bunun yerine öne doğru yönlendirin, orta vitreus alanına çok yavaş bir şekilde enjekte edin.
- İlaçları 1 ila 2 dakika boyunca yavaşça enjekte edin

İlaçları seyreltmeden önce flakondaki antibiyotik konsantrasyonu (mg'l=dozu) mutlaka kontrol edilmelidir çünkü aynı antibiyotik, her bir AB ülkesinde farklı konsantrasyonlarda satılıyor olabilir.

SEYRELTE PROSEDÜRLERİ İÇİN GENEL

NOTLAR: Diğer sayfadaki tabloda, nihai intravitreal dozla birlikte seyreltme prosedürleri ve ilgili konsantrasyonlar verilmektedir. Tekrarlamaktan kaçınmak için, kullanılacak enjektörler, flakonlar ve ekipmanlar, vankomisini seyreltmeyle ilgili verilen bu temsili talimatlarla burada örneklendirilmiştir:

Vankomisin: İntrovitreal Doz = 1000 µg. 250 mg vankomisin içeren flakon, kapaklı steril bir şişe içinde, 10 ml enjeksiyonluk steril normal salin (yüzde 0.9) ekleyerek sulandırın. İyice karıştırın. Tam olarak 2 ml çekin ve kapaklı bir steril şişe içindeki 3 ml steril normal salin ekleyin. İyice karıştırın (şu anki konsantrasyon = 10 mg/ml). 0.1 ml = 1000 µg intravitreal doz kullanın.

Amfoterisin B: bu işlem, steril su ve aşağıda belirtildiği gibi üç kez seyreltmeyi gerektirir:

1. 50 mg/ml flakon kullanın. 10 ml enjeksiyonluk steril su ile seyreltin. (5 mg/ml konsantrasyon elde edilir).
2. Bu seyreltiden 1 ml alın ve 9 ml enjeksiyonluk steril suya ekleyin. (500 mcg/ml konsantrasyon elde edilir).
3. Bu ikinci seyreltiden 1 ml alın ve 9 ml %5 dekstroz/su karışımına ekleyin. (50 mcg/ml konsantrasyon elde edilir).

Son seyreltinin 0.1 ml'sinde 5 mcg'lik doz bulunur. Bazı klinisyenlerin 10 mcg'lik doz kullandığını unutmayın.

50 ml salin şişeleri mevcutsa, aşağıdaki yöntem kullanılabilir [Cordoves 2001]:

Vankomisin-500 mg flakonu, 50 ml'lik şişeden çekilmiş 5 ml salinle karıştırın, iyice çalkalayın ve ardından 50 ml'lik şişeye geri koyun. Seyreltme sonucunda 10 mg/ml elde edilir (0,1 ml'lik doz 1 mg içerir).

Seftazidim- 1 g (1000 mg) flakonu, 50 ml'lik şişeden çekilmiş 5 ml salinle karıştırın, iyice çalkalayın ve ardından 50 ml'lik şişeye geri koyun. Seyreltme sonucunda 20 mg/ml elde edilir (0,1 ml'lik doz 2 mg içerir).

Amikasin- 500 mg/2 ml'lik flakon. 0,8 ml (= 200 mg) alın ve 50 ml'lik şişeye enjekte edin (tam konsantrasyon için önceden 0.8 ml salin çekilmelidir), iyice çalkalayın. Seyreltme sonucunda 4 mg/ml elde edilir (0.1 ml'lik doz 400 µg içerir).

İntrovitreal dozlarla ilgili ek notlar:

İntrovitreal enjeksiyon için kullanılabilen fungisidal bir antibiyotik olan amfoterisin B (5-7.5 µg), fungal endoftalminin tedavisinde tercih edilen antifungal ilaç olmuştur ama spektrumu tüm mantarları kapsamaz. Bir triazol olan varikonazol, daha geniş bir antifungal etkinlik spektrumuna, oral biyoyararlanıma ve intraoküler penetrasyona sahiptir ve intravitreal enjeksiyon (100 µg) için güvenli olduğu rapor edilmiştir. Günümüzde ilk tercih edilen antifungal terapi olarak rutin bir şekilde kullanılmaktadır. Antifungal ajanlara karşı giderek artan direnç nedeniyle bir endişe söz konusudur.

Fungal endoftalmi genellikle farklı antifungal ilaçlarla tedavi edilir ve sıklıkla kombine tedavi uygulanır. Genellikle tekrarlayan intravitreal enjeksiyonlar gerekirken, enjeksiyonların sayısı ve aralığı klinik yanıtla bağlı olup standart değildir. Ayrıca sistemik antifungal tedavi de gereklidir, genellikle 6 ila 12 haftalık tedavi önerilmektedir. Enfeksiyon kaynağı belirlenmeli ve uygun tedbirler alınmalıdır.

İNTRAVİTREAL ANTİBİYOTİK ENJEKSİYONLARININ HAZIRLANMASI

Antibiyotik	Flakon boyutu	İlk seyreltici miktarı, şu hacme kadar/şu hacimle	İlk Konsantrasyon	İlk Temsili miktar	Eklendiği Hacim Normal Salın	Nihai Konsantrasyon	İstenen Doz
AMİKASİN	500 mg	10 ml'ye kadar (NS)	50 mg/ml	0,8 ml	9,2 ml	4 mg/ml	400 mcg AMİKASİN
YÖNTEM 2	500mg	50 ml şişe kullanılarak (diğer sayfaya bakın)					
AMFOTERİSİN^a	Diğer sayfadaki özel yöntemle bakın						
SEFTAZİDİM	500 mg	10 ml'ye kadar (NS)	50 mg/ml	2 ml	3 ml	20 mg/ml	2000 mcg SEFTAZİDİM
YÖNTEM 2	1 Gram (=1000 mg)	5 ml (NS)/50 ml şişe (diğer sayfaya bakın)					
KLİNDAMİSİN	300 mg/2 ml	+1 ml NS, 3 ml hacme kadar	100 mg/ml	1 ml	9 ml	10 mg/ml	1000 mcg KLİNDAMİSİN
GENTAMİSİN YÖNTEM 1	3000 mcg/ml minim, 2 ml kullanın	+ 1ml NS, 3 ml hacme kadar	2000 mcg/ml	0,1 ml	-----	[2000 mcg/ml]	200 mcg GENTAMİSİN
YÖNTEM 2	40 mg/ml (korumasız)	-----	-----	0,5 ml	9,5 ml	2 mg/ml	200 mcg GENTAMİSİN
MİKONAZOL	10 mg/ml ampul -1 ml	+ 9 ml (NS)	1 mg/ml	1 ml	9 ml	100 mcg/ml	10 mcg MİKONAZOL
VANKOMİSİN YÖNTEM 2	250 mg 500 mg	10 ml (NS) 5 ml (NS)/50 ml şişe (diğer sayfaya bakın)	25 mg/ml	2 ml	3 ml	10 mg/ml	1000 mcg

(Not: İNTRATEKAL enjeksiyonluk ürünler mevcutsa, bunlar genellikle koruyucu içermez ve koruyucu içeren ürünlere tercih edilir. Bu ürünlerin konsantrasyonlarının, parenteral enjeksiyona yönelik ürünlerden farklı olabileceğine dikkat edin.)

EK II FARMAKOKİNETİKLER ve FARMAKODİNAMİKLER(PK/PD): Göz içinde antibiotigin etkisini anlamak için temel ilkeler

GİRİŞ:

Farmakokinetik /farmakodinamik bilimi, enfeksiyonun tedavisi veya önlenmesi amacıyla göze uygulanan efektif antibiyotik tedavi rejimlerinin belirlenmesi ile ilgili çalışmamızda göreceli olarak iyi anlaşılmayan ve çok az faydalanılan bir yöntem olmayı sürdürmektedir.

Bu rehberin ilerleyen bölümlerinde, intrakamaral enjeksiyonun açık etkisi verilerle kanıtlanmıştır ve intrakamaral antibiyotik başlamanın veya bunun diğer tedavi rejimlerine eklenmesinin postoperatif endoftalmi oranlarında daha da dramatik bir azalma sağladığı kanıtlanmıştır.

Birçok yönden, düzenleyici kurumlar bir klinik tedavide onay vermek için büyük klinik çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç duyduğundan, bazan sürecin tersten işletilmesi gerekir. Bilimin esas ilkeleri ve temel mantık, göz gibi hedef organlar ile ilaçların nasıl etkileştikleri konusundaki kuralları koyarlar. Bu temel hususların araştırılması, uzun vadede daha fazla

zaman ve para tasarrufu sağlayabilir ve amacımıza yardımcı olabilecek daha fazla bilgiyi kavramamızı kolaylaştırabilir. Bunlar bilimsel bir temel sağlarlar.

Dünya popülasyonunun giderek daha büyük oranda katarakt cerrahisine ihtiyaç duyacağı ve kendimizinkinden farklı bazı bölgesel zorluklarla baş etmek zorunda kalacağımız bir dönemde yaşıyoruz. Bu sürekli değişen dinamik içinde bir adım önde olabilmek için temel araştırmalar düşünme tarzımızı yönlendirmelidir.

Bu Ekte, bilimsel gerçeklikleri bir araya getirme ve postoperatif endoftalmiyi önlemeyi hedefleyen profilaksi rejimlerini daha iyi tanımladıkça, bu gerçeklikleri ihtiyaçlarımıza uyarlama becerimiz artacaktır. Bu anlamda burada, endoftalmide profilaksi açısından ilgi ve güven uyandırmasını umduğumuz bazı temel PK/PD kavram ve düşünceleri ele alınmaktadır.

Burada PK/PD konusu ele alınmıştır çünkü göz için antibiyotik profilaksisi konusu yeterince anlaşılammış ve araştırılmamış bir konudur. Antibiyotiğin göz içi boşluklara ve göz dokularına nasıl ulaştığını ve antibiyotik seviyelerinin mikrobiyal eradikasyonu nasıl etkilediğini açıklayan temel bilimsel veriler, katarakt cerrahisi için herhangi bir profilaksi rejimi oluşturmada temel öneme sahiptir.

