



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**TOPIKAL DÖRDÜNCÜ NESİL FLOROKİNOLONLARIN  
FARKLI DOZLARININ ÖN KAMARAYA  
PENETRASYONLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sirel GÜR GÜNGÖR**

Ankara, 2008



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**TOPIKAL DÖRDÜNCÜ NESİL FLOROKİNOLONLARIN  
FARKLI DOZLARININ ÖN KAMARAYA  
PENETRASYONLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sirel GÜR GÜNGÖR**

**DANIŞMAN:  
Prof. Dr. Yonca AYDIN AKOVA**

Ankara, 2008

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasına ve bu çalışmanın gerçekleşmesine büyük emeği geçen tez danışmanım Prof. Dr. Yonca A. Akova başta olmak üzere, öğretim üyeleri Prof. Dr. Sibel Oto, Prof. Dr. Gürsel Yılmaz, Prof. Dr. Ahmet Akman, Doç. Dr. Dilek D. Altınörs, Doç. Dr. Şansal Gedik, Doç. Dr. İmren Akkoyun, Uzm. Dr. Cem Küçükerdönmez, Uzm. Dr. Sezin A. Bayar'a, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği ve Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği ekibine, bu çalışmanın analiz kısmında büyük destek veren Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji A.B.D. öğretim üyelerinden Prof. Dr. Atıla Bozkurt, Doç. Dr. Ümit Yaşar, Doç. Dr. Melih Ö. Babaoğlu'na, istatistiksel incelemeleri yapan Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Kurumları İşletmeciliği Bölümü öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Meriç Çolak'a, bu süre içinde desteğini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, klinik çalışanlarına, eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Sirel GÜR GÜNGÖR

Ekim 2008, Ankara

## ÖZET

Bu çalışma, fakoemülsifikasyon cerrahisi öncesinde topikal moksifloksasin % 0,5 (Vigamox) ve gatifloksasin % 0,3'ün (Zymar) iki ayrı sıklıkta uygulanmasıyla, aköz hümöre geçen antibiyotik konsantrasyonunu karşılaştırmak amacıyla yapıldı. Hastalar öncelikle randomize olarak iki gruba ayrıldı, birinci gruptaki hastalara moksifloksasin, ikinci gruptaki hastalara gatifloksasin uygulandı. Her hasta hangi antibiyotik grubundaysa iki gün önce günde dört kez olmak üzere topikal antibiyotik kullandı. Her grup kendi arasında iki alt gruba ayrıldı. Birinci alt gruptaki hastalara topikal antibiyotik ameliyattan önceki bir saat boyunca iki kez, ikinci alt gruptaki hastalara dört kez uygulandı. Ameliyatın başında parasentez yerinden 0,1 ml aköz hümör aspire edildi. Aköz hümör örnekleri -20°C'de saklandı. Aköz hümördeki ilaç konsantrasyon analizleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile yapıldı.

Birinci alt grupta, aköz hümör moksifloksasin konsantrasyonu  $0.72\pm 0.40$  µg/ml, gatifloksasin konsantrasyonu  $0.47\pm 0.29$  µg/ml, ikinci alt grupta aköz hümör moksifloksasin konsantrasyonu  $1.95\pm 1.05$  µg/ml, gatifloksasin konsantrasyonu  $0.77\pm 0.52$  µg/ml olarak tespit edildi.

Her iki florokinolonun ameliyat öncesi uygulama sıklıkları arttırıldığında, aköz hümördeki antibiyotik konsantrasyonunun da istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptandı (P <0.05, Mann Whitney U test).

Moksifloksasin ve gatifloksasin aynı dozda uygulandıklarında moksifloksasinin aköz hümöre geçişi daha fazladır. Her iki antibiyotik de her iki dozda oküler infeksiyonlarda en sık rastlanan patojenlerin minimum inhibe edici konsantrasyonunun üstüne çıkmaktadır. Ancak sadece moksifloksasin bu patojenlerin mutasyon önleyici konsantrasyonuna ulaşabilmektedir.

Sonuç olarak moksifloksasin, topikal uygulandığında ön kamara antibiyotik konsantrasyonunun daha yüksek olması ve oküler infeksiyonlara neden olan bakterilerin mutasyon önleyici konsantrasyonlarına ulaşmasından dolayı ameliyat öncesi proflekside gatifloksasine göre daha etkin görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aköz hümör, gatifloksasin, moksifloksasin.

## ABSTRACT

This study was carried out to determine and compare the penetration into the aqueous humor of moxifloxacin 0.5% (Vigamox) and gatifloxacin 0.3% (Zymar) eye drops administered in two different dosing regimens in patients undergoing phacoemulsification surgery. Patients were divided into two treatment groups and randomized to receive moxifloxacin and gatifloxacin within each group. All patients received topical antibiotics four times per day for two days prior to surgery. In addition to that, the patients in first subgroup received antibiotics two times and the patients in second subgroup four times one hour prior to their surgery. At the beginning of surgery, 0.1 ml of aqueous humor was aspirated, frozen at -20°C and analyzed by high-performance liquid chromatography.

In the first subgroup, the mean concentration of moxifloxacin in the aqueous humor was  $0.72 \pm 0.40$  µg/ml and of gatifloxacin  $0.47 \pm 0.29$  µg/ml. In the second subgroup, the mean concentration of moxifloxacin in the aqueous humor was  $1.95 \pm 1.05$  µg/ml and of gatifloxacin  $0.77 \pm 0.52$  µg/ml.

When the dosage of the antibiotic agent was doubled, the penetration of both antibiotics increased. The increase in both antibiotic penetration were statistically significant ( $P < 0.05$ , Mann Whitney U test).

Moxifloxacin penetrated the aqueous humor better than gatifloxacin when given in same dosage. Both antibiotics with two dosing regimens reached and exceeded the minimum inhibitory concentration levels for the most common ocular pathogens. Only moxifloxacin exceeded the mutant prevention concentration for these pathogens.

The results of this study implies that the topical application of moxifloxacin exerts greater effect than gatifloxacin when used for preoperative prophylaxis as moxifloxacin reaches higher antibiotic concentrations in the aqueous humor and exceeds the mutant prevention concentration levels for the most common ocular pathogens.

**Key Words:** Aqueous humor, gatifloxacin, moxifloxacin.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Endoftalmi .....	3
2.2 Florokinolonlar .....	11
3. Gereç ve Yöntem .....	21
3.1 İlacın Uygulanması ve Örneklerin Toplanması.....	21
3.2 Örneklerin Analizi .....	22
3.3 İstatistiksel Analiz .....	23
4. BULGULAR .....	30
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41

## KISALTMALAR VE SİMGELER

BAK	:	Benzalkonium klorid
CFU	:	Colony forming units
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
FDA	:	Food and Drug Administration
GİL	:	Göz içi lens
HPLC	:	High Performance Liquid Chromatography
LASİK	:	Laser-assisted in situ keratomileusis
µg	:	Mikrogram
mg	:	Miligram
ml	:	Mililitre
MIC	:	Minimal inhibition concentration
MPC	:	Mutant prevention concentration
PPV	:	Pars plana vitrektomi

## TABLULAR DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa No:</u></b>
4.1 Hastaların sayı, cinsiyet ve yaşlarının gruplara göre dağılımı.....	30
4.2 Grupların aköz hümördeki antibiyotik konsantrasyonlarının dağılımı.....	31
4.3 Topikal antibiyotiklerin ameliyattan önce uygulanan farklı dozlarının karşılaştırılması.....	32
4.4 Alt gruplarda yaş gruplarına göre aköz hümördeki antibiyotik konsantrasyonlarının karşılaştırılması .....	33



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa No:</u>
3.1 Agilent Technologies 1200 serisi .....	24
3.2 Mobil faz .....	25
3.3 ChemStation for LC-3D systems.....	26
3.4 Standart moksifloksasinden hazırlanan örneğin pik alanı .....	27
3.5 Ameliyattan önce moksifloksasin % 0,5 uygulanan hastanın pik alanı .....	27
3.6 Standart gatifloksasinden hazırlanan örneğin pik alanı.....	28
3.7 Ameliyattan önce gatifloksasin % 0,3 uygulanan hastanın pik alanı .....	28
3.8 Beş ayrı konsantrasyon kullanılarak yapılan standart eğriler .....	29
4.1 Aköz hümördeki ortalama moksifloksasin konsantrasyonu ile Gram pozitif bakterilerin minimum inhibe edici konsantrasyonunun karşılaştırılması.....	34
4.2 Aköz hümördeki ortalama gatifloksasin konsantrasyonu ile Gram pozitif bakterilerin minimum inhibe edici konsantrasyonunun karşılaştırılması.....	35

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde göz ameliyatlarının sayısı ve çeşitliliği artmıştır ve postoperatif dönemde endoftalmi sıklığının yükseldiği saptanmıştır.<sup>1</sup> Endoftalminin katarakt ameliyatlarından sonra görülme sıklığı % 0.8'dir ve gözün en ciddi infeksiyonudur.<sup>2</sup> Endoftalmi, çoğu olguda sporadik olarak görülmekte, genellikle hastanın oküler yüzeyindeki bakteriler bu infeksiyondan sorumlu tutulmaktadır.<sup>3</sup> Bu yüzden intraoküler cerrahiye başlamadan önce oküler yüzeydeki bakterileri uzaklaştırmak en önemli koruyucu tedavilerden biridir. Bu konuda kesin bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Bazı hekimler ameliyattan birkaç gün önce topikal antibiyotik tedavisine başlarken, bazıları ameliyat öncesi topikal antibiyotiği birkaç kez damlatmayı yeterli görmektedir.<sup>1,3,4</sup>

Önemli bir toplumsal sorun olan mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi, bu direncin üstesinden gelebilmek için yeni antibiyotiklerin sürekli araştırma konusu olmasına neden olmaktadır.<sup>5</sup> Florokinolonlar gözdeki infeksiyonların tedavisi ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Dördüncü nesil florokinolonlar olarak sınıflanan moksifloksasin ve gatifloksasin geniş spektrumlu antibiyotiklerdir ve bu ilaçlara karşı bakteriyel direnç gelişimi önceki nesil florokinolonlara göre daha zordur. Yapılan in vivo ve in vitro hayvan çalışmalarında, dördüncü nesil florokinolonlar, dirençli Gram pozitif organizmalar ve atipik mikobakterilere etkinliği ve ön kamaraya yüksek penetrasyonları ile önceki nesil florokinolonlara üstünlük sağlamıştır.<sup>6</sup>

Gatifloksasin (8-metoksi-6-florokinolon) topikal ticari formülasyonu Zymar™ (gatifloksasin % 0.3, Allergan Labs, Irvine CA.) adı altında ilk kez Nisan 2003'te akut bakteriyel konjonktivit tedavisinde yerini almıştır. Moksifloksasin (8-metoksi-6-florokinolon) ise Vigamox™ (moksifloksasin % 0.5, Alcon Labs, Ft. Worth, TX) adı altında Mayıs 2003'te topikal tedavi olarak geliştirilmiştir.<sup>6</sup>

Topikal uygulanan moksifloksasin ve gatifloksasinin aköz hümöre geçişi daha önce yapılan çalışmalarda karşılaştırılmıştır.<sup>7,8,9</sup> Ancak her çalışmada farklı bir kullanım dozu

uygulanmıştır. Bu çalışmaların sonucuna göre, uygulanan kullanım dozlarıyla aköz hümör antibiyotik konsantrasyonları arasında bir ilişki kurmak mümkün değildir. Ayrıca topikal moksifloksasin ve gatifloksasinin farklı kullanım sıklığında uygulandığı ve aköz hümör antibiyotik konsantrasyonuna artan kullanım sıklığının etkisini inceleyen bir çalışma da henüz yoktur.