Katarakt cerrahisi sırasında bakteriyel kontaminasyonun oluşacağı çevresel durumları ve bu durumda gerekli antibiyotik uygulaması ile ilgili nelerin gerekeceğini saptamak için fiili bir ortamın oluşturulduğu bir çalışmanın olmadığı söylenebilir. Bu, antibiyotik profilaksisi için PK/PD nin tanımlanmadığı anlamına gelir. Kuşkusuz, birçok değişken söz konusudur ve bu eksiklikte oftalmik cerraha kalan, bir umutla ampirik tedavi için seçilen antibiyotiklerin işe yarayacağını varsaymaktan ibarettir. Bu ekte öğrencilere bu önemli konuda literatürü yorumlamak ve çalışmalara yön verecek temel ilkeleri sunmaya çalışacağız.

Son yıllara ait temel bir yanlış anlamaya örnek vermek gerekirse, aköz humorda mikrobiyal MIC değerlerine ulaşmanın temel amaç olduğu ve böylece bakteriyel eradikasyonun sağlanabileceği varsayımdır. Bu varsayım, birçok çalışmayı yönlendirmiş ve preoperatif evrede uygulanan sayısız çeşitlilikteki antibiyotiklerin uygulama sonrası pik seviyelerini ölçmeye teşvik etmiştir. Bunlar göze antibiyotik uygulamanın çeşitli yollarını ve sınırlarını kavrama açısından ilk temel adımları atmışlardır. Neyse ki son yıllarda yapılan çalışmalar, bakteriyel zaman/öldürme profillerini tanımlayarak ve gözde bakteriyel eradikasyonda zaman kadar antibiotik konsantrasyonunun da önemli bir faktör olduğunu göstermişlerdir.

Farmakokinetik (FK), ilaçların vücut içinde matematiksel dağılımını açıklayan bilimdir. İçerdiği parametreler absorpsiyon oranlarını, doku dağılımını, pik seviyeleri ve eliminasyon oranlarını kapsamaktadır. "Farmakodinamik" (FD), hedef dokuda bu ilaç seviyelerinin farmakolojik etkilerini açıklar. Gözdeki enfeksiyon profilaksisinde, FK/FD, hangi ilaç seviyelerine ulaşıldığını ve bunların bakteriler ve diğer mikroplar üzerinde ne şekilde etkileri olacağını açıklar. Bu alanda sınırlı veri olmasının bir nedeni, gözün çok sayıda numune almaya elverişli yapıda olmaması ve kusursuz hayvan modelleri oluşturmanın zor olmasıdır.

Sonuç olarak literatürde antibiyotiklerin oküler farmakokinetik özellikleri hakkında sunulan raporlar uygun zaman noktasında ölçülen pik antibiyotik seviyeleri gibi basit bir düşünceyle sınırlıdır. Göz ve çevresindeki fiziki koşullara tam olarak uyum sağlamış laboratuvar standartları henüz yokken, mikrobiyal ajanlara karşı, direnç veya duyarlık gibi genel standart laboratuvar tanımlarının, oftalmoloji ile ortak bir anlayış içinde birbiriyle uyumlu hale getirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, göze geleneksel tarzda antibiyotik uygulandığında, gerçekte ne meydana geldiği ile ilgili birçok varsayım akla getirilebilir.

Bu rehberde, katarakt cerrahisi sırasında gözü kontamine

eden bakterilerle savaşıma ile ilişkili temel PK/PD kavramlarını tartışmaktayız. Bu temel prensipler daha iyi anlaşıldığında ve oftalmik olmayan kaynaklardan elde edilmiş olsa da antibiyotik etki mekanizması ile ilgili bilgilerden yararlanmak, postoperatif endoftalmi profilaksisi ile ilgili daha doğru (mantıklı) yaklaşımlar-beklentiler- oluşturabilecektir. Bu kaynağın incelenmesi, neden günümüzde intrakamaral antibiyotik uygulamasının tercih edilen bir uygulama olduğuna ve neden postoperatif endoftalmi oranlarındaki çarpıcı düşüşlerin farmakokinetik ve farmakodinamik ilkelerle büyük oranda doğrulandığına ışık tutacaktır.

TOPIKAL ANTİBİYOTİK DAMLALARI İLE MİKROBİYAL ERADİKASYON: İNTRAKAMARAL ENJEKSİYON İLE PREOPERATİF TOPIKAL DAMLALARI FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK OLARAK KARŞILAŞTIRMA:

İnsan gözünden çok sayıda örnek alınmasının olanaksız olması ve deneysel modellerin açıklanmaya muhtaç konularda yetersiz kalması nedeniyle, literatürdeki bazı anektodal bildirimle birkaç klinik bulguya dayanmak zorunda kaldık. ESCRS çalışması, katarakt ameliyatı sonrasında endoftalmilerin önlenmesi amacıyla yönelik olarak intrakamaral antibiyotik ve pulse tarzında yoğun topikal antibiyotik kullanımına ilişkin bugüne kadar yapılmış en geniş çalışmadır.

ESCRS çalışmasının sonuçlarında intrakamaral enjeksiyonlar ile topikal damla konulması arasındaki etkinlik mukayesesi yapılırken ve daha sonra Sudelin ve ark. tarafından (2009) yapılan ve bu çalışmayı tekrarlayan çalışmada, tıpkı ESCRS çalışmasının C grubundaki gibi, pulse tarzında verilen damla tedavisi ile de ön kamerada oldukça yüksek düzeylerde antibiotik elde edildiği belirtilmektedir. ESCRS çalışmasının C grubunda elde edilen ön kamera antibiyotik düzeylerinin, intrakamaral enjeksiyonla elde edilenlere göre daha düşük olduğu gösterilmiş olup, aynı paralelde Sudelin'in çalışmasında da şimdiye kadar damla ile elde edilmiş en yüksek ön kamera levofloksasin düzeyleri olmasına rağmen, intrakamaral enjeksiyonlara göre hala çok düşük olarak saptanmıştır. Aşağıdaki tartışma, her iki çalışmanın sonuçlarını destekleyecek ilkelere ışık tutmaktadır.

Antimikrobiyal etkinlik esas olarak, antibiyotiklerin hedef dokuda ulaştıkları etkin düzeyi muhafaza ettikleri süreyle bağlantılıdır. Diğer faktörler, inokulumun miktarı, mikrobun virulansı, konakçı cevabı ve yara iyileşmesi gibi faktörlerdir. Bunun yanı sıra, katarakt sonrası enfeksiyonun önlenmesinde verilen antibiyotiğin veriliş yolu ve muhtemel etkinliği de hesaba katılmalıdır.

Topikal Damlalar:

Profilaktik olarak kullanılan antibiyotikli damlalar gözyaşı filmi içine iki amaçla katılmaktadır:

- Cerrahi öncesinde, göz yaşı içindeki mikrobiyal florayı azaltmak,
- Topikal olarak konulmuş antibiyotiğin, korneadan içeriye diffüzyonla geçebildiği kadar geçmesini sağlayarak, ön kameralara bulaşan mikropları baskılamak.

Katarakt cerrahisinde, antibiyotik profilaksisi yaparken, üç ayrı döneme işaret ederiz:

- Oküler yüzeydeki mikrobiyal floranın azaltılması amacıyla yönelik olarak antibiyotik kullanılan preoperatif evre.
- Ön kameralara mikrobiyal bulaşımın olduğunu varsaydığımız intraoperatif evre.
- Yara iyileşmesinin olduğu erken postoperatif evre. Bu evrede yüzey antisepsisi önemlidir ve hala çevresel etkenler nedeni ile infeksiyon gelişim olasılığı vardır.

a) Preoperatif dönem:

Topikal antibiyotik uygulamalarında kullanılan dozlar, aslında laboratuvarında duyarlık ve direnç testlerinin yapıldığı dozlara göre çok daha yüksektir. Fakat, böyle yüksek dozlarda gözyaşı filmine katılan antibiyotikler, gözyaşı filmi ile birlikte nazolakrimal kanal içine doğru hızla akıp kaybolmaktadır.

Gözyaşına katılmakta olan bu antibiyotikler aslında mikropların MIC değerlerinin oldukça üzerinde dozlarda oraya ulaşmaktadırlar ve uygulamadan kısa bir süre sonra oküler yüzeydeki bakteriler hızla öldürülmektedirler. Bölgede ilacın yüksek dozlarla ulaşması, bakterisidal etkinin ortaya çıkmasında önemli olan "zaman" faktörünü unutturmamalıdır. Zira zaman faktörü, antibiyotik ile mikropların temas zamanı olarak düşünülürse önemlidir.

Postoperatif endoftalmide etkili olan birçok bakterinin öldürülmesi için gereken "kontakt zamanının" aslında sanıldığından çok daha uzun olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

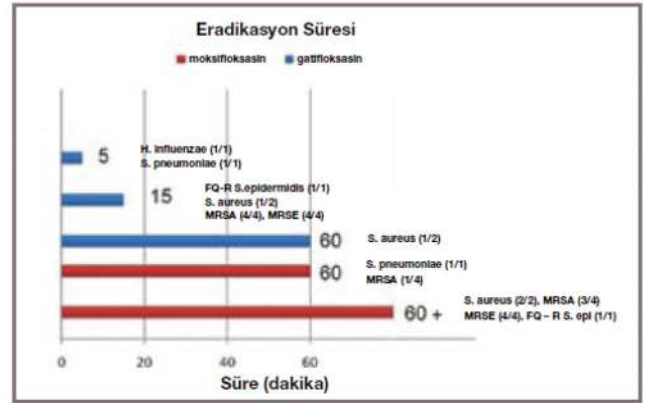
Figür 1 A ve B' de görüldüğü gibi, ticari olarak temin edilebilir durumdaki antibiyotik damlalarının, in vitro ortamda da olsa mikropları öldürebilmesi için yaklaşık bir saatten daha fazla bir süreye ihtiyaç duyulduğu bildirilir (Callegan 2009, Hyon 2009). Benzalkonium klorid (BAK) %0.005 taşıyan antibiyotiklerin, taşımayanlara göre daha hızlı bakteri öldürdüklerine ilişkin bilgiler vardır. (Burada, gözyaşı ile yapılan testlerde, kullanılan dozların oldukça yüksek olmasına özen gösterilir zira damla konur konmaz, gözyaşı içinde dilüe olarak uzaklaşmaktadırlar).

Bu çalışmalar da göstermiştir ki aslında gayet yüksek dozlarda ve konsantrasyonlarda antibiyotik bulunması, bazı antibiyotiklerin "konsantrasyon bağımlı" olarak tanıtılmasına yolaçmakla birlikte, bu antibiyotiklerin de etkinlik gösterebilmesi için belli bir kontakt zamanına ihtiyaçları vardır. Bu nedenle, oküler yüzeyde bakterilerin öldürülmesi hususu yeni olarak piyasaya verilmiş

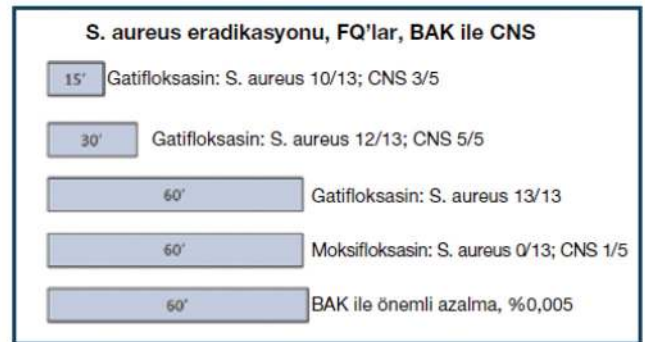
florokinolonlar da göz önünde tutularak düşünülse bile tamamına ermiş bir konu değildir. Oküler yüzeyde ulaşılan antibiyotik konsantrasyonlarına bakarak, burada bir "sterilizasyon" dan bahsetmek çok doğru değildir ve hatta, damlaların ön kamaraya geçiş dozlarının çok daha düşük olduğu düşünülürse, ön kamarada topikal olarak kullanılmış antibiyotiklerin etkisinin ne kadar sınırlı olabileceği anlaşılır (%0.3: 3000 mikrogram /ml. – 0.5: 5000 mikrogram / ml).

Yapılan çalışmaların ortaya çıkardığı sonuçlara bakarak, aslında ne kadar yüksek konsantrasyonda damla kullanırsak kullanalım, aslında oküler yüzey ve gözyaşındaki mikrobiyolojik ajanların tümünü ortadan kaldırarak bir sterilizasyondan bahsetmek mümkün görünmemektedir. Daha önce de değinildiği gibi povidon iodin kullanımı, oküler yüzey dezenfeksiyonu için gayet güvenli bir yoldur ve toksisite nedeni ile asla gözün içine kaçmasına müsaade edilmemelidir.

Şekil 1A



Şekil 1B



Şekil 1A: Callegan ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır. Adv Ther 2009;26:447. Bakteriler, piyasada bulunan %0,3 gatifloksasin veya %0,5 moksifloksasin damlalara in vitro olarak maruz kalmıştır.

Şekil 1B: Hyon ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır. J Cat Refract Surg 2009;35:1609.

Tablo 1. Topikal damla sonrası hastalar arası değişkenlik

Damlalardan sonra hastalar arası yüksek derecede değişkenlik: pik ± SD, aralık (µg/ml, gm)			
GÖZYAŞI			
Raizman ve arkadaşları, 2002	levofloksasin	221,06	±256,68
Akkan ve arkadaşları 1997	siprofloksasin	11,28	±6,98
	norfloksasin	13,28	±8,78
Granvil ve arkadaşları 2008	besifloksasin	610	±540
AKÖZ HÜMÖR			
Sundelin ve arkadaşları, 2009	levofloksasin	4,4	2,56-7,46
Koch ve arkadaşları 2006	levofloksasin	1,14	±0,72
McCulley ve arkadaşları 2006	gatifloksasin	0,94	±0,72
	moksifloksasin	1,86	±1,06
Lai ve arkadaşları 2007	moksifloksasin	1,58	±0,75

Konsantrasyonlar, çeşitli zaman noktalarında alınan ölçümleri yansıtmaktadır.

Topikal antibiyotik uygulaması sonrasında gözyaşı düzeyleri:

Gözün yüzeyine oldukça yüksek dozlarda antibiyotiğin topikal kullanım yolu ile konulmuş olmasına rağmen, damla sonrasında ilaçların ön kamerada dikkate değer miktarlara ulaşamamasında değişik faktörler rol oynamaktadır.

Hastalar arası değişkenlik: Hastalar arasındaki değişkenlikler denince, damlanın konulmasından sonra konjunktivada “cul de sac” içinde damlanın ne kadarlık kısmının varlığını sürdürdüğü sorusu yer alır. Gerçekte, cul de sac içinde çok az miktarda bir ilacın saklı kalabileceğini bilmekteyiz. Bu miktar aslında, ticari olarak kullanılmakta olan ilaçların damla büyüklüklerinin yanında yine de küçük bir hacim tutmaktadır ve bu da kısa bir zaman içinde gözyaşı ile birlikte akıp uzaklaşmaktadır. Hastanın ilacı kendi kendisinin kullanmasında da bazı zorluklar ve buna bağlı olarak, ilacın ne kadar ve nasıl kullanıldığı hususu güvenilir olmaktan uzaktır. Hastalara kullanılan topikal ilaçlar arasında gözyaşındaki antibiyotik düzeyleri Tablo – 1 de özetlenmeye çalışılmıştır. Buradan da anlaşılacağı gibi, antibiyotiklerin gözyaşı içindeki miktarları arasında %100’ e yakın farklılıklar (SD, range) olabilmektedir. Bu nedenle klinisyen, topikal damla kullanımı ile gözün yüzeyine gerçekten ne kadar ilacın ulaştırıldığından emin olamamaktadır.

Hızlı uzaklaşma: Gözyaşı içindeki antibiyotiklerin etkisi üzerinde başka bir etken daha rol oynamaktadır. Bu da, gözyaşının değişim sürecidir ve buradaki antibiyotik miktarı gözyaşının hızla değişim göstermesi nedeni ile süratle düşmektedir. Friedlander ve ark (2006), içinde %0.005 (50 mikrogram /ml BAK’a tekabül eder) BAK bulunan antibiyotiği göze damlattıktan sonra gözyaşı içindeki BAK konsantrasyonundaki azalma hızına bakmışlardır. Damlatıldıktan 30 saniye sonra, 50 mikrogram /ml’lik konsantrasyonun 6.4 mikrogram / ml ‘ye düştüğü görülmüştür. Süre bir dakika olduğunda ise, düzey 3.2 mikrogram / ml düzeyine inmiştir. Böylece, damlatılma anındaki 50 microgr/ml’lik konsantrasyonun, gözyaşının

olağan değişim sürecinin birinci dakikasında sadece %6’sının korunabildiği görülmektedir. Her ne kadar BAK düzeyindeki değişim, antibiyotiklerin ve diğer maddelerin değişimi konusunda kesin bir referans olarak kabul edilmese bile, (bazısı dokularda kalıntı olarak devam etmektedir), bu çalışma, gözyaşına topikal yolla katılmakta olan ilaçların, sanıldığından çok daha hızlı bir şekilde ortamdan uzaklaştırıldığını ve konsantrasyon kaybına uğradığını göstermektedir.

B) İntraoperatif dönem:

Topikal antibiyotik uygulaması sonrasında aköz humorda antibiyotik seviyeleri:

Antibiyotiklerin topikal olarak uygulanması sonrasında, preorneal gözyaşı tabakasından diffüzyon yolu ile korneal tabakaları geçerek ön kameraya ulaştığı düşünülür. Belli bir preoperatif damla uygulaması yapıldıktan sonra, katarakt cerrahisinde kesi yapılmadan hemen önce alınan ön kamara sıvısı örneklerinde çok farklı antibiyotik düzeyleri elde edilmektedir. Bu yolla preoperatif uygulama miktarında giderek artırıma gidilerek ya da benzer uygulamalar ile ön kamarada antibiyotik düzeylerinin nerelere kadar artırılabilirliği araştırılabilir.

Ölçülen humor aköz düzeyleri belli bir MIC değerinin üzerinde ise, o mikroba karşı yararlı olduğu değerlendirilmez yapılmaktadır. Bununla birlikte yine de bu değerlendirme, aşağıdaki nedenlerle preatür bir kural olarak kabul edilmektedir:

- Preoperatif damla uygulamaları ne kadar yoğun olursa olsun, ön kamerada humor aköz konsantrasyonları nadir olarak 1-4 mikrogram/mlt üzerine çıkmaktadır (Tablo- 2) (Holand 2008, Ong- tone 2007, Katz 2005, Price 2005, McCulley 2006, Solomon 2005, Kim 2005, Hariprasad 2005, Sundelin 2009 ve diğerleri). Bu düşük düzeylerin giderek azalması ve humor aköz’ün oldukça hızlı sayılabilecek değişim süreci (yaklaşık 2 saat) ile daha da hızlı bir azalım göstermektedir ve bu nedenle, ilaçla bakterinin temas süresi çok sınırlı hale gelmektedir. Bu da ön kamerada yer alan bu antibiyotik düzeylerinin, aslında bakterisidal etkinlik için yeterli olamayacağı gerçeğini ortaya koymaktadır.
- Topikal damla kullanımı sonrasında ön kamarada oldukça düşük düzeyde bulunan bu antibiyotik düzeyleri, ayrıca, hastadan hastaya da çok farklılıklar göstermektedir ki bu farklılıklar aslında gözyaşı düzeyleri arasında da görülmektedir. Ön kamaradaki antibiyotik düzeylerinin korunması ve farklılıkların azalması yönünde, aslında diffüzyonun belli bir rolü olmakla birlikte, tablo -1 ‘de de görüldüğü gibi, farklılıklar, ön kamara zirve seviyelerinin %50’sini bulabilmektedir. Ancak bütün bunlara rağmen klinisyen, yine de, topikal damla uygulaması sonrasında, ön kamerada ulaşılan düzey ile ilgili olarak spesifik bir yorum yapamamaktadır.
- Nihayetinde elbett şu söylenebilir, hangi damla rejimi uygulandığında, ön kamarada ne kadarlık bir antibiyotik düzeyi elde edilebileceği spesifik olarak bilinmemektedir ve aslında ameliyatta yapılan kesi ile bu miktar nerdeyse sıfıra inmektedir (Kaldı ki, dokulara sekestre olan antibiyotik miktarı da burada son derece minimal ve

ihmal edilebilir düzeyde olması nedeni ile bunun aköz humardaki antibiyotik düzeyine katkısı dikkate alınmaz).