Bu çalışmada katarakt tanısı konulup fakoemülsifikasyon cerrahisi planlanan hastalara preoperatif dönemde topikal moksifloksasin % 0,5 ve gatifloksasin % 0,3'n iki ayrı kullanım dozu sıklığı uygulanarak, aköz hümördeki antibiyotik konsantrasyonlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Endoftalmi**

#### **2.1.1 Tanım ve Sıklık**

Endoftalmi, ön kamarayı ve vitreusu içeren intraoküler inflamasyondur. Retina ve koroid inflamasyonu da eşlik edebilir. İnfeksiyöz endoftalmi en sık görülen endoftalmi şeklidir. Steril endoftalmi, göz içinde lens materyalinin kalması, travma veya göz içi cerrahisi sonrası gelişen ciddi intraoküler inflamasyon şeklinde de görülebilir.<sup>10</sup>

İki nedenden dolayı endoftalmi oftalmolojide tekrar gündeme gelmiştir. Birincisi fakoemülsifikasyon cerrahisinde saydam kornea kesisinin yaygınlaşmasından sonra endoftalmi sıklığında artış, ikinci neden ise endoftalmiyi önleyebileceği düşünülen yeni antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasıdır.<sup>11</sup> Önceki iki dekatta her 1000 cerrahi işlemin birinde endoftalmi görülürken, yeni çalışmalarda bu oran en az her 1000 vakadan 3'üne yükselmiştir.<sup>12</sup> İnsizyon tipinin, cerrahi tekniğin, göz içi lens (GİL) tipinin, tek kullanımlık aletlerin ve antibiyotiklere karşı bakteri direncinin bu konuda etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>13</sup>

#### **2.1.2 Semptom ve Bulgular**

Endoftalmide en sık görülen semptom ani görme azalmasıdır. Bu klinik tabloya ağrı, gözde kızarıklık ve kapaklarda şişlik sıklıkla eşlik eder. Göz muayenesinde ön kamarada inflamasyon ve vitritis saptanır. Endoftalmi Vitrektomi Çalışması'na göre hastaların 1/3'ünde hipopyon olabilmektedir.<sup>14</sup> Konjonktival hiperemi, kemozis, göz kapaklarında ödem ve kornea ödemi saptanabilecek diğer bulgulardır. Retinal vaskülit, diffüz retinal kanama, arka kutupta hipopyon gelişebilir.<sup>15,16</sup>

### **2.1.3 İnfeksiyöz Endoftalmi**

İnfeksiyöz endoftalmi, organizmanın göze giriş yoluna göre ekzojen ve endojen endoftalmi olarak ikiye ayrılır. Ekzojen endoftalmi de kendi arasında postoperatif, posttravmatik ve bleb ile ilişkili endoftalmi olarak üç gruba ayrılır.<sup>17</sup>

Postoperatif endoftalmi sıklığı, katarakt ameliyatlarından sonra % 0.7 ve % 0.12 arasında değişmektedir. Bu oran penetran keratoplastiden sonra % 0.11, pars plana vitrektomiden sonra % 0.05 ve glokom ameliyatlarından sonra % 0.2 ile % 9.6 arasında değişmektedir. Travmalardan sonra endoftalmi sıklığı % 2.4 ile % 8.0 arasında değişmektedir. İntraoküler yabancı cisim varlığında ise bu oran % 30'lara kadar çıkmaktadır.<sup>18</sup>

#### **2.1.3.1 Ekzojen endoftalmi**

##### ***2.1.3.1.1 Postoperatif Endoftalmi***

Postoperatif endoftalmi, katarakt ameliyatlarından sonra görülen en ciddi ve görmeyi en olumsuz etkileyen komplikasyonlardan biridir. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, yara yerinin küçülmesi, ameliyat süresinin kısalmasına rağmen katarakt ameliyatlarından sonra görülen endoftalmilerin sıklığında yükselme olmaktadır.<sup>19,20</sup> Endoftalmi sıklığının artışında kornea insizyonu önemli bir etken olarak görülmekte ve riskin skleral girişe göre 3 kat arttığı bildirilmektedir.<sup>21,22</sup> Temporal korneal insizyon ile yapılan cerrahide yara yerinin, kapak ve konjonktiva ile örtülmeyip, oküler yüzeydeki ve kapak kenarındaki bakterilere daha çok maruz kaldığı ileri sürülmektedir.<sup>23</sup>

Postoperatif endoftalmiler steril olabileceği gibi olguların % 69'unda infeksiyöz patojenler tablodan sorumludur.<sup>14</sup> Göz kapakları ve konjonktiva infeksiyonun başlıca kaynağıdır. Kültür pozitif olguların % 70'inde koagülaz negatif mikroorganizmalar (*Staphylococcus epidermidis*), % 10'unda *Staphylococcus aureus*, % 9'unda *Streptococcus* cinsi bakteriler, %

2'sinde *Enterococcus* cinsi bakteriler, % 3'ünde diğerk Gram pozitif bakteriler ve % 6'sında Gram negatif bakteriler saptanmıştır.<sup>24,25</sup>

Normal oküler yüzey florasında bulunan *Staphylococcus* cinsi bakteriler ve *Propionibacterium acnes* gibi mikroorganizmalar da postoperatif endoftalmiye neden olabilirler. Lakrimal sistem infeksiyonları, blefarit, kontamine göz ilaçları, cerrahi aletler, intraoküler lens, irrigasyon sıvıları postoperatif endoftalminin diğerk nedenleridir.<sup>10</sup>

Postoperatif endoftalmilerde genellikle oküler yüzeyde bulunan infektif ajan göz içine cerrahi sırasında girer. Katarakt ameliyatlarından sonra aköz hümörün kontaminasyon oranı % 20-46 arasında bildirilmiştir.<sup>26,27</sup> Sütürsüz cerrahilerde de yara yerinden postoperatif dönemde geçici göz içi basıncının düşmesi ile mikroorganizmaların girebileceğı düşünölmektedir.<sup>28</sup>

Preoperatif risk faktörleri kronik blefarit, kapak anormallikleri, lakrimal drenaj bozukluğu, sikatriyel konjonktivit, kontakt lens kullanımı, sekonder GİL implantasyonu, diğerk gözde protez, diyabetes mellitus ve immüsupresyon olarak sıralanabilir. İntraoperatif risk faktörleri ise kapak ve konjonktivanın yeterli temizlenmemesi, uzun ameliyat süresi, vitreus kaybı, prolen haptikli GİL, yara yeri problemleri, korneaskleral sütürlerin yeterince gömölmemesi olarak sıralanabilir.<sup>29</sup>

### Akut Postoperatif Endoftalmi

Cerrahi sürenin uzaması ve cerrahi sırasında meydana gelen komplikasyonlar akut postoperatif endoftalmi riskini en çok arttıran sebeplerdir. Mikrobiyolojik spektrum ile klinik bulgular arasında ilişki mevcuttur. *Staphylococcus epidermidis* ve diğerk koagülaz negatif Gram pozitif bakterilerin neden olduğı endoftalmiler genelde postoperatif 7-14. günde ortaya çıkar. Bu tip endoftalmiler genelde ağrısızdır ve görme keskinliğı 20/400 ve üzerindedir. Daha virulan *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* cinsi, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Pseudomonas* cinsi bakterilerin neden olduğı endoftalmiler postoperatif 1-4. günde başlar ve daha ciddi klinik tablo ile seyreder. Görme keskinliğı genelde 20/400'ün altındadır ve yoğun ağrı klinik tabloya eşlik eder. Hastanın görmesi ilk muayenede ışık hissine kadar düşmüş olabilir. Belirgin vitritis

vardır, fundus detaylarını maskeler.<sup>13,17</sup> Kornea infiltratı, yara yeri anormallikleri, aferent pupilla defekti, kırmızı refletin kaybı eşlik eden bulgulardır. Erken tanı ve tedavi intraoküler hasarın önlenmesi açısından önemlidir.<sup>14</sup>

#### *Kronik veya Geç Başlangıçlı Postoperatif Endoftalmi*

Genelde postoperatif 4. haftada başlar, aylar hatta yıllar sonra da gelişebilir. Semptom ve bulgular yavaş yavaş gelişir, görme keskinliği korunur, ağrı azdır ve genelde vitritis yoktur. *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida* en sık rastlanılan etken mikroorganizmalardır.<sup>10</sup>

#### ***2.1.3.1.2 Bleb ile İlişkili Endoftalmi***

İntakt veya sızdıran konjonktival blebler de göz içine mikroorganizmaların girmesine neden olabilir. İnce duvarlı ve alt yerleşimli blebler ile ameliyat sırasında mitomisin C uygulanan olgulardaki bleblerde endoftalmi riski artmaktadır. Bleb ile ilişkili endoftalmilerde en sık organizmalar *Streptococcus* cinsi bakteriler, *Staphylococcus epidermidis*, *Hemophilus influenza*, *Moraxella* cinsi bakteriler, *Enterococcus* cinsi bakterilerdir. Prognoz genelde kötüdür.<sup>30</sup>