Özetle, aköz humor içinde, topikal uygulama sonrasında elde edilen antibiyotik düzeylerinin, gözyaşı içindeki düzeylerle kıyaslandığında, son derece düşük olduğu ve üstelik bu değerlerin de, hastadan hastaya çok büyük farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca, bu antibiyotik düzeyinin cerrahi insizyon sonrasında kaybolduğu ve böylece antimikrobiyal potansiyelin yokolduğu da dikkatten uzak tutulmamalıdır.

Tablo 2. Topikal damla sonrası florokinolonların ortalama AH seviyeleri (mcg/ml)

Moksifloksasin		Gatifloksasin		Levofloksasin
%0,5	%0,3	%0,5	%1,5	
		4,430		Sundelin 2009
		1,619		Bucci 2004
	0,0523		0,976	Holland 2007
1,31	0,63			Solomon 2005
1,18	0,48			Kim 2005
1,74				Katz 2005
	1,26			Price 2005
2,28				Hariprasad 2005
1,86				McCulley 2006
2,16	0,82			Ong-Tone 2007
0,9	0,3			Holland 2008

C) Erken postoperatif dönem:

Erken postoperatif evreye ilişkin olarak, hem spesifik bulgu eksikliği vardır, hem de bu döneme ait en iyi profilaksinin nasıl yapılması gerektiği konusu da çok açık değildir. Bazı klinisyenler, postoperatif dönemde, çok yoğun bir antibiyotik uygulaması uygularken bazısı bu uygulamayı tercih etmezler. Postoperatif endoftalmi sıklığı ile klinik bulguları arasındaki ilişkiler bu rehberin daha önceki bölümlerinde anlatılmıştı.

İntrakameral enjeksiyon yapıldıktan sonra, aköz humor içinde, antibiyotik seviyesi belli bir süre devam etmektedir. Sundelin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (2009), tıpkı ESCRS çalışmasının C grubunda olduğu gibi, ameliyatın sonunda beş dakika ara ile 3 kez florokinolon damla konulmak sureti ile preoperatif olarak uygulanan iki damlaya ek olarak yoğun pulse damlatma uygulanmıştır. Bu çalışma grubunda, tıpkı ESCRS C grubundaki gibi uygulama yapılmış ve aköz humor içinde florokinolon düzeyleri, şimdiye kadar bildirilenler arasında en yüksek olmuştur. Ancak burada ESCRS çalışmasındaki C grubundakiyle benzer uygulama yapılan hasta grubunda, ön kamaraya sefuroksim verilen B grubuna göre daha yüksek bir endoftalmi sıklığı saptanmıştır. ESCRS çalışmasındaki kontrol grubu olan grup A ile sadece topikal damla konulan grup C arasında istatistik bir fark saptanmamıştır ve hem damla konulan hem de ön kamaraya sefuroksim verilen grup D'deki olgularda da additif bir etki ortaya çıkmış görünmektedir. İşveçten yapılan son yayınlardan birisinde 3, intrakameral antibiyotik uygulamasının üzerinde yapılan perioperatif damla kullanımının aslında additif bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bu da, daha önce ayrıntıları ile bu rehberde açıklanmıştır (Tablo 23).

Tüm bu bilgiler ışığında, katarakt cerrahisindeki riskler konusunda, erken postoperatif evrede, özellikle dikkatlerin yöneltmesi gereken yerin oküler yüzey olduğu kanısı hakımdır. Yukarıda bahsedildiği gibi, klinisyen, oküler yüzeye yönelik tedavinin çok uygun yapıp yapılmadığından emin olmalıdır.

Topikal damla kullanımı sonrasında ön kamaradaki antibiyotik seviyelerine ilişkin farmakokinetik ve farmakodinamik değerlendirmeler

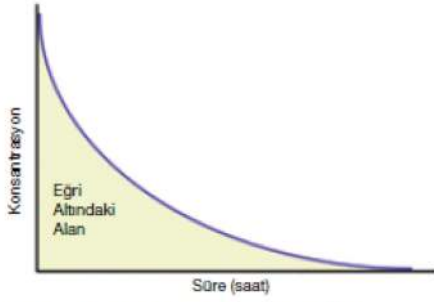
Bugün uygulanan antimikrobiyal tedavilerin, bakteriler üzerindeki etkilerini tam olarak tanımlamak mümkün olmadığı gibi, göze uygulanan antibiyotiklerin çevredeki etkilerini tekrarlanabilir nitelikte standartlara bağlamada, mevcut laboratuvar teknikleri de yetersiz görünmektedir. Bu etkileri tanımlayabilmek açısından değişik kaynakların sağladığı bilgi ve anlayışı bir araya getirerek, güvenilecek mantıklı projeksiyonlar ortaya koymalıyız. Bu kaynaklar neler olabilir?

- Standart laboratuvar tanımlamaları: Dünyanın çoğu bölgelerinde, bakterilere ilişkin olarak gerek antibiyotik duyarlılığı ve gerekse direnç gelişimi konusunda standart laboratuvar tanımlamaları vardır. Bu tanımlamalar sadece bugünün bakteriyel duyarlıklarına ilişkin bulguları değil aynı zamanda oküler enfeksiyonlarındaki değişim eğilimlerini de yansıtmaktadır.
- “ Ocular TRUST “ gibi (Tracking Resistance in US Today) gözlem çalışmaları, oküler kaynaklardan elde edilen bakterilerin in vitro duyarlıklarının değerlendirilmesine yardımcı olmakta ve antibiyotiklere karşı gelişen direnç eğilimlerini saptamaktadır Böylece klinisyen, bulunduğu bölgenin bu tür bilgileri ile donanmakta ve böylece daha cesaretli kararlar alabilmektedir. Avrupada, Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi 'nin desteklediği EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) tarafından oluşturulan “ mikrobiyal direnç gelişimi veritabanı “ , bölgesel mikrobiyal direnç gelişim eğilimlerini yakından izlemektedir.

Bu raporlar, genellikle bakteriyel duyarlılık ve direnç gelişimleri ile ilgili olarak standart laboratuvar tanımlamalarını kullanmaktadır. Bu standartlar, aslında oftalmolojide alışık olduğumuz mikrop – antibiyotik temas zamanından daha uzun in vitro temas zamanlarını esas alırlar.

- Literatürdeki farmakokinetik parametreler, esasta “bakteriyel ölüm / süre profillerini “ tanımlamaktadır.
- AUC:** Literatür, mikrobun antibiyotikle karşılıklı temasta kalma süresi ve mikrobun ölümü arasındaki ilişkiye dair bir değerlendirme sunmaktadır. Bu değerlendirme farmakokinetik parametrelerle sağlanmaktadır. Bunlar örneğin AUC (area under the curve) , AUC ve benzerleridir. AUC, çoğunlukla oftalmoloji dışındaki disiplinler tarafından kullanılan ve aslında bakteriyel eradikasyon veya klinik başarıyı tanımlamak üzere geliştirilmiş bir ölçüttür ve zaman parametresi karşısında konsantrasyon değişimini tanımlamaktadır (Figür-2). Bu yaklaşımla, sistemik olarak verilen antibiyotiklerle elde edilen sonuçların belirlenmesi, klinisyen göz hekimi için de çok önemli ipuçları vermektedir.

Şekil 2. "Eğrinin Altında Kalan Alan" Gösterimi



(Kullanılan birimler: $mg \cdot sa/L = mcg \cdot sa/mL$)

- **Cmax/MIC:** Bu parametre, ulaşılabilen en yüksek antibiyotik konsantrasyonu ile, MIC arasındaki oranı tanımlamaktadır. Bu kavram özellikle " konsantrasyon bağımlı antibiyotik " olarak tabir edilen florokinolon ve aminoglikozitler gibi antibiotikler için özellikle kullanılmaktadır.

Bu değer 10 ve daha üzerinde olması, florokinolonlar için çok arzu edilen bir orandır ve ancak bu durumda daha iyi bir bakteriyel eradikasyon sağlanacaktır (Odenhold, Cars) . Ancak bu oran tek başına bağımsız bir parametre olarak düşünülmemeli ve florokinolonlar tarafından yapılacak etkili bir eradikasyon için AUC/MIC oranının da uygun düzeyde olması gerektiği unutulmamalıdır. Bunun açılımı da şu şekilde ifade edilebilir: her ne kadar, konsantrasyon bağımlı antibiyotiklerin Cmax/MIC değerinin eradikasyon için 10 ve daha üzerinde olması istenen önemli bir oran ise de, bu yüksek konsantrasyon değerinin mümkün olduğunca uzun süre ortamda kalması, daha iyi bir eradikasyon için önemlidir. Ya da şöyle ifade edilebilir, Cmax/MIC değeri bir an 10 üzerinde olsa bile bunun kısa sürede düşmesi, eradikasyon açısından çok uygun bir durum olmayabilir.

- **T>MIC:** Bu farmakokinetik parametre, ortamdaki antibiyotik konsantrasyonunun MIC değerinin üzerinde kaldığı süreyi tanımlar ve bu bir bakıma verilecek dozlar arasındaki süreyi de belirleyen bir kavramdır. Bu parametre, sefalosporin ve makrolitler gibi " zaman bağımlı " olarak tanımlanan antibiyotiklerle ilgili olarak kullanılmaktadır. Buna göre, aslında bu tür antibiyotiklerle optimal etki elde edilmesi için, dozlama zamanının %50'lik kısaltılmışının uygulanması ile mikrobiyal MIC değerinin üzerinde kalınması gerekmektedir. Açıkçası, zaman bağımlı denilen antibiyotiklerde, daha sık dozlamamanın yapılması, eradikasyon şansını artıracaktır.

Aslında bu konuda daha derin tartışmalar yapılabilir ama bu durum rehberin amaçlarını aşmaktadır. Örneğin konakçı immün cevabı, mikrobiyal inokulum, bakteriyel suşların durumu, protein bağlanması ve benzeri etkenler, elbette antimikrobiyel cevabı ciddi olarak etkilemektedirler. (Burada antibiyotiklerin tek doz veya çoğul doz uygulamaları söz konusu edilmemektedir). Aslında, buradaki farmakokinetik parametreler ile, oküler enfeksiyonların önlenmesi veya tedavisi arasında çok anlamlı ilişkiler kurulması da çok mümkün görünmemektedir zira enazından bu konuda gerçek çalışma modelleri oluşturmak çok zordur. Bununla birlikte farmakokinetik ve farmakodinamik ilkelerin temel alınmasının, gerçek hayatta, göz hekiminin karşılaşacağı bir çok

sorunda, örneğin topikal damla ile intrakameral antibiyotik mukayesesinde olduğu gibi önemli yardımı olacaktır.

Burada çok önemli nokta şudur: göz içine çoğul antibiyotik enjeksiyonu mümkün değildir ve bu nedenle doz tekrarlama uygun değildir. Gerek gözyaşı ve gerekse ön kamera sıvısının da hızlı değişim göstermeleri, bu bölgelerden antibiyotiklerin hızla uzaklaşmasına yolaçmaktadır. Bu nedenle, en iyi seçenek bir defada çok yüksek antibiyotik dozlarının uygulanması olabilir.

- d) Gözde, antimikrobiyel farmakokinetik ve farmakodinamiğin düzenlenmesi.

AUC ve Ön kamera sıvısında antibiyotik düzeyleri:

Tablo-3, preoperatif olarak uygulanmış olan genel florokinolonların, ön kamera sıvısındaki AUC değerlerini vermektedir. Her ne kadar burada dozlama sonrasındaki ilk saatlerdeki AUC değerleri verilmekteyse de görünen odur ki, sistemik kullanım sonrasında elde edilen başarılı klinik sonuçlar, literatürde verildiği gibi AUC/MIC değerlerinin hiç değilse en az 50-100 dolayında olmasını gerektirir. Ancak ne yazık ki bu değerlere, topikal damla kullanılması sonrasında ön kamarada ulaşılamamaktadır.

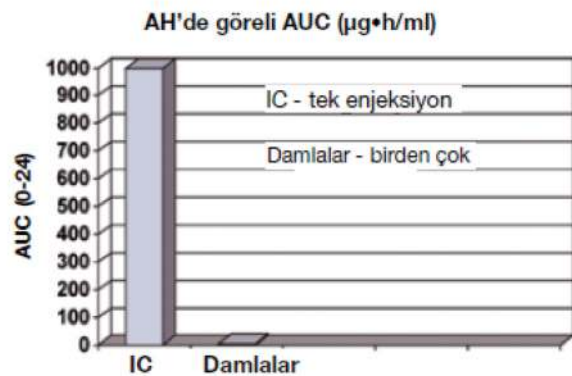
Figür -3 aynı zamanda, topikal uygulama ve ön kameraya enjeksiyon sonrasındaki AUC değerlerini vermektedir ve intrakameral enjeksiyonla elde edilen AUC değeri topikal oranla yaklaşık 1000 kat daha yüksektir.

Tablo-4 ise, intrakameral enjeksiyon ve topikal uygulama sonrasındaki farklı farmakokinetik karşılaştırmaları özetlemektedir.

Tablo 3. Rapor edilen topikal damla sonrası AH'deki AUC

Topikal FQ damla sonrası AH'deki AUC ($\mu g/ml$)		
Levofloksasin 0-90 dk	4,05	Sundelin ve arkadaşları Acta Ophthalmologica 2009
Moksifloksasin 2005 0-3 sa	4,41	Katz ve arkadaşları Cornea
Moksifloksasin Gatifloksasin 0-2 sa	1,2 0,4	Holland ve arkadaşları Cornea 2008

Şekil 3. IC, damla sonrası bağıl AUC'nin karşılaştırması



Tablo 4. Damlalar ve intrakameral enjeksiyon arasında AH'de PK karşılaştırmaları özeti

Karşılaştırmalı AH seviyeleri		
	Damlalar (levofloksasin)	Intrakameral (sefuroksim)
AH pik değer (Cmax)	4,4 mcg/ml ESCRS dozlaması ^a	4000 mcg/ml ESCRS çalışması ^b
Cmax/MIC oranı	35,2-0,73 (MIC aralığı 0,125-6 mcg/ml) ^c	125.000-1333 (MIC aralığı 0,032 – 3mcg/ml) ^c
AUC	4 mg•sa/L ^a ($t_{0-1,5h}$)	4125 mg•sa/L (tahmini $t_{0-1,5h}$) ^d
AUC/MIC oranı	32-0,6 ^a	688-33.000 (tahmini $t_{0-1,5h}$) ^d

a. Sundelin ve arkadaşlarının verileri (2009), Acta Ophthalmologica 87:160, ESCRS çalışması Grup C dozlamasının tekrarı.
b. 1 mg sefuroksim dozu ve 0,25 ml AH hacmi kullanılarak ESCRS çalışmasından (2007) tahmini olarak oluşturulmuştur, J Cat Refract Surg 33:978.
c. MIC değerleri, ESCRS çalışması verileri ve Seal D ve arkadaşlarının verilerinden alınmıştır, J Cat Refract Surg 2008; 34:1439-50.
d. Mevcut verilerden hesaplanan, tahmin edilen AUC, 0-1,5 saat kullanılmıştır.

ESCRS çalışması göstermiştir ki, intrakameral enjeksiyon uygulanan B grubundaki endoftalmi sıklığı, topikal antibiyotik kullanılan C grubuna oranla çok düşük olarak çıkmıştır. Bu bulgular, ESCRS çalışmasındaki Grup C'de olduğu gibi ameliyatın sonunda yoğun topikal florokinolon kullanılmış olması nedeni ile, topikal damla kullanımı ile intrakameral enjeksiyonun mukayesesini daha kolay yapabilmeye imkan veren daha anlamlı bir duruma işaret etmektedir.

Intrakameral enjeksiyon mu subkonjunktival enjeksiyon mu?:

Subkonjunktival enjeksiyon, ön kamaraya verilen enjeksiyona oranla, ön kamaraya ancak diffüzyonla geçiş olduğundan, ön kamarada daha düşük bir antibiyotik düzeyinin oluşmasını sağlayabilir. Jenkins ve ark (1996) subkonjunktival olarak sefuroksim verilmesinin ardından, ön kamarada, 12-24 dakika kadar sonra ilaç düzeyinin ancak 20.33 mikrogram / ml. olduğunu göstermişlerdir. Ön kamaraya 1 mg. Sefuroksim verildiğinde ise yaklaşık olarak ön kamera sıvısının toplam volümü 0.3 ml olarak varsayılırsa, 3300 mikrogram / ml 'lik bir düzey elde edilir ki bu da yaklaşık 100 kat daha yüksek bir konsantrasyon demektir.

Çalışmalardan birisinde, önceki uygulamaları olan 50 mg subkonjunktival enjeksiyon yapmayı bırakarak, 1 mg cefuroksimin ön kamaraya verilmesi ile serilerine devam eden bir merkezde, postoperatif endoftalmi sıklığının 3 kez daha azalmış olduğu tespit edilmişti (Yu-Wai-Man 2008). Bunun yanısıra, hastaların subkonjunktival yapılrken hissettikleri rahatsızlık ta, uygulamanın değiştirilmesinin diğer bir nedeni olarak vurgulanmıştır.

Bununla birlikte, birçok merkez hala, ön kamarada damla tedavisine göre daha yüksek antibiyotik düzeylerinin elde edilebilmesi nedeni ile subkonjunktival tedavi uygulamasına devam etmektedirler. Jenkins ve ark çalışmasında, 50 mg/ml'lik topikal sefuroksim kullanımı ile, 0.18-2.16 mikrogram/ml. aköz humor konsantrasyonlarına ulaşılırken, subkonjunktival enjeksiyon ile, 2.31-5.65 mikrogram/ml. konsantrasyonlara ulaşıldığı belirtilmiştir.

İrrigasyon sıvıları:

İrrigasyon sıvıları, sabit bir konsantrasyonda antibiyotik verilmesini sağlamaktadırlar. Bu konsantrasyon düzeyleri, esas olarak intrakameral olarak verilen antibiyotik konsantrasyonlarına göre belirgin bir şekilde düşüktür. İrrigasyon süreci sonunda verilmiş olan antibiyotik toplam miktarı da bu noktada çok önemli değildir. Buna ek olarak, antibiyotiğe maruz kalma süresi de bir ek faktör olarak düşünüldüğünde, antibiyotik yararı azaltılmaktadır. Örneğin in vitro ortamda vankomisin antimikrobiyal aktivitesi ortalama 3-4 saatte ortaya çıkmaktadır ve tam aktivite yaklaşık 24 saatte oluşmaktadır.(Kowalski 1998, Caillon 1989, Gritz 1996, Keverline 2002).

Çalışmalardan birisinde, irrigasyon sıvısı içinde vankomisin ve gentamisin birlikte bulunduğulu olgularda ön kamera kontaminasyon riski %5 olarak bulunmuşken, plasebolu irrigasyon sıvısında bu oran %12 olarak ortaya çıkmıştır (Ferro 1997). Bu da göstermektedir ki, irrigasyon sıvılarında antibiyotik bulunmasına rağmen kontaminasyon devam etmektedir. Bazı çalışmalar, irrigasyon sıvısı içine antibiyotik konulması ile kontaminasyonun azaldığını vurgularken (Mendivil 2001, Beigi 1998) , bazı çalışmalar da vankomisin konulmuş olan irrigasyon sıvıları ile yapılan çalışmalarda, arada bir fark yaratılmadığını savunmaktadırlar (Feys 1997). Yine çalışmalardan birisinde, geniş retrospektif bir serideki endoftalmi olgularından izole edilmiş olan gram pozitif bakterilerin %90'lık bir kesimi sefuroksime duyarlı iken, hepsi gentamisine dirençli çıktılar ve aynı zamanda %50'lik bir kesimi de florokinolonlara dirençliyidiler. Bu serideki gram negatiflerin hepsi sefuroksim, gentamisin ve florokinolonlara karşı duyarlıydılar. (Ness 2011). Bu çalışmanın yapıldığı dönemde, irrigasyon sıvısı içine gentamisin konulmuştu ve ön kamaraya antibiyotik verilmemişti.