#### ***2.1.3.1.3 Posttravmatik Endoftalmi***

Her tür travmadan sonra endoftalmi meydana gelebilir ancak kırsal yaralanmalarda ve göz içinde yabancı cismin kalması riski arttırır. *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus* cinsi bakteriler, *Streptococcus* cinsi bakteriler, *Staphylococcus aureus* ve funguslar travma sonrası endoftalmilerde en sık etkenlerdir. Kültür pozitif olguların % 25-50'si *Bacillus cereus*'dur ve fulminan endoftalmiye neden olur.<sup>31</sup>

### 2.1.3.2 Endojen Endoftalmi

Septisemili hastalarda mikroorganizmaların kan yoluyla yayılması sonucunda endojen endoftalmiler meydana gelebilir. Diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklar, immüsupresyon, intravenöz ilaç kullanımı, katater kullanımı, erken postoperatif ve postpartum hastalar endojen endoftalmi açısından risk altındadır. En sık rastlanılan Gram pozitif patojenler *Streptococcus* cinsi bakteriler, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus* cinsi bakteriler iken Gram negatif patojenlerden *Neisseria meningitidis*, *Hemophilus influenza*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella*'dır. Endojen endoftalmilerde *Candida* ve *Aspergillus* sık rastlanılan patojenlerdendir.<sup>32</sup>

### 2.1.4 Proflaksi

Postoperatif dönemde endoftalmi oluşumuna karşı koruyucu bir protokol tanımlanmış değildir. Postoperatif endoftalmide etken genelde oküler yüzeydeki bakteriyel floradan kaynaklanır ve bu yüzden proflaksi genellikle oküler yüzeydeki bakteri yükünü azaltmaya yöneliktir. Endoftalminin görmeyi tehdit eden komplikasyonları ve spesifik bir proflaksi önerisinin olmaması hekimleri postoperatif infeksiyonu önlemek için çeşitli protokolleri uygulamaya iter. Katarakt ameliyatlarından önce literatürün desteklediği tek ortak proflaksi povidon iyot ile antiseptidir. % 5'lik povidon iyot ile ameliyattan hemen önce oküler yüzey temizliği yapıldığı takdirde bakteriyel yükün önemli derecede azaldığı gösterilmiştir.<sup>11</sup>

Ciddi kronik blefarit, kapak anormallikleri, lakrimal drenaj bozukluğu, sikatrisyel konjonktivit, kontakt lens, sekonder GİL implantasyonu, diğer gözde protez, diyabetes mellitus, immüsupresyon ve postoperatif yara yeri problemleri infeksiyon için en önemli risk faktörleridir ve ameliyattan önce mutlaka tedavi edilmelidir. Göz kapaklarının ve kirpiklerin ameliyat sahasından uzaklaştırılması önemlidir. Preoperatif geniş spektrumlu antibiyotiklerin göz kapağı ve konjonktivadan bakterileri uzaklaştırdığı bilinmesine karşın bununla ilgili hekimlerin kullandığı ortak bir protokol yoktur.<sup>4,11,33</sup>



İntrakamaral, subkonjonktival, sistemik antibiyotikler katarakt ameliyatlarından sonra hekimler tarafından tercih edilen profilaktik yöntemlerdir. Ameliyatın hemen sonunda subkonjonktival antibiyotik enjeksiyonunun endoftalmi sıklığını azalttığı bildirilmiştir.<sup>29</sup>

Bir çok katarakt cerrahı, intrakamaral antibiyotikleri, postoperatif infeksiyonu önledikleri kesin olarak kanıtlanmasa da ameliyat sırasında rutin kullanmaktadır. Sefuroksim ve vankomisin en sık kullanılan intrakamaral antibiyotiklerdir ve her ikisinin de postoperatif endoftalmi sıklığını azalttığı gösterilmiştir.<sup>34,35,36</sup> İntrakamaral vankomisin kullanımında kistoid maküler ödem ve sefuroksim kullanımında toksik anterior segment sendromunun sıklığının artmasıyla, intrakamaral dördüncü nesil florokinolonların kullanımı araştırma konusu olmuştur.<sup>37,38</sup> Espiritu ve ark.nın çalışmasında moksifloksasin, % 0.5'lik preparatından 0.1 ml dilüe edilmeden ön kamaraya verilmiştir. Ön kamara reaksiyonunda artış, kornea endotel sayısında azalma ve pakimetride kornea kalınlığında artış yönünden herhangi bir farklılık saptanmamıştır.<sup>39</sup>

Endoftalmi profilaksisinde topikal antibiyotik seçerken antibakteriyel spektrumunu ve yan etkilerini göz önüne almak gerekir. Aminoglikozidler ile karşılaştırıldığında florokinolonlar hem Gram pozitif hem Gram negatif bakterilere karşı etkinlikleri, hem de toksisitelerinin daha az olması nedeni ile üstünlük sağlamaktadırlar.<sup>40</sup>

2003 yılında piyasaya girmesinden sonra dördüncü nesil florokinolonlar hem preoperatif hem de postoperatif dönemde sıkça kullanılmaya başlanmıştır.<sup>41</sup> Hem Gram negatif hem Gram pozitif bakterilere karşı etkin olması, yan etkilerinin azlığı, ön kamaraya önceki nesil florokinolonlara göre daha iyi geçmesi göz hekimlerinin tercihinde etkin olmuştur.<sup>42,43</sup> Moshirfar ve ark.nın yaptığı çalışmada, dördüncü nesil florokinolonların preoperatif ve postoperatif profilakside kullanılması ile endoftalmi sıklığının önceki çalışmalar ile belirgin farklılık göstermediği bildirilse de,<sup>44</sup> endoftalmi olgularının % 70'inden koagülaz negatif Gram pozitif kokların, % 24.9'undan da diğer Gram pozitif organizmaların sorumlu olduğu düşünülürse, yeni nesil kinolonlar katarakt ameliyatı sonrası endoftalmi profilaksisinde önem kazanmaktadır.<sup>14</sup>

### **2.1.5 Tanı**

İnfektif patojenin saptanması infektif endoftalminin mikrobiyolojik tanısını koydurur. Aköz ve vitreus örnekleri antibiyotik tedavisi başlanmadan alınmalı, kültür ve direkt mikroskopik inceleme yapılmalıdır. Kanlı agar, çukulatalı agar, Sabouraud's besiyeri ve tiyoglikolat besiyerine direkt ekim yapılmalıdır. Aköz ve vitreus örneğinin Gram ve Giemsa boyanması da yapılmalıdır.<sup>10</sup>

### **2.1.6 Tedavi**

İnfeksiyöz endoftalmi tanısı konulan bir hastada tedaviyi inflamasyonun ciddiyeti ve yaygınlığı belirler.

#### **2.1.6.1 Cerrahi Tedavi**

Vitrektomi sırasında infeksiyöz ve inflame vitreusun uzaklaştırıldığı ve vitreus kavitesine antibiyotiklerin daha iyi dağıldığı düşünülmektedir. Eğer görüntüyü bozmuyorsa intraoküler lensin çıkarılması zorunlu değildir. Endoftalmi Vitrektomi Çalışması'na göre, katarakt ameliyatından sonra 6 hafta içinde gelişen endoftalmilerde, başlangıçta görme keskinliği ışık persepsiyonundan daha iyi olan grupta, pars plana vitrektominin (PPV), vitreus biyopsisi ve intravitreal antibiyotik tedavisine üstünlüğü yoktur. Ancak başlangıçta görmesi ışık persepsiyonundan daha kötü olan grupta, son görme hemen PPV yapılan grupta belirgin olarak daha iyi bulunmuştur.<sup>14</sup>

#### **2.1.6.2 Medikal Tedavi**

İnfektif endoftalmi tedavisinde etken mikroorganizmanın saptanamadığı durumlarda hem Gram pozitif hem Gram negatif bakterileri kapsayan geniş spektrumlu antibiyotikler seçilmelidir.

Antibiyotikler topikal, subkonjonktival, intravitreal ve intravenöz yolla uygulanabilir. Endoftalmi Vitrektomi Çalışması'nda akut postoperatif endoftalmilerin tedavisinde topikal vankomisin ve amikasin, subkonjonktival vankomisin ve seftazidim, intravitreal vankomisin ve amikasin injeksiyonu şeklinde tedavi protokolü önerilmiştir.<sup>14</sup>

Intravitreal antibiyotik injeksiyonu göz içinde en yüksek ilaç konsantrasyonunu sağlar. Gram pozitiflere karşı intravitreal vankomisin 1 mg/0.1 ml iyi bir seçenektir.<sup>45</sup> Gram negatif organizmalar ise aminoglikozidlerle tedavi edilebilir. Ancak en az toksisiteye sahip amikasinin (0.4 mg/ml) bile retina toksik etkisi vardır. Bu nedenle üçüncü nesil sefalosporin seftazidim (2.25 mg/ml) hem daha geniş antibakteriyel spektrumu hem de daha az toksik etkilerinden dolayı günümüzde daha sık kullanılmaktadır.<sup>46</sup>

Topikal ve subkonjonktival antibiyotikler de intravitreal tedavinin yanında destek tedavisi olarak verilmelidir. Bu tedaviler ile ön segmentte yeterli antibakteriyel konsantrasyon hedeflenir. Önerilen topikal antibiyotik dozları vankomisin 50 mg/ml ile amikasin 20 mg/ml ya da seftazidim 100 mg/ml'dir.<sup>14</sup>

Sistemik antibiyotiklerin endoftalmilerde etkinliği kanıtlanamamıştır. Endoftalmi Vitrektomi Çalışması'na göre intravitreal antibiyotiklerle birlikte sistemik antibiyotik kullanımının akut ve subakut endoftalmilerde ek bir yararı olmadığı gösterilmiştir, intravenöz amikasin ve seftazidim injeksiyonu yapılan ve yapılmayan grupta son görme keskinliği arasında önemli bir fark bulunamamıştır.<sup>14</sup>

Dördüncü nesil florokinolonlar Gram pozitif bakterilere karşı etkin olmalarından dolayı endoftalmi tedavisinde kullanılabilir. İlk kez Hariprasad ve ark., oral dördüncü nesil florokinolonların, kan retina bariyerini kolayca geçtiği için endoftalmi tedavisinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.<sup>47</sup> Daha sonraki çalışmalarda da topikal ve sistemik moksifloksasin ve gatifloksasinin, Gram pozitiflere yüksek etkinliği ve göze penetrasyonlarının iyi olmasından dolayı endoftalmi tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>7,48,49,50</sup>

Kortikosteroidler, inflamasyonu ve inflamasyonun retinaya yaptığı hasarı azaltmak için antibiyotik tedavisi ile birlikte topikal, intravitreal ve sistemik olarak kullanılabilir.<sup>51</sup> İntravitreal steroidlerin infeksiyöz endoftalmilerde inflamasyonu baskıladığı ancak görme keskinliği üzerine etkisi olmadığı<sup>16</sup> hatta azalttığı gösterilmiştir.<sup>52</sup> Etken olarak fungal patojen şüphesi olan olgularda kortikosteroidlerin kullanımından kaçınılmalıdır.

### **2.1.7 Prognoz**

Endoftalmili olgularda kötü prognoz kriterleri, başlangıçta görme keskinliğinin düşük olması, maksimum dilatasyona rağmen küçük pupilla, rubeozis iridis varlığı, kırmızı refleksin alınmaması olarak sıralanabilir. Hastanın diyabetes mellitusunun olması da yine kötü prognoz lehinedir.<sup>53</sup> Glokom, aferent pupilla defekti, kornea infiltratı, halka ülser de kötü prognoz ile ilişkili faktörlerdir.<sup>14</sup>

*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* cinsi bakteriler, *Bacillus* cinsi bakteriler, *Pseudomonas*, *Serratia marcescens*, *Proteus* gibi bakteriler endotoksin, ekzotoksin ve proteazları ile hızlı progresif ve fulminan hastalığa neden olabilirler ve son görme keskinlikleri daha kötüdür.<sup>14</sup>

## **2.2 Florokinolonlar**

### **2.2.1 Sınıflandırma**

Nalidiksik asit 1963 yılında tanımlanan ilk antibakteriyel florlanmamış kinolondur. Sadece enterik Gram negatif bakterilerin etken olduğu üriner sistem infeksiyonlarında kullanılır. Florokinolonlar nalidiksik asitin florlanmış analoglarıdır.<sup>54</sup>

Florokinolonlar topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV'ü inhibe ederek bakteriyel DNA sentezini bloke ederler, DNA replikasyonunu durdururlar ve bu nedenle bakterisid etkili

antibiyotiklerdir. İkinci bir özellikleri de hücre membranlarından kolayca geçebildikleri için, hücre içindeki hedeflerine hızla ulaşabilmeleridir.<sup>54</sup>

İkinci nesil florokinolonlar, 1990'da Ciloxan'ın (siprofloksasin % 0.3) FDA onayı alması ile geçtiğimiz on yılda tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kinolon halkasına 6. pozisyonda florinin ve 7. pozisyonda piperezinin eklenmesiyle antibakteriyel etkinlikleri artmış ve sistemik enterik ve nonenterik Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Siprofloksasin molekülünde, 3. pozisyonda siklopropil bulunur ve ilacın yüksek etkinliğiyle ilişkilidir. İkinci nesil florokinolonların diğer üyeleri enoksasin, lomefloksasin, ofloksasin ve norfloksasindir. Siprofloksasin ile birlikte lomefloksasin (Okacin) ve ofloksasin (Exocin) oftalmolojide en sık kullanılan topikal antibiyotik ilaçlar olmuştur.<sup>55</sup>

İkinci nesil florokinolonların modifiye edilmesi ile Gram negatif etkinliklerinin yanında Gram pozitif ve anaerob bakterilere karşı antibakteriyel etki kazandırılmıştır. Gram pozitiflere etkinlik, bu bakterilerdeki topoizomeraz IV enzimine karşı olan etkinin artırılmasıyla sağlanmıştır. Bu artırılmış etkinlik 7. pozisyondaki alkile piperezinil ile (sparfloksasin, grepafloksasin, levofloksasin, gatifloksasin), 5. pozisyondaki amino veya metil gruplarıyla (sparfloksasin, grepafloksasin) ve en güçlü etki de 7. pozisyondaki pirolidinil deriveleri ile sağlanır (gemifloksasin, moksifloksasin, sitafloksasin, klinafloksasin). Sekizinci pozisyondaki halides (klinafloksasin) ise anaeroblara karşı etkinlik için önemlidir.<sup>56</sup>

Florokinolonlara karşı 4 farklı mekanizmayla direnç gelişmektedir: DNA giraz veya topoizomeraz IV hedef enzimlerinde değişiklik, organizmanın membranında geçirgenlik değişikliği, antibiyotığın dışarı atılmasını sağlayan membran pompaları, *Staphylococcus aureus*'da bulunan kinolon direncini sağlayan gen olarak sıralanabilir. Kinolonların etkinliği konsantrasyon bağımlıdır. Hafif ve orta derecedeki bakteriyel direnç, klinik kullanımda doz aralığının sıklaştırılmasıyla yenilebilir.<sup>57</sup>

## 2.2.2 Dördüncü Nesil Florokinolonlar

Gatifloksasin (8-metoksi-6-florokinolon) topikal ticari formülasyonu Zymar™ (gatifloksasin % 0.3, Allergan Labs, Irvine CA.) adı altında Nisan 2003'te akut bakteriyel konjonktivit tedavisinde yerini almıştır. Konjonktivitli hastalarda yapılan çalışmalarda etkinliğinin levofloksasin ve siprofloksasine göre 4 ile 16 kat fazla olduğu görülmüştür.<sup>58</sup>

Moksifloksasin (8-metoksi-6-florokinolon) ise Vigamox™ (moksifloksasin % 0.5, Alcon Labs, Ft. Worth, TX) adı altında Mayıs 2003'te yine akut bakteriyel konjonktivit tedavisine yönelik topikal tedavi olarak geliştirilmiştir. Önemli bir özelliği, ilaç benzalkonium klorid (BAK) gibi koruyucu madde içermez, 3 ile 64 yaş arasında kullanılabilir.<sup>58</sup>

İkinci ve 3. nesil kinolonlar Gram negatif bakterilerdeki DNA giraz enzimini bloke ederken, Gram pozitiflerdeki topoizomeraz IV'ü yeterli inhibe edemezler.<sup>59</sup> Dördüncü nesil florokinolonlar ise topoizomeraz II ve IV'ü hem Gram negatif hem Gram pozitif bakterilerde inhibe ederler.<sup>60</sup> İkinci nesil florokinolonlara karşı bakteriyel direnç gelişebilmesi için bir genetik mutasyon yeterliyken, dördüncü nesil florokinolonlara karşı direnç gelişebilmesi için bu iki enzimi değiştirebilecek ard arda iki mutasyon olması gereklidir. Bu nedenle yeni nesil kinolonlarda direnç gelişimi daha zordur.<sup>61</sup>

Kimyasal yapısından dolayı moksifloksasin antibakteriyel ajanları hücre dışına atan plazmid bağımlı membran pompaları için zayıf bir substrattır, bu pompaların etkisini inhibe eder ve kendini önemli bir direnç mekanizmasından da korur. Yapısındaki C7 pozisyonundaki hidrofobik bisiklik halka yapısı (azabisikloamin) bu özelliği kazandırmıştır. Ayrıca bakteri içinde daha uzun süre kalan moksifloksasinin etkisi de böylece artmış olur.<sup>56</sup>

Yeni nesil florokinolonlar arasında moksifloksasin ve gatifloksasin kadar popüler olmasa da levofloksasinden de söz etmekte yarar vardır. Levofloksasin çoğu yazar tarafından 3. nesil florokinolonlar arasında sınıflandırılır,<sup>6,62</sup> ofloksasinin optik aktif L-izomeridir, D-izomerden daha potenttir. Topikal levofloksasin % 0.5 FDA tarafından onaylanmıştır. Siprofloksasin ve ofloksasin gibi gram negatif antibakteriyel etkisi mevcutken, gram pozitiflere karşı 2. nesil

florokinolonlardan daha etkindir.<sup>63</sup> Topikal levofloksasinin korneal penetrasyonu ve aköz sıvıdaki konsantrasyonu ofloksasinden, lomefloksasinden ve norfloksasinden daha yüksektir.<sup>64,65</sup> Epstein ve ark.nın in vitro çalışmasında oküler *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında topikal levofloksasinin moksifloksasin ve gatifloksasin gibi etkin olduğu ancak üç kinolona da % 20 direnç geliştiği bildirilmiştir.<sup>66</sup>

### 2.2.3 Dördüncü Nesil Florokinolonların İn Vitro Aktivitesi

Dördüncü nesil florokinolonların Gram pozitif ve Gram negatif bakteriyel patojenlere karşı bakterisid etkinliği vardır. Etkili olduğu bakteriler *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* cinsi bakteriler, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* olarak sıralanabilir.<sup>58</sup>

Mather ve ark.nın<sup>62</sup> endoftalmili olgulardan elde edilen örneklerin antibiyotik duyarlılığını karşılaştırdığı çalışmasında, dördüncü nesil florokinolonların özellikle *Staphylococcus aureus* gibi florokinolon dirençli patojenlere karşı önceki nesil antibiyotiklerden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Gram negatif bakterilere karşı ise önceki nesil ve yeni nesil florokinolonlar eşit derecede etkili bulunmuştur.

Keratit ve konjonktivit tedavisine yönelik yapılan in vitro çalışmalarda, moksifloksasin ve gatifloksasinin 2. ve 3. nesil florokinolonlara dirençli Gram pozitif bakterilere karşı etkin olduğu, ancak *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram negatif bakterilere siprofloksasin ile eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir.<sup>43,67</sup> Ancak Rhee<sup>68</sup> ve Soussy'nin<sup>69</sup> birbirinden bağımsız yaptığı in vitro çalışmalara göre *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı moksifloksasin siprofloksasine göre daha az etkindir.