Bu bilgiler ışığında şu temel bilgiler kabul görmüştür:

- İrrigasyon sıvıları içine konan antibiyotiklerin göz içindeki konsantrasyonları , intrakameral konsantrasyonlara oranla çok daha düşüktür.
- İrrigasyon sıvılarına antibiyotik konması halinde, ön kamarada mikroplarla antibiyotik sürekli bir kontakt zamanı yaratamamaktadırlar. Bunun istisnası ameliyatın sonunda ön kamarada kalan ve aslında içinde düşük doz antibiyotik kalmış olan irrigasyon sıvısıdır.

Bu arada bizim asla ihmal etmememiz gereken iki husus daha vardır ki bunlardan birisi , ameliyat sahasında , kullandığımız antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilecek başka mikrop kaynaklarının bulunabileceği ve ikincisi de özellikle aminoglikozitler kullanılmakta ise , yüksek miktarlarda yıkamalar yapıldığında makülada infark

tarzındaki toksik belirtilerin ortaya çıkması riskidir. Bu durumda , esas olarak, irrigasyon sıvılarına antibiyotik katmanın , intrakameral antibiyotik kullanımına gerçek bir üstünlüğü olmadığı söylenebilir.

Ayrıca özel olarak, klinisyen hekimlerin ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi (AAO-CDC 1999) ile Hastalıkları Kontrol Merkezi (1995) gibi bazı kuruluşların da irrigasyon sıvılarına antibiyotik konulmasını tavsiye etmedikleri bilinmektedir. Tüm bu nedenlerle ve bunun yanısıra , irrigasyon sıvılarına konulmuş antibiotiklerin, net bir yararı gösterilememiş olması nedeni ile bu rehberde , bu yolla profilaksi önerilmemektedir.

TEMEL REFERANSLAR

1. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 978-88
2. Shorstein NH, Winthrop KL, Herrinton LJ. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:8-14
3. Friling E, Lundström M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 15-21
4. Seal D, Reischl U, Behr A et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Laboratory diagnosis of endophthalmitis: comparison of microbiology and molecular methods in the European Society of Cataract & Refractive Surgeons multicenter study and susceptibility testing. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1439-1450
5. Lundström M, Wejde G, Stenevi U, et al. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007;114:866-70
6. Barreau G, Mounier M, Marin B, Adenis JP, Robert PY. Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1370-5
7. Van der Merwe J, Mustak H, Cook C. Endophthalmitis prophylaxis with intracameral cefuroxime in South Africa. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 2054
8. García-Saenz MC, Arias-Puente A, Rodríguez-Caravaca G, et al. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery: Ten year comparative study. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:203-207
9. Rodríguez-Caravaca G, García-Sáenz MC, Villar-del-Campo MA, et al. Incidence of endophthalmitis and impact of prophylaxis with cefuroxime on cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1399 - 1403
10. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1479-1496
11. Barry P, Gardner S, Seal D et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Clinical observations associated with proven and unproven cases in the ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1523-31
12. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime: Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28: 977-981
13. Montan PG, Wejde G, Setterquist H, et al. Prophylactic intracameral cefuroxime; evaluation of safety and kinetics in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:982-987
14. Barry P. Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, in press.

BIBLIYOGRAFYASI

- AAO-CDC Task Force: The prophylactic use of vancomycin for intraocular surgery. *Quality of Care Publications*, Number 515, American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA, October 1999
- Aguilar HE, Meredith TA, Drews C, Grossniklaus H, Sawant AD, Gardner S. Comparative treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:310-7
- Albrecht E, Richards JC, Pollock T et al. Adjunctive use of intravitreal dexamethasone in presumed bacterial endophthalmitis: a randomised trial. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1385-8
- Alcon Laboratories. Product Information 5.1 Warnings and Precautions. Available at: http://ecatalog.alcon.com/PI/Vigamox_us_en.pdf. Accessed August 12, 2013
- Aldave AJ, Stein JD, Deramo VA et al. Treatment strategies for postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 2395-401
- Alemán AM, Quirce S, Cuesta J, Novalbos A, Sastre J. Anaphylactoid reaction caused by moxifloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:67-8
- American Academy of Ophthalmology. *Cataract in the Adult Eye; Preferred Practice Patterns*. San Francisco, CA, American Academy of Ophthalmology, 2011. Available at: http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content. Accessed August 12, 2013
- Anand AR, Therese KL, Madhavan HN. Spectrum of aetiological agents of postoperative endophthalmitis and antibiotic susceptibility of bacterial isolates. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 123-8.
- Anderson RL, Vess RW, Carr JH, et al. Investigations of intrinsic *Pseudomonas cepacia* contamination in commercially manufactured povidone-iodine. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991 May;12(5):297-302
- www.medicines.org.uk/emc/printfriendlydocument.
- Apt L, Isenberg S, Yoshimori R, et al. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III: effect of povidone-iodine on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1984;102:728-729
- Arbissier LB. Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jul;34(7):1114-20.
- Baillif S, Roure-Sobas C, Le-Duff F, Kodjikian L. Aqueous humor contamination during phacoemulsification in a university teaching hospital. *J Fr Ophthalmol*. 2012 Mar;35(3):153-6.
- Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, et al. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:357-61
- Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D, 2007 2nd Edition ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis. www.es CRS.org
- Barry, P., Seal, D. V., Gettinby, G., Lees, F., Peterson, M., Revie, C. W.: ESCRS study of prophylaxis of post-operative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg*. 32, 2006, 407 – 410
- Barza M, Pavan PR, Doft BH et al. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1142-1150
- Behndig A, Cochener B, Güell JL, et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: Overview of current practice patterns in 9 European countries. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Sep;39(9):1421-1431.
- Behndig A, Montan P, Stenevi U et al. One million cataract surgeries: Swedish Cataract Registry 1992-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1539-45.

- Beigi, B., Westlake, W., Chang, B., Marsh, C., Jacob, J., Riordan, T.: The effect of intracameral, per-operative antibiotics on microbial contamination of anterior chamber aspirates during phacoemulsification. *Eye* 12, 1998, 390 - 394
- Behrens-Baumann, W.: *Mycosis of the Eye and its Adnexa*. In: *Developments in Ophthalmology* 32, S. Karger AG, Basel 1999 (with a contribution by R. Röchel)
- Bispo PJ, de Melo GB, Hofling-Lima AL, Pignatari AC. Detection and gram discrimination of bacterial pathogens from aqueous and vitreous humor using real-time PCR assays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 873- 881
- Bodnar Z, Clouser S, Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: Update on the most common causes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1902-10
- Bucci FA Jr, Amico LM, Evans RE. Antimicrobial efficacy of prophylactic gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% in patients undergoing phacoemulsification surgery. *Eye Contact Lens* 2008;34:39-42
- Caillon, J., Juvin, M. E., Pirault, J. L., Drugeon, H. B.: Activité bactéricide de la Daptomycine (LY 146032) comparée à celle de la Vancomycine et de la Teicoplanine sur les bactéries à gram positif. *Path Biol* 37, 1989, 540 - 548
- Cakir M, Imamoglu S, Cekic O, et al. An outbreak of early-onset endophthalmitis caused by *Fusarium* species following cataract surgery *Curr Eye Res* 2009;34:988-95
- Callegan MC, Novosad BD, Ramadan RT, et al. Rate of bacterial eradication by ophthalmic solutions of fourth-generation fluoroquinolones. *Adv Ther* 2009;26:447-454.
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, et al. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;45: 612-620
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. 2012 May;42(5):612-20
- Carrim ZI, Mackie G, Gallacher G, Wykes WN. The efficacy of 5% povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug;19(4):560-4.
- Centers for Disease Control. Persons with Meningitis Linked to Epidural Steroid Injections by State. Available at: <http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis-map.html>. Accessed August 12, 2013
- Center for Disease Control: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Morb Mort Wkly Rep* 44 (RR-12), 1995, 1 - 13
- Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery; results of the 2007 ASCRS member survey; the ASCRS Cataract Clinical Committee. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33:1801-1805
- Chang B, Knowles SR, Weber E. Immediate hypersensitivity to moxifloxacin with tolerance to ciprofloxacin: report of three cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 2010;44:740-5
- Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology* 109, 2002, 13 - 24
- Clark WL, Kaiser PK, Flynn HW Jr et al. Treatment strategies and visual acuity outcomes in chronic postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 1665-70.
- Cordoves, L., Abreu, A., Seal, D., Barry, P.: Intravitreal antibiotics: The emergency kit. *J Cataract Refract Surg* 27, 2001, 971 - 972
- Das T, Jalali S, Gothwal VK, Sharma S, Naduvilath TJ. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1050 -1055
- Deramo VA, Lai JC, Fastenberg DM, Udell IJ. Acute endophthalmitis in eyes treated prophylactically with gatifloxacin and moxifloxacin. *Am J Ophthalmol* 2006;142: 721-5.
- Deramo VA, Ting TD. Treatment of *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Cur Opin Ophthalmol* 2001;12: 225-9
- Derek Y. Kunimoto, DY, Das T, Sharma S, et al. Microbiologic Spectrum and Susceptibility of Isolates: Part I. Postoperative Endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2
- Dubey R, Brettell DJ, Montfort J, et al. Obviating endophthalmitis after cataract surgery: excellent wound closure is the key. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1504-5
- Doft BM, Kelsey SF, Wisniewski SR. Retinal detachment in the endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:1661-1665
- Duerden B. MRSA: why have we got it and can we do anything about it? *Eye* 2012;26; 218-221
- Espirito CR, Caparas VL, Bolinao JG. Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution in cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Jan;33(1):63-8.
- Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol*. 2003 Feb;87(2):163-7
- Ferro JF, de-Pablos M, Logrono MJ et al. Postoperative contamination after using vancomycin and gentamicin during phacoemulsification. *Arch Ophthalmol* 1997;155:165-70
- Feys, J., Salvanet-Bouccara, A., Emond, J. Ph., Dublanchet, A.: Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 23, 1997, 894 - 897
- Ficker LA, Meredith TA, Gardner SK, Wilson LA. Cefazolin levels after intravitreal injection: Effects of inflammation and surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:502-505
- Freidlander MH, Breshears D, Amoozgar B et al. The dilution of benzalkonium chloride (BAK) in the tear film. *Advances in Therapy* 2006;23:835-841
- Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, et al. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1200 -1205
- Garat M, Moser CL, Martín-Baranera M, Alonso-Tarrés C, Alvarez-Rubio L. Prophylactic intracameral cefazolin after cataract surgery: endophthalmitis risk reduction and safety results in a 6-year study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 637-42.
- Garat M, Moser CL, Alonso-Tarrés C, Martín-Baranera M, Alberdi A. Intracameral cefazolin to prevent endophthalmitis in cataract surgery: 3-year retrospective study. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2230-4.
- Gardner SK. *Ocular Drug Penetration and Pharmacokinetic Principles*. In: Lamberts DW, Potter DE, eds. *Clinical Ophthalmic Pharmacology*. Boston: Little Brown & Co; 1987:1-52.
- Glasser DB, Gardner SK, Ellis JG, Pettit TH. Loading doses and extended dosing intervals in topical gentamicin therapy. *Am J Ophthalmol*. 1985;99:329-332
- Goel S, Kolli LR, Desai SP, et al. Povidone iodine causes opacification of silicone intraocular lens implants. *Acta Ophthalmol*. 2008 Nov;86:773-7
- Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, et al. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. 2012 153(2):204-208
- Goldschmidt P, Degorge S, Benallaoua D et al. New test for the diagnosis of bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1089-1095
- Gore DM, Angunawada RE, Little BC, United Kingdom survey of antibiotic prophylaxis practice after publication of the ESCRS Endophthalmitis Study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:770-773
- Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, et al. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 15;7
- Gritz, D. C., Cevallos, A. V., Smolin, G., Whitcher, J. P. Jr.: Antibiotic supplementation of intraocular irrigating solutions. *Ophthalmology* 103, 1996, 1204 - 1209
- Gualino V, San S, Guillot E, et al. Intracameral cefuroxime injections in prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: implementation and results. *J Fr Ophtalmol* 2010;33:551-5
- Halachmi-Eyal O, Lang Y, Keness Y, Miron D. Preoperative topical moxifloxacin 0.5% and povidone-iodine 5.0% versus povidone-iodine 5.0% alone to reduce bacterial colonization in the conjunctival sac. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Dec;35(12):2109-14

- Hall EF, Scott GR, Musch DC, Zacks DN. Adjunctive intravitreal dexamethasone in the treatment of acute endophthalmitis following cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2: 139-45
- Han DP, Wisniewski SR, Kelsey SF et al. Microbiologic yields and complication rates of vitreous needle aspiration versus mechanized vitreous biopsy in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Retina* 1999; 19:98-102
- Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 1-17
- He L, Ta CN, Hu N, et al. Prospective randomized comparison of 1-day and 3-day application of topical 0.5% moxifloxacin in eliminating preoperative conjunctival bacteria. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:373-8
- Healy, D. P., Holland, E. J., Nordlund, M. L., Dunn, S., Chow, C., Lindstrom, R. L., Hardten, D., Davis, E.: Concentrations of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. *Cornea* 23, 2004, 255 – 263
- Hegazy HM, Kivilcim M, Peyman GA et al. Evaluation of toxicity of intravitreal ceftazidime, vancomycin, and ganciclovir in a silicone oil-filled eye. *Retina*. 1999; 19: 553-7.
- Hellinger WC, Bacalis LP, Edelhauser HF et al; ASCRS Ad Hoc Task Force on Cleaning and Sterilization of Intraocular Instruments. Recommended practices for cleaning and sterilizing intraocular surgical instruments. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33: 1095-100
- Hosseini H, Ashraf MJ, Saleh M, et al. Effect of povidone-iodine concentration and exposure time on bacteria isolated from endophthalmitis cases. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:92-6
- Hsiao CH, Chuang CC, Tan HY, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ocular infection: a 10-year hospital-based study. *Ophthalmology*. 2012;119:522-7
- Hsu HY, Lind JT, Tseng L, Miller D. Ocular flora and their antibiotic resistance patterns in the midwest: a prospective study of patients undergoing cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:36-44
- Hykin PG, Tobal K, McIntyre G, Matheson MM, Towler HM, Lightman SL. The diagnosis of delayed post-operative endophthalmitis by polymerase chain reaction of bacterial DNA in vitreous samples. *J Med Microbiol* 1994;40(6):408-415
- Hyon JU, Eser I, O'Brien TP. Kill rates of preserved and preservative-free topical 8-methoxy fluoroquinolones against various strains of *Staphylococcus*. *J Cat Refract Surg* 2009;35:1609-1613
- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, deWeck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968;38:159-88
- Jambulingam M, Parameswaran SK, Lysa S, et al. A study on the incidence, microbiological analysis and investigations on the source of infection of postoperative infectious endophthalmitis in a tertiary care ophthalmic hospital: an 8-year study. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 297-302
- Jenkins CDG, Tuft SJ, Sheridah G, et al. Comparative intraocular penetration of topical and injected cefuroxime. *Br J Ophthalmol* 1996;80:685-688
- Jensen, MK, Fiscella, RG, Crandall, AS, et al. A retrospective study of endophthalmitis rates comparing quinolone antibiotics. *Am J Ophthalmol* 139, 2005, 141 – 148
- Johnson MW, Doft BH, Kelsey SF. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. *Ophthalmology* 1997; 104: 261-272
- Joondeph BC, Flynn HW Jr, Miller D, Joondeph HC. A new culture method for infectious endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1334-7
- Karacnji T, Dubey R, Yassine Z, et al. Bacterial-sized particle ingress promoted by suturing: is this true in the real world? *J Cataract Refract Surg* 2011 Dec;37:2235-6; author reply 2236-2237
- Karia N, Aylward GW. Postoperative propionibacterium acnes endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001;108:634-5
- Kaynak S, Oner FH, Koçak N, Cingil G. Surgical management of postoperative endophthalmitis: comparison of 2 techniques. *J Cataract Refract Surg* 2003;29: 966-9
- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9
- Keeverline, M. R., Kowalski, R. P., Dhaliwal, D. K.: in vitro comparison of ciprofloxacin, ofloxacin, and povidone-iodine for surgical prophylaxis. *J Cataract Refract Surg* 28, 2002, 915 - 916
- Kowalski, R. P., Karenchak, L. M., Warren, B. B., Eller, A. W.: Time-kill profiles of *Enterococcus* to antibiotics used for intravitreal therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 29, 1998, 295 - 299
- Kratz A, Levy J, Belfair N et al. Broth Culture Yield vs Traditional Approach in the Work-up of Endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1022-1026
- Kuhn F, Gini G. Vitrectomy for endophthalmitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 714
- Kuhn F, Gini G. Ten years after... are findings of the Endophthalmitis Vitrectomy Study still relevant today? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1197-9
- Kunimoto DY, Das T, Sharma S et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Postoperative endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2.
- Lalwani GA, Flynn HW Jr, Scott IU et al. Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996-2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes. *Ophthalmology* 2008; 115: 473-476
- Lane SS, Osher RH, Masket S, Belani S. Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Sep;34(9):1451-9.
- LeBoyer RM, Werner L, Snyder ME, Mamalis N, Riemann CD, Augsberger JJ. Acute haptic-induced ciliary sulcus irritation associated with single-piece AcrySof intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31: 1421-7
- Leaming D. Comparisons of 2010 ESCRS and ASCRS practice style survey of members. Presented at XXIX Congress of ESCRS. www.esrcs.org
- Li B, Nentwich MM, Hoffmann LE, Haritoglou C, et al. Comparison of the efficacy of povidone-iodine 1.0%, 5.0%, and 10.0% irrigation combined with topical levofloxacin 0.3% as preoperative prophylaxis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:994-1001
- Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, et al. Allergy to quinolones: Low cross-reactivity to levofloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:607-611
- Lohmann CP, Heeb M, Linde HJ, Gabel VP, Reischl U. Diagnosis of infectious endophthalmitis after cataract surgery by polymerase chain reaction. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 821- 826
- Lohmann CP, Linde HJ, Reischl U. Improved detection of microorganisms by polymerase chain reaction in delayed endophthalmitis after cataract surgery. *Ophthalmology*. 2000; 107: 1047-51
- Lundström M. Endophthalmitis and incision construction. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 68-71
- Major JC, Engelbert M, Flynn HW Jr, et al. *Staphylococcus aureus* endophthalmitis: antibiotic susceptibilities, methicillin resistance, and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2010;149:278-283
- Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG et al. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 324-33
- Martin DF, Ficker LA, Aguilar HA, Gardner SK, et al. Vitreous cefazolin levels after intravenous injection: Effects of inflammation, repeated antibiotic doses, and surgery. *Arch Ophthalmol* 1990;108:411-414
- Masket, S.: Is there a relationship between clear corneal cataract incisions and endophthalmitis? *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 643 – 645
- May WN, Castro-Combs J, Kashiwabuchi RT et al. Sutured clear corneal incision: wound apposition and permeability to bacterial-sized particles. *Cornea*. 2013; 32: 319-25
- May, L., Navarro, V. B., Gottsch, J. D.: First do no harm: Routine use of aminoglycosides in the operating room. *Insight* 25, 2000, 77 - 80
- Meisler DM, Palestine AG, Vastine DW et al. Chronic Propionibacterium endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*. 1986; 102: 733-9