Dördüncü nesil florokinolonları kendi arasında karşılaştıran in vitro çalışmalar moksifloksasinin Gram pozitif patojenlere (özellikle florokinolon dirençli *Staphylococcus aureus*) karşı daha etkin olduğunu gösterirken, gatifloksasinin de florokinolon duyarlı Gram negatif patojenlere (*Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus*

*influenzae*) karşı biraz daha etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>42</sup> Ancak Callegan ve ark.nın çalışmasında Gram pozitif bakterilere karşı moksifloksasin ve gatifloksasinin etkisinin eşit olduğunu ancak gatifloksasinin Gram negatif ve atipik oküler patojenlere karşı daha etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>70</sup>

#### 2.2.4 Dördüncü Nesil Florokinolonlar Hakkında İn Vivo Çalışmalar

Dördüncü nesil florokinolonlar etkinlikleri, farmokokinetikleri ve yan etkilerinin az olması ile endoftalmi ve diğer oküler infeksiyonların tedavisinde kullanılabilir gözükse de henüz bu bilgiyi doğrulayan prospektif, geniş katımlı klinik çalışmalar yoktur. Çalışmalar hayvan keratit modelleriyle ve birkaç olgu sunumuyla sınırlıdır.

Kowalski ve ark.nın in vivo hayvan çalışmasında, ön kamaraya  $5 \times 10^4$  colony forming units (CFU) *Staphylococcus aureus* inoküle edilmiştir. İnokülasyon öncesi ve sonrasında moksifloksasin uygulamanın, sadece inokülasyon öncesinde veya sadece inokülasyon sonrasında profilaksi uygulamaya göre daha etkin olduğu belirtilmiştir. Sadece salin uygulanan kontrol grubunda inokülasyondan 24 saat sonra alınan ön ve arka kamara örneklerinde *Staphylococcus aureus* pozitif saptanırken, moksifloksasin uygulanan gruplarda bakteri saptanmamıştır.<sup>71</sup>

De Castro ve ark.nın çalışmasında, 20 tavşanın birer gözüne gatifloksasin 15 dakika ara ile 4 kez damlatılmış, aynı sayıda kontrol grubuna da sadece salin damlatılmıştır. Tedavinin ardından ön kamaraya  $5 \times 10^5$  CFU *Staphylococcus aureus* inoküle edilmiştir. İnokülasyon sonrası günde dört kez birinci gruba gatifloksasin, ikinci gruba salin damlatılmıştır. Aközde ve vitreusda *Staphylococcus aureus* üremesi kontrol grubunda, gatifloksasin uygulanan gruba göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>72</sup>

Tavşan LASİK modellerinde gatifloksasinin *Streptococcus pneumoniae* ve dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>70</sup> Metisilin ve florokinolon dirençli



*Staphylococcus aureus* infeksiyonlarında gatifloksasin, vankomisin ile eşit etkili bulunmuştur<sup>58,73</sup> ve siprofloksasine göre Gram pozitif antibakteriyel etkinliğinin daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>74</sup>

Dajcs ve ark., *Staphylococcus aureus* keratit modellerinde moksifloksasinin özellikle kinolon dirençli *Staphylococcus aureus*'lara siprofloksasin ve levofloksasinden daha etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>63</sup>

Lister ve ark.nın<sup>75</sup> çalışmalarında, levofloksasin ve moksifloksasinin her ikisinin de bakterisidal olmasına rağmen, bazı *Staphylococcus aureus* suşlarının levofloksasine direnç geliştirdiği, moksifloksasin ile tedavi sırasında ise direnç söz konusu olmadığı belirtilmiştir.

Tavşanlarda yapılan *Pseudomonas aeruginosa* keratit modellerinde moksifloksasinin, siprofloksasin ve aminoglikozidlerden daha etkin olduğu<sup>58</sup>, gatifloksasinin ise siprofloksasin ile eşit etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>76</sup> Parmar ve ark.nın bakteriyel keratitli olgularda gatifloksasin % 0.3 ve siprofloksasin % 0.3'ü karşılaştırdıkları çalışmada, Gram pozitif bakterilere bağlı keratitlerde gatifloksasinin daha etkin olduğu, ancak *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu keratitlerde anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.<sup>74</sup>

Katarakt ameliyatı sırasında aköz hümörün kontaminasyon riski % 20-46'dır (23,24). Bucci ve ark.nın çalışmasında hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba moksifloksasin, diğer gruba gatifloksasin ameliyat öncesi iki gün dört kez damlatılmıştır. Her iki grup kendi arasında iki alt gruba ayrılmış, birinci alt gruba ameliyat sabahı bir kez diğer alt gruba dört kez topikal antibiyotik damlatılmıştır. Tüm gruplarda postoperatif alınan aköz hümör sürüntülerinde kontaminasyon % 1'in altında bulunmuş ve gruplar arasında kontaminasyon oranları açısından fark saptanmamıştır.<sup>77</sup>

### 2.2.5 Sistemik Uygulanan Dördüncü Nesil Florokinolonların Farmakokinetiği

Dördüncü nesil florokinolonların çözünürlüğü yüksektir, intraoküler yapılara kolayca penetre olabilirler. Moksifloksasinin sistemik uygulanmasından sonra aköz hümör seviyesi (2,33 µg/ml), siprofloksasin (0,50 µg/ml) ve levofloksasinden (1.50 µg/ml) daha yüksektir.<sup>78</sup>

On iki saat ara ile 2 kez kullanılan 400 mg moksifloksasinin erken dönemde ön kamaraya geçtiği, 12 saat boyunca yüksek değerlerde seyrettiği ve ulaştığı değerlerin florokinolon dirençli *staphylococci*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* dışındaki bakterilerin minimum inhibisyon konsantrasyon (MIC) değerlerinden yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>79</sup> Diğer bir in vivo çalışmada sistemik uygulanan 5 mg/kg moksifloksasinin, vitreusta bulunan metisilin duyarlı ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'un eradikasyonunda etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>80</sup>

Sistemik uygulanan gatifloksasinin, vitreus aspirasyonlarında (1,33 µg/ml) *Staphylococcus* ve *Streptococcus* cinsi bakteriler için yeterli MIC'a ulaştığı gösterilmiştir.<sup>80</sup>

Sistemik uygulanan 4. nesil florokinolonlar göz içine yüksek penetrasyon özellikleri nedeniyle postoperatif endoftalmi tedavisinde kullanılabilir. Bu ilaçların sadece endoftalmi gibi ciddi infeksiyonlarda kullanılması, bakteriyel direnç gelişmesini önlemek açısından önemlidir.<sup>80</sup>

### 2.2.6 Topikal Dördüncü Nesil Florokinolonların Farmakokinetiği

Bir antibiyotiğin intraoküler penetrasyonunu bir çok faktör belirler. Korneal epitel hücreleri arasında sıkı bağlantılar vardır, bir antibiyotiğin ön kamaraya geçebilmesi için bu hidrofobik epiteli geçebilmesi gerekir. Lipid çözünürlüğü yüksek olan antibiyotikler epiteli daha hızlı geçer. Korneanın stroması hidrofildir ve topikal uygulanan bir ilacın stromaya etki etmesi için ya da stromayı geçip aköz hümöre ulaşması için hidrofilik parçasının da olması gerekir. Yani topikal uygulanacak bir farmokoterapötik ajanın hem hidrofilik hem de hidrofobik komponenti olmalıdır.<sup>81</sup>

Topikal uygulanan 2. nesil florokinolonların aköz hümöre terapötik düzeylerde ulaşmadığı kabul edilir.<sup>58</sup> Ancak Yalvaç ve ark.nın katarakt cerrahisi öncesinde hastalara topikal ofloksasin % 0.3 ve siprofloksasin % 0.3 uygulayarak aköz hümör konsantrasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada, her iki antibiyotiğin de aköz hümöre yeterli miktarda geçtikleri ve bu konsantrasyonların çoğu mikroorganizma için MIC değerinin üstünde olduğu tespit edilmiştir.<sup>82</sup> İn vivo tavşan modellerinde yapılan çalışmalarda topikal gatifloksasinin ve moksifloksasinin kornea penetrasyonunun ve aköz hümör konsantrasyonunun 2. kuşak kinolonlara göre daha yüksek ve sık rastlanan patojenlerin MIC değerinin üstünde olduğu gösterilmiştir.<sup>58</sup> Topikal gatifloksasin ve moksifloksasin, önceki nesil kinolonlara göre konjonktivit, keratit ve katarakt ameliyatı sonrası endoftalmi profilaksisinde daha etkin kullanılabilir.<sup>8</sup>

Oküler yüzey fizyolojik pH'ı 7.0'dır ve bu ortamda moksifloksasin yüksek çözünürlüğe sahiptir ve hem hidrofilik hem hidrofobik yapıları mevcuttur. Moksifloksasin pH 6.8'de, gatifloksasin ise pH 6.02'de formüle edilmesinin yanısıra moksifloksasinin ilaç konsantrasyonu (% 0.5) gatifloksasine göre (% 0.3) daha yüksektir. Bu nedenle moksifloksasin, gatifloksasine göre daha yüksek doku seviyelerine ulaşır.<sup>83</sup>

Moksifloksasinin % 0.3'lük konsantrasyonuyla yapılan çalışmada, moksifloksasin, gatifloksasine göre ön kamarada 3.3 kat yüksek konsantrasyona ulaşmıştır ve bu konsantrasyona yaklaşık 2 kat hızlı ulaştığı bildirilmiştir.<sup>83</sup> Kleinman ve ark.nın hayvan çalışmasında ise kornea üzerine yerleştirilmiş gatifloksasin ve moksifloksasin emdirilmiş sponjlar ile ön kamaraya antibiyotik geçişi karşılaştırıldığında, gatifloksasin konsantrasyonu 1,5 kat yüksek bulunmuştur.<sup>84</sup>

### 2.2.7 Dördüncü Nesil Florokinolonların Yan Etkileri

Dördüncü nesil florokinolonlar, diğer kinolonlar gibi sistemik kullanıldığında elektrokardiyografide QT uzaması yapabilirler. Uzamış QT intervali bulunan hastalarda, düzeltilmemiş hipokalemi bulunan durumlarda, kinidin, prokainamid ve amidoron gibi antiaritmik kullanan hastalarda sistemik tedavide 4. nesil florokinolonlar tercih edilmemelidir. Sistemik tedavi çocuklarda, hamile ve süt veren kadınlarda önerilmemektedir.<sup>58</sup>

Gatifloksasin göz damlası, bir çok topikal göz ilacı gibi benzalkonium klorid (BAK) (% 0.005) içerir, oküler iritasyon potansiyeli vardır. Moksifloksasin BAK içermeyen tek topikal florokinolon preparatıdır. Ancak Stern ve ark.nın<sup>85</sup> tavşanlarda anterior keratektomi, santral tam kat insizyonu ve kuru göz modellerinde gatifloksasin ve moksifloksasinin korneal yara iyileşmesine etkisini inceledikleri çalışmalarında, gatifloksasin kullanımında BAK bulunmasına rağmen, moksifloksasine göre korneal epitel bariyer fonksiyonlarını daha az bozduğu, moksifloksasinin kollajen IV sentezini daha çok inhibe ettiği, moksifloksasin ile tedavi edilen gözlerde transmisyon elektronmikroskopik incelemelerinde bazal lamina normal yapısının daha çok bozulduğu bildirilmiştir. Moksifloksasin uygulanan gözlerde insizyonel yara iyileşmesi daha yavaş ve daha düzensiz bulunmuştur.

Gatifloksasin ve moksifloksasinin oküler toleransını inceleyen çalışmada, refraktif cerrahi yapılan hastalarda her iki 4. nesil florokinolonun oküler yüzey için güvenli olduğu ve hastalar tarafından toleransının yüksek olduğu ve gatifloksasinin oküler toleransının daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>86</sup>

Walter ve ark. iki hastalık olgu sunumunda, topikal moksifloksasin tedavisi uygulandığında steril korneal ülserin iyileşmediği, moksifloksasin yerine topikal gatifloksasin ve kortikostreoid tedavisi başlandığında korneal ülserlerin kısa zamanda düzeldiği bildirilmiştir.<sup>87</sup>

Owen ve ark.nın çalışmasında, dördüncü nesil florokinolonların topikal uygulandığında, moksifloksasinin kornea epitel sıkı bağlantılarını değiştirmeden kendi kimyasal özellikleri ile kornea penetrasyonu sağladığı ve kornea bütünlüğünü daha iyi koruduğu belirtilmiştir.<sup>88</sup>

Topikal siprofloksasin ile daha sık olmak üzere, ikinci nesil florokinolonların kullanımına baēlı kristal korneal depozit birikimi olabilmektedir.<sup>78</sup> Gatifloksasin kullanımında da bir olguda intrastromal kristal depozitleri görülmüştür. Kinolonların pH düzeyi ile ilgili olduēu düşünölen depozit birikiminin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Gatifloksasin presipitatları depo ilaç gibi davranabilir, korneada yavaş çözünüp aktif forma dönüşebilir. Gatifloksasinin pH'ının (6.0), siprofloksasinden (4.5) daha yüksek olması çözünmesini zorlaştırıyor olabilir.<sup>89</sup> Topikal moksifloksasin kullanımında korneada kristal birikimine henüz rastlanmamıştır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.12.2007 onayıyla gerçekleştirildi (KA07/171).

#### **3.1 İlacın Uygulanması ve Örneklerin Toplanması**

Çalışmaya Ocak 2008 ile Haziran 2008 tarihleri arasında katarakt teşhisi konulan ve fakoemülsifikasyon ve intraoküler lens implantasyonu planlanan hastalar alındı. Ameliyattan önce hastaların ayrıntılı göz muayeneleri yapıldı, çalışmaya katılımı engelleyebilecek herhangi bir durum açısından oftalmolojik ve sistemik öykü sorgulandı. İntraoküler inflamasyon veya infeksiyon, nazolakrimal sistem anormalliği, florokinolonlar ile bilinen bir hassasiyet öyküsü, anormal kapak fonksiyonları olan ve topikal ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her hastadan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastalar öncelikle randomize olarak iki gruba ayrıldı, birinci gruptaki hastalara moksifloksasin % 0.5, ikinci gruptaki hastalara gatifloksasin % 0.3 uygulandı. Her hasta hangi antibiyotik grubundaysa iki gün önce günde dört kez olmak üzere topikal antibiyotik kullandı. Her grup kendi arasında iki alt gruba ayrıldı. Birinci alt gruptaki hastalara topikal florokinolon ameliyattan önceki bir saat boyunca 30 dakika ara ile iki kez, ikinci alt gruptaki hastalara ameliyattan önceki bir saat boyunca 10 dakika ara ile dört kez uygulandı. Bu uygulama ile tüm hastalarda topikal antibiyotik uygulaması 30 dakika önce sonlandırılmış oldu. Hastalara ameliyattan bir saat önce başlanarak fenilefrin % 2.5 ve tropikamid % 1, 15 dakika ara ile üç kez damlatıldı. Hastalara diklofenak sodyum damla ameliyattan önceki iki gün boyunca günde dört kez uygulandı.

Ameliyata başlamadan oküler yüzeyin % 5'lik povidon iyot ile uygun yıkanması ve örtülmesini takiben parasentez yerinden 27-gauge tüberkülin enjektörü ile 0.1 ml aköz hümor alındı. Enjektörün etiketlenmesinin ardından analizin yapılma zamanına kadar -20°C'de

saklandı. Etiketlerin üzerine hastanın ismi, ameliyat tarihi, uygulanan tedavi ve doz yazıldı. Ameliyat sırasında yeterli aköz hümör elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### **3.2 Örneklerin Analizi**

Moksifloksasin ve gatifloksasin analizi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile gerçekleştirildi.

Moksifloksasin standart maddesi Alcon, gatifloksasin standart maddesi Allergan İlaç Şirketinden sağlandı. Moksifloksasin ve gatifloksasin standart maddesi, metanol ve sitrik asit (50/50, v/v) içerisinde çözünerek 10mg/ml konsantrasyondan hazırlandı.

Analizler için Agilent Technologies 1200 serisi (Quarternary pompası, Diode Array ve Multiple Wavelength detektör, vakum degaser, termostatlı autosampler ve kolon ısıtıcısı) kullanıldı (Şekil 3.1).

Mobil faz olarak asetonitril/metanol/sitrik asit (0,2M) (10/20/70, v/v/v) kullanıldı. HPLC grade asetonitril ve metanol Merck İlaç Şirektinden (K6qa, Darmstadt, Germany) elde edildi. Mobil faz akış hızı 1 ml/dk olarak ayarlandı. Sitrik asit, sitrik asit monohidratın suda çözülmesi ile elde edildi (Şekil 3.2).

Kolon sıcaklığı 40°C'ye, autosampler sıcaklığı 20°C'ye ayarlandı. Analiz Agilent Eclipse XDB C18 (5 mikrometre, 4,6x150 mm) kolonu ile gerçekleştirildi. Moksifloksasin için 300 nm, gatifloksasin için 290 nm UV detektör kullanıldı.

Veri değerlendirilmesi için ChemStation for LC-3D systems (Rev, B,03.01.317) Agilent Technologies 2001–2007 yazılımı kullanıldı (Şekil 3.3). Her analiz sırasında standart moksifloksasin ve gatifloksasin örnekleri analiz edildi (Şekil 3.4 ve 3.5). Analiz alt sınırı 10 ng/ml idi. Moksifloksasin ve gatifloksasin için günler arası varyasyon % 7'den az idi.

Moksifloksasin pik noktasının görölme zamanı 6,06. dakika, gatifloksasin pik noktasının görölme zamanı 3,73. dakika olarak saptandı (Şekil 3.6 ve 3.7).

En az 5 ayrı konsantrasyon kullanılarak yapılan standart eğrilerinde korelasyon katsayısı 0,999'dan büyük elde edildi. Örneklerden elde edilen pik alanları bu standart eğrilerle karşılaştırılarak konsantrasyonlar elde edildi (Şekil 3.8).

### **3.3 İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS Ver 10.0 programı ile yapıldı,  $\chi^2$ - Fisher exact test ve Mann-Whitney U Test kullanıldı. İstatistiksel olarak 0,05'in altındaki P değerleri anlamlı kabul edildi.