- Mendivil Soto, A., Mendivil, M. P.: The effect of topical povidone-iodine, intraocular vancomycin, or both on aqueous humor cultures at the time of cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 131, 2001, 293 - 300
- Menikoff, J A, Speaker M G, Marmor M, Raskin E M: A case-control study of risk factors for post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 98; 1991: 1761 - 1768
- Miller D, Flynn PM, Scott IU, et al. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:479-483
- Mino de Kaspar H, Chang RT, Singh K, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 2005;123:161-5
- Miño de Kaspar H, Chang RT, Singh, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5 % povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 123, 2005, 161 - 165
- Miño de Kaspar H, Shriver EM, Nguyen EV et al. Risk factors for antibiotic-resistant conjunctival bacterial flora in patients undergoing intraocular surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 730-3
- Miño de Kaspar H, Neubauer AS, Molnar A et al. Rapid direct antibiotic susceptibility testing in endophthalmitis. *Ophthalmology* 2002; 109: 687 - 693
- Moisseev E, Levinger E. Anaphylactic reaction following intracameral cefuroxime injection during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39:1432-1434
- Mollan SP, Gao A, Lockwood A, Durrani OM, Butler L. Postcataract endophthalmitis: incidence and microbial isolates in a United Kingdom region from 1996 through 2004. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 265-8.
- Montan, P. G., Setterquist, H., Marcusson, E., et al.: Pre-operative gentamicin eye drops and chlorhexidine solution in cataract surgery. Experimental and clinical results. *Eur J Ophthalmol* 10, 2000, 286 - 292
- Morrissey I, Burnett R, Viljoen L, et al. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other antimicrobials in Europe during 2001/2002. *J Infect* 2004;49: 109-14
- Moss JM, Sanislo SR, Ta CN. A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* 2009; 116: 1498-501
- Nagaki Y, Hayasaka S, Kodoi C, et al. Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery: effect of incision placement and intraocular lens type. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:20-26
- Nentwich MM, Rajab M, Ta CN, et al. Application of 10% povidone iodine reduces conjunctival bacterial contamination rate in patients undergoing cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2012 Jul-Aug;22(4):541-6.
- Ness T, Kern WV, Frank U, Reinhard T. Postoperative nosocomial endophthalmitis: is perioperative antibiotic prophylaxis advisable? A single centre's experience. *J Hosp Infect* 2011;78:138-142
- Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31:438-43.
- Novosad BD, Callegan MC. Severe bacterial endophthalmitis: towards improving clinical outcomes. *Expert Rev Ophthalmol* 2010;5: 689-698
- O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS. Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Oct;33(10):1790-800.
- Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 960-5
- Ogawa M, Sugita S, Shimizu N et al. Broad-range real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples from infectious endophthalmitis. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56: 529-35
- Olavi P. Ocular toxicity in cataract surgery because of inaccurate preparation and erroneous use of 50 mg/mL intramural cefuroxime. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(2):e153-154
- Oum BS, D'Amico DJ, Kwak HW et al. Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside: examination of the retinal toxicity of repetitive injections after vitreous and lens surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992; 230: 56-61
- Ozdal PC, Mansour M, Deschênes J. Ultrasound biomicroscopy of pseudophakic eyes with chronic postoperative inflammation. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29: 1185-91
- Park I, Lee SJ. Factors affecting precipitation of vancomycin and ceftazidime on intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 23-6.
- Pathengay A, Flynn HW Jr, Isom RF et al. Endophthalmitis outbreaks following cataract surgery: causative organisms, etiologies, and visual acuity outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1278-82.
- Pellegrino FA, Wainberg P, Schlaen A et al. Oral clarithromycin as a treatment option in chronic post-operative endophthalmitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 339-44.
- Perraut, L. E. Jr., Perraut, L. E., Bleiman, B. et al.: Successful treatment of *Candida albicans* endophthalmitis with intravitreal amphotericin B. *Arch Ophthalmol* 99, 1981, 1565 - 1567
- Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29: 875-912.
- Peyman, G., Lee, P., Seal, D.V. Endophthalmitis – diagnosis and management. Taylor & Francis, London: 2004, pp 1 - 270
- Peyman GA, Sathar ML, May DR. Intraocular gentamicin as intraoperative prophylaxis in South India eye camps. *Br J Ophthalmol.* 1977; 61: 260-2.
- Pflugfelder, St. C., Flynn, H. W. Jr., Zwickey, T. A., Forster, R. K., Tsiligianni, A., Culbertson, W. W., Mandelbaum, S.: Exogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 95, 1988, 19 - 30
- Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Mar;57(3 Suppl):13S-18S. Review.
- Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Mar;136(3):340-7
- Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048
- Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Pract* 2006; 55: 106-12.
- Pijl BJ, Theelen T, Tilanus MA et al. Acute endophthalmitis after cataract surgery: 250 consecutive cases treated at a tertiary referral center in the Netherlands. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 482-487
- Pinna A, Usal D, Sechi LA, et al. An outbreak of post-cataract surgery endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Ophthalmology* 2009;116:2321-6
- Quiroga LP, Lansingh V, Laspina F, et al. A prospective study demonstrating the effect of 5% povidone-iodine application for anterior segment intraocular surgery in Paraguay. *Arq Bras Oftalmol.* 2010 Mar-Apr;73(2):125-8.
- Råen M, Sandvik GF, Drolsum L. Endophthalmitis following cataract surgery: the role of prophylactic postoperative chloramphenicol eye drops. *Acta Ophthalmol* 2013; 91:118-22
- Rathod D, Lugmani N, Webber SK, et al. Survey of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* policies in UK eye departments. *J Hosp Infect* 2009; 72:314-8
- Romero-Aroca P, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M, et al. Results at seven years after the use of intracameral cefazolin as an endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery. *BMC Ophthalmology* 2012;12:2.
- Romero P, Méndez I, Salvat M, et al. Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 438-41.

Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001;285; 2498-505

Seal, D. V., Barry, P., Gettinby, G. et al.: ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg.* 32, 2006, 396 – 406

Seal, D., Wright, P., Ficker, L., et al.: Placebo-controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 42 - 45

Shah GK, Stein JD, Sharma S, et al. Visual outcomes following the use of intravitreal steroids in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000;107: 486 – 489.

Sheng Y, Sun W, Gu Y, Lou J, Liu W. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1715-22.

Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology.* 1991; 98: 1769-75.

Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98: 639 – 649.

Smiddy WE, Smiddy RJ, Ba'Arath B et al. Subconjunctival antibiotics in the treatment of endophthalmitis managed without vitrectomy. *Retina* 2005; 25: 751-8.

Ta CN, Lin RC, Singh G, et al. Prospective study demonstrating the efficacy of combined preoperative three-day application of antibiotics and povidone-iodine irrigation. *Ann Ophthalmol* 2007;39:313-7

Ta CN, Singh K, Egbert PR, de Kaspar HM. Prospective comparative evaluation of povidone-iodine (10% for 5 minutes versus 5% for 1 minute) as prophylaxis for ophthalmic surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan;34(1):171-2

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.

Tan CS, Wong HK, Yang FP. Epidemiology of postoperative endophthalmitis in an Asian population: 11-year incidence and effect of intracameral antibiotic agents. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38: 425-30.

Villada JR, Vicente U, Javaloy J, et al. Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 620-1.

Wallin T, Parker J, Jin Y, et al. Cohort study of 27 cases of endophthalmitis at a single institution. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:735-41.

Warheker PT, Gupta SR, Mansfield DC, et al. Successful treatment of saccular endophthalmitis with clarithromycin. *Eye* 1998; 12: 1017-9.

Wejde G, Kugelberg M, Zetterström C. Posterior capsule opacification: comparison of 3 intraocular lenses of different materials and design. *J Cataract Refract Surg.* 2003 Aug;29(8):1556-9.

Wejde, G., Samolov, B., Seregard, S., et al.: Risk factors for endophthalmitis following cataract surgery: a retrospective case-control study. *J Hosp Infect* 61, 2005, 251 - 256.

Wisniewski SR, Capone A, Kelsey SF et al. Characteristics after cataract extraction or secondary lens implantation among patients screened for the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1274-1282.

Wispelway B. Clinical implications of pharmacokinetic and pharmacodynamic of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; Suppl 2: S127-35

Wu PC, Li M, Chang SJ, et al. Risk of endophthalmitis after cataract surgery using different protocols for povidone- iodine preoperative disinfection. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Feb;22(1):54-61

Wykoff CC, Parrott MB, Flynn HW Jr et al. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis at a university teaching hospital (2002-2009). *Am J Ophthalmol.* 2010; 150: 392-398.

Yu CQ, Ta CN. Prevention of postcataract endophthalmitis: evidence-based medicine. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012 Jan;23(1):19-25

Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, et al. Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:447-451

Zelenitsky SA, Ariano RE, Iacovides H, et al. AUC 0-t/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:905-911

İlave PK/PD bibliyografyası

Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Comparative tear concentrations of topically applied ciprofloxacin, ofloxacin, and norfloxacin in human eyes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997 May;35(5):214-7.

Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humor of the uninflamed human eye. *J Chemother.* 1997 Aug;9(4):257-62.

Arnold DR, Granvil CP, Ward KW, Proksch JW. Quantitative determination of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent, in human tears by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008 May 1;867(1):105-10.

Asbell PA, Colby KA, Deng S, et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:951-958.

Bucci FA. An in vivo study comparing the ocular absorption of levofloxacin and ciprofloxacin prior to phacoemulsification. *Am J Ophthalmol.* 2004 Feb;137(2):308-12.

Granvil CP, Siou-Mermet R, Comstock T, et al. Ocular pharmacokinetics of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use, in healthy volunteers. Poster presentation, ARVO 2008.

Hariprasad SM, Blinder KJ, Shah GK et al. Penetration pharmacokinetics of topically administered 0.5% moxifloxacin ophthalmic solution in human aqueous and vitreous. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jan;123(1):39-44.

Holland EJ, McCarthy M, Holland S. The ocular penetration of levofloxacin 1.5% and gatifloxacin 0.3% ophthalmic solutions in subjects undergoing corneal transplant surgery. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec; 23(12):2955-60.

Holland EJ, Lane SS, Kim T, et al. Ocular penetration and pharmacokinetics of topical gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% ophthalmic solutions after keratoplasty. *Cornea.* 2008 Apr;27(3):314-9.

Katz HR, Masket S, Lane SS, et al. Absorption of topical moxifloxacin ophthalmic solution into human aqueous humor. *Cornea* 2005; 24:955-958

Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP, et al. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology.* 2005 Nov; 112(11):1992-6.

Koch HR, Kulus SC, Roessler M, Ropo A, Geldsetzer K (2005): Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humour concentrations after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. *J Cataract Refract Surg.* 31:1377-85.

Lai WW, Chu KO, Chan KP, et al. Differential aqueous and vitreous concentrations of moxifloxacin and ofloxacin after topical administration one hour before vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:315-8.

McCulley JP, Caudle D, Aronowicz JD, et al. Fourth generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology.* 2006 Jun;113(6):955-9.

Ong-Tone L. Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given by different methods before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jan; 33(1):59-62.

Price MO, Quillin C, Price FW Jr. Effect of gatifloxacin ophthalmic solution 0.3% on human corneal endothelial cell density and aqueous humor gatifloxacin concentration. *Curr Eye Res.* 2005 Jul; 30(7):563-7.

Raizman MB, Rubin JM, Graves AI, et al. Tear concentrations of levofloxacin following topical administration of a single dose of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2002 Sep;24(9):1439- 50.

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 Mar;112(3):466-9.