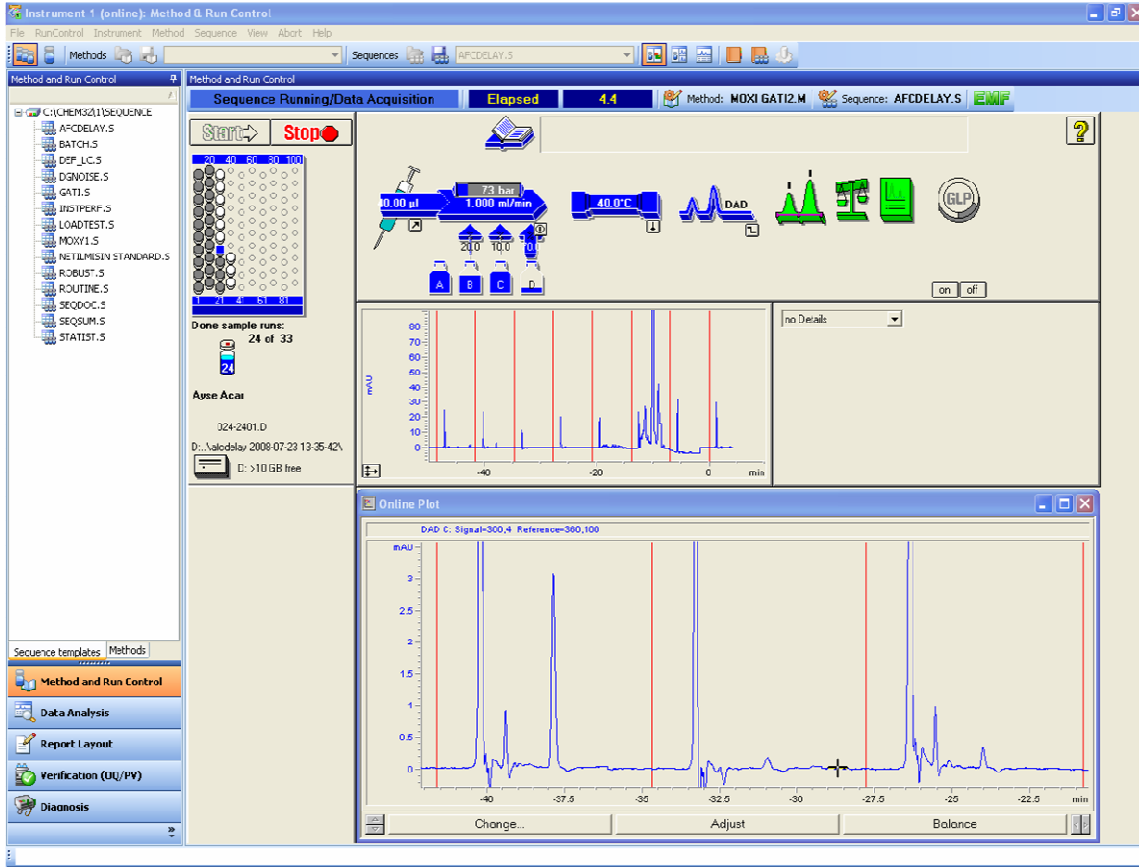




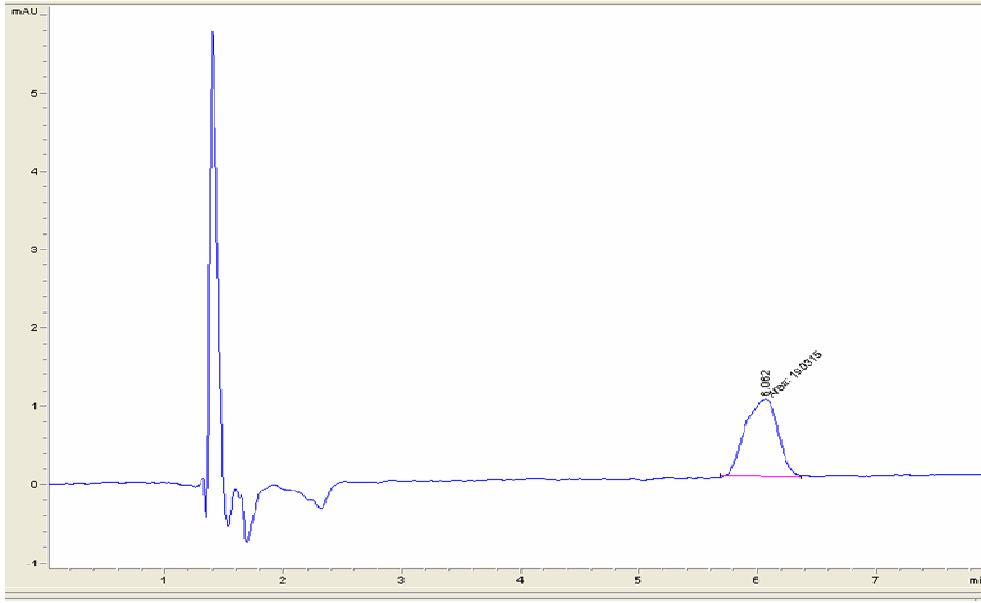
**Şekil 3.1** Agilent Technologies 1200 serisi (Quaternary pompası, Diode Array ve Multiple Wavelength detektör, vakum degaser, termostatlı autosampler ve kolon ısıtıcısı)



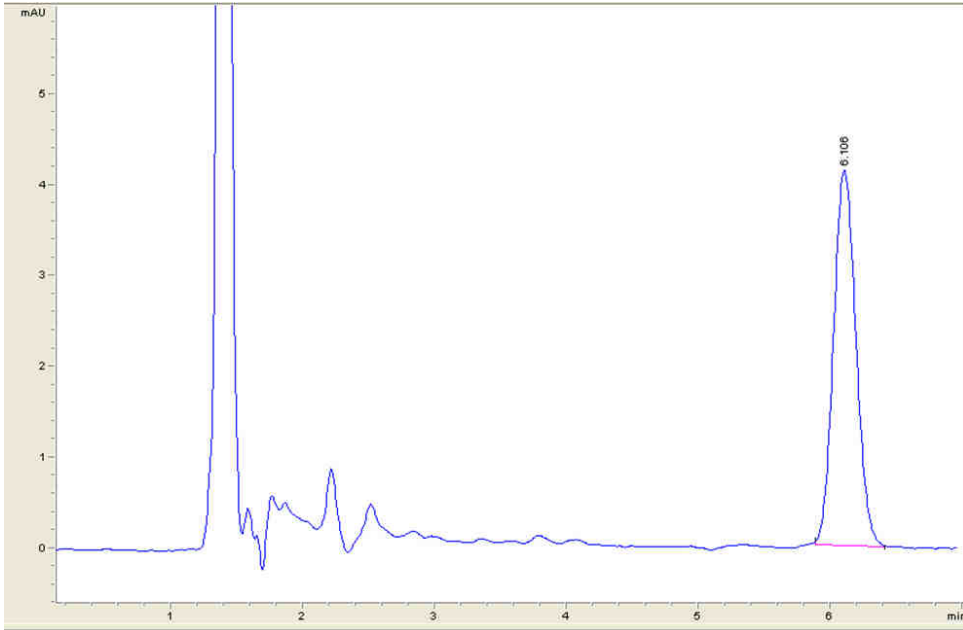
**Şekil 3.2** Mobil faz asetonitril/metanol/sitrik asit (0,2M) (10/20/70, v/v/v)



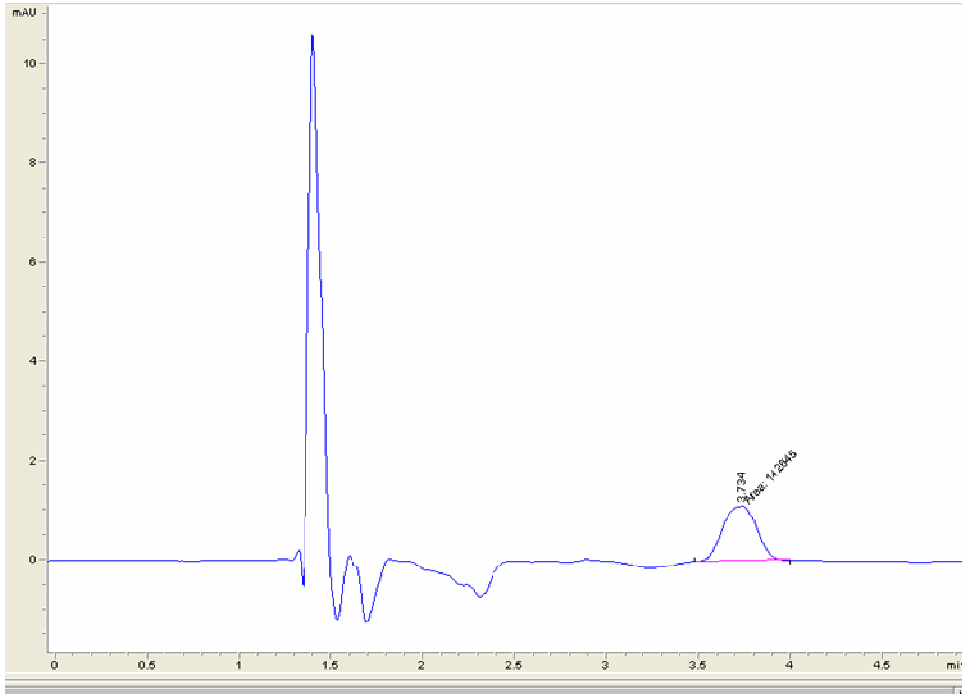
Şekil 3.3 ChemStation for LC-3D systems (Rev, B,03.01.317) Agilent Technologies 2001–2007 yazılımı



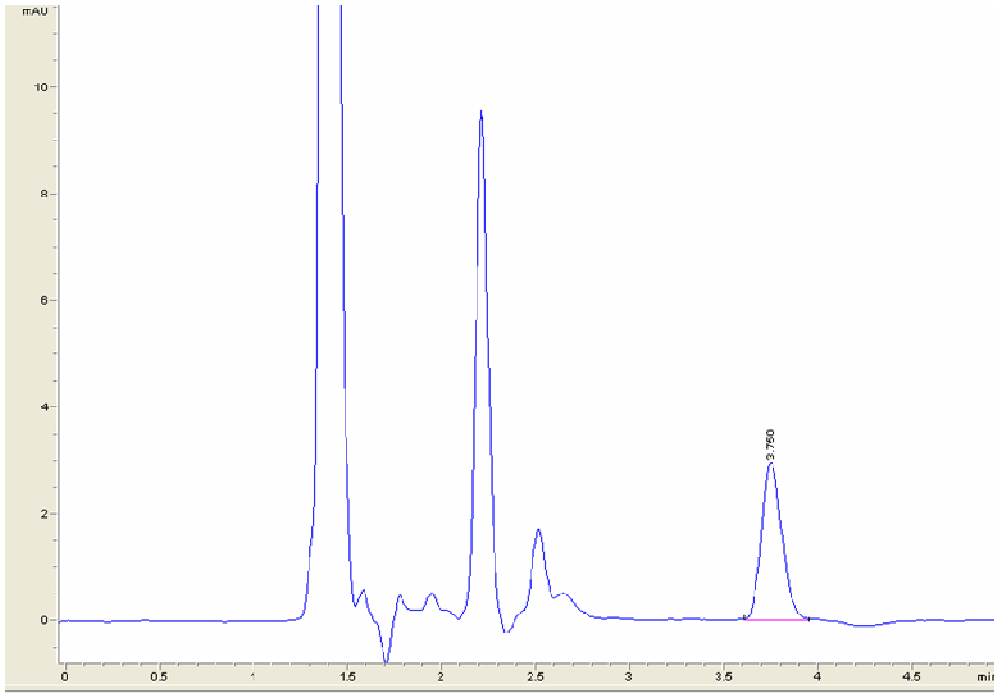
Şekil 3.4 Standart moksifloksasinden hazırlanan 1µg/ml'lik örneğin 6,06.dakikadaki pik alanı



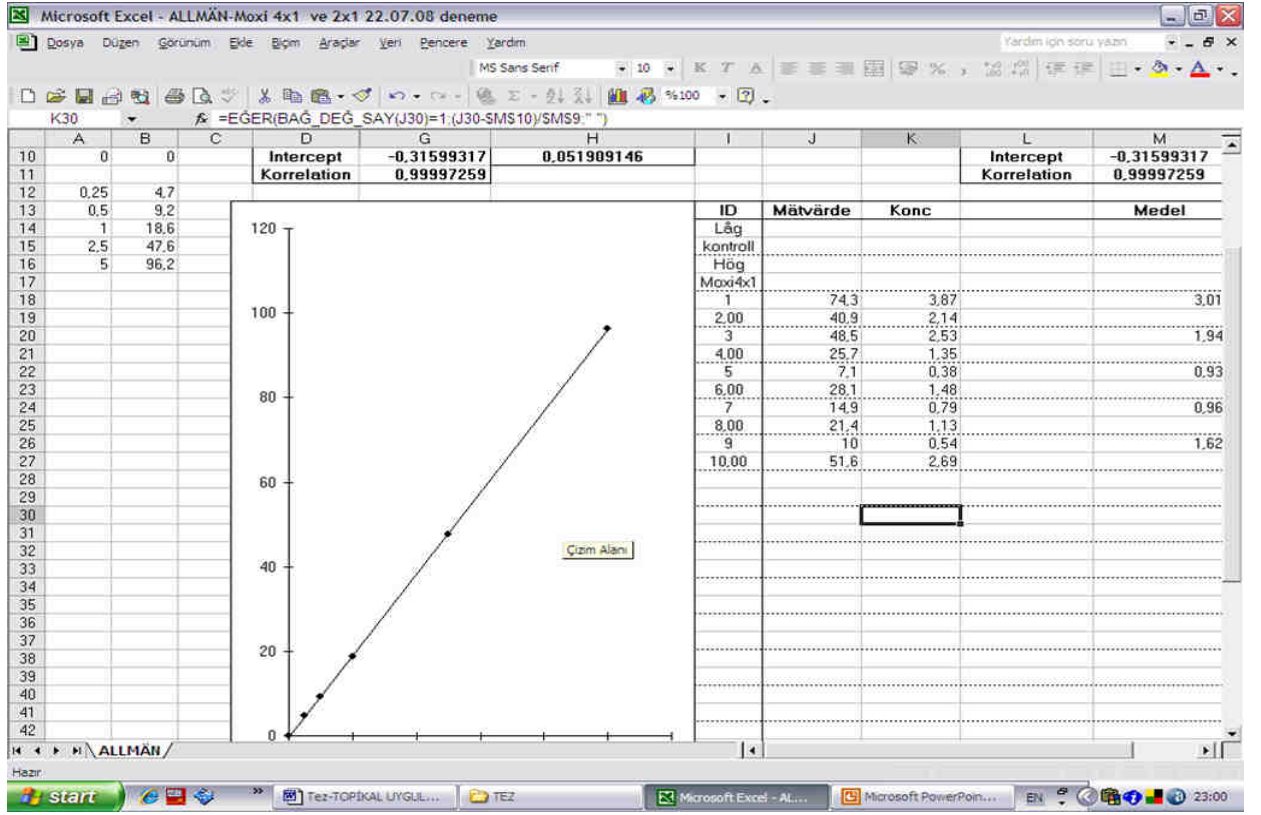
Şekil 3.5 Ameliyattan önce 4 kez moksifloksasin damlatılan hastanın 6,06 dakikadaki pik alanı



Şekil 3.6 Standart gatifloksasinden hazırlanan 1µg/ml'lik örneğin 3,73.dakikadaki pik alanı



Şekil 3.7 Ameliyattan önce 4 kez gatifloksasin damlatılan hastanın 3,73. dakikadaki pik alanı



**Şekil 3.8** Beş ayrı konsantrasyon kullanılarak yapılan standart eğriler (Korelasyon katsayısı 0,999'dan büyük). Örneklerden elde edilen pik alanlarının bu standart eğrilerle karşılaştırılarak konsantrasyonların elde edilmesi

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 97 hasta (57 kadın, 40 erkek) dahil edildi. Ortalama yaş  $69,87 \pm 7,54$  (49-89 yaş) idi. Ameliyattan önce iki kez moksifloksasin uygulan alt grupta 27 hasta (9 erkek, 18 kadın), dört kez moksifloksasin uygulan alt grupta 24 hasta (14 erkek, 10 kadın), iki kez gatifloksasin uygulan alt grupta 24 hasta (12 erkek, 12 kadın), dört kez gatifloksasin uygulan alt grupta 22 hasta (5 erkek, 17 erkek) mevcuttu. Hastaların gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.1** Hastaların sayısı, cinsiyet ve yaşlarının gruplara göre dağılımı

Kullanım sıklığı	Moksifloksasin		Gatifloksasin	
	2x1	4x1	2x1	4x1
Yaş (yıl)	69,77±6,77	67,16±8,83	72,3±7,60	70,23±6,24
Erkek	9 (% 33,33)	14 (% 58,33)	12 (% 50,00)	5 (% 22,73)
Kadın	18 (% 66,66)	10 (% 41,66)	12 (% 50,00)	17 (% 77,27)
<b>TOPLAM</b>	27 (% 100,0)	24 (% 100,0)	24 (% 100,0)	22 (% 100,0)

2x1: Ameliyattan önce 30 dakika ara ile 2 kez topikal antibiyotik uygulanan grup; 4x1: Ameliyattan önce 10 dakika ara ile 4 kez topikal antibiyotik uygulanan grup

Moksifloksasin ve gatifloksasin uygulanan hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar ve alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ , Mann-Whitney U Test). Gruplar ve alt gruplar cinsiyet açısından benzer bulunmuştur ( $P>0,05$ ,  $\chi^2$ -Fisher exact test).

Moksifloksasin konsantrasyonu ameliyat öncesi iki kez uygulanan alt grupta  $0,72\pm0,40$   $\mu\text{g/ml}$  (0,14-1,94  $\mu\text{g/ml}$ ), dört kez uygulanan alt grupta  $1,95\pm1,05$   $\mu\text{g/ml}$  (0,38-4,12  $\mu\text{g/ml}$ ), gatifloksasin ortalama konsantrasyonu ameliyat öncesi iki kez uygulanan alt grupta  $0,47\pm0,29$   $\mu\text{g/ml}$  (0,08-1,54  $\mu\text{g/ml}$ ), dört kez uygulanan alt grupta  $0,77\pm0,52$   $\mu\text{g/ml}$  (0,20-1,97  $\mu\text{g/ml}$ ) idi (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2** Grupların aköz hümeördeki antibiyotik konsantrasyonlarının dağılımı

	<i>n</i> (%)	<i>Ortalama</i> ( $\mu\text{g/ml}$ )	<i>Standart</i> <i>sapma</i> ( $\pm$ )	<i>Minimum</i> ( $\mu\text{g/ml}$ )	<i>Maksimum</i> ( $\mu\text{g/ml}$ )	<i>P</i> <sup>1</sup>
<b>Moksifloksasin</b>						
<b>2x1</b>	27 (52,94)	0,72	0,40	0,14	1,94	
<b>4x1</b>	24 (47,06)	1,95	1,05	0,38	4,12	0,000< $\alpha$
<b>Toplam</b>	51 (100,0)					
<b>Gatifloksasin</b>						
<b>2x1</b>	24 (52,17)	0,47	0,29	0,08	1,54	
<b>4x1</b>	22 (47,83)	0,77	0,52	0,20	1,97	0,035< $\alpha$
<b>Toplam</b>	46 (100,0)					
<b>TOPLAM</b>	97					

*P*<sup>1</sup>: Mann Whitney U test istatistiği önemlilik düzeyi

2x1: Ameliyattan önce 30 dakika ara ile 2 kez topikal antibiyotik uygulanan grup; 4x1: Ameliyattan önce 10 dakika ara ile 4 kez topikal antibiyotik uygulanan grup

Moksifloksasin uygulanan hastaların aköz hümeördeki antibiyotik konsantrasyonları ameliyat öncesi antibiyotiğin dört kez uygulandığı grupta (1,95  $\mu\text{g/ml}$ ), iki kez uygulanan gruba (0,72  $\mu\text{g/ml}$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $P^1=0,000$ ; Mann Whitney U test). Ameliyat öncesi gatifloksasin dört kez uygulanan grubun aköz hümeördeki antibiyotik



konsantrasyonları (0,77 µg/ml), iki kez uygulanan gruba (0,47 µg/ml) göre anlamlı olarak farklı bulundu ( $P^1=0,035$ ; Mann Whitney U test).

Moksifloksasin ve gatifloksasinin ameliyat öncesi iki kez uygulanan alt gruplarını kendi aralarında karşılaştırdığımızda, aköz hüümördeki antibiyotik konsantrasyonları (0,72 µg/ml ve 0,47 µg/ml) istatistiksel olarak belirgin farklı bulundu ( $P^1=0,006$ ; Mann Whitney U test). Moksifloksasin ameliyat öncesinde dört kez uygulanan grupta da (1,95 µg/ml), gatifloksasinin dört kez uygulandığı gruba (0,77 µg/ml) göre aköz hüümörde belirgin olarak yüksek konsantrasyonlar elde edildi ( $P^2=0,000$ ; Mann Whitney U test). Topikal uygulanan antibiyotiklerin benzer dozlarının karşılaştırılması Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3** Topikal antibiyotiklerin ameliyattan önce 2x1 ve 4x1 uygulanan dozlarının karşılaştırılması

	2x1			4x1		
	n	Ortalama ± standart sapma (µg/ml)	P <sup>1</sup>	n	Ortalama ± standart sapma (µg/ml)	P <sup>2</sup>
<b>Moksifloksasin</b>	27	0,72±0,40	0,006<α	24	1,95±1,05	0,000<α
<b>Gatifloksasin</b>	24	0,47±0,29		22	0,77±0,52	
<b>TOPLAM</b>	51			46		

P<sup>1</sup> ve P<sup>2</sup>: Mann Whitney U test istatistiği önemlilik düzeyi

2x1: Ameliyattan önce 30 dakika ara ile 2 kez topikal antibiyotik uygulanan grup; 4x1: Ameliyattan önce 10 dakika ara ile 4 kez topikal antibiyotik uygulanan grup

Moksifloksasin ve gatifloksasin alt gruplarında cinsiyete göre aköz hüümörde antibiyotik konsantrasyonu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P=0,334$ ; Mann Whitney U test).

Hastaların yaşları 65 ve altı ile 65 yaş üstü olarak ikiye ayrıldı ve tüm alt gruplarda aköz hümörde antibiyotik konsantrasyonu bu yaş gruplarına göre karşılaştırıldı. Tüm alt gruplarda yaş gruplarına göre fark bulunmadı ( $P>0,05$ ; Mann Whitney U test). Alt gruplarda yaş gruplarına göre aköz hümördeki antibiyotik konsantrasyonu karşılaştırılması Tablo 4.4'de yapılmıştır.

**Tablo 4.4** Alt gruplarda yaş gruplarına göre aköz hümördeki antibiyotik konsantrasyonlarının karşılaştırılması

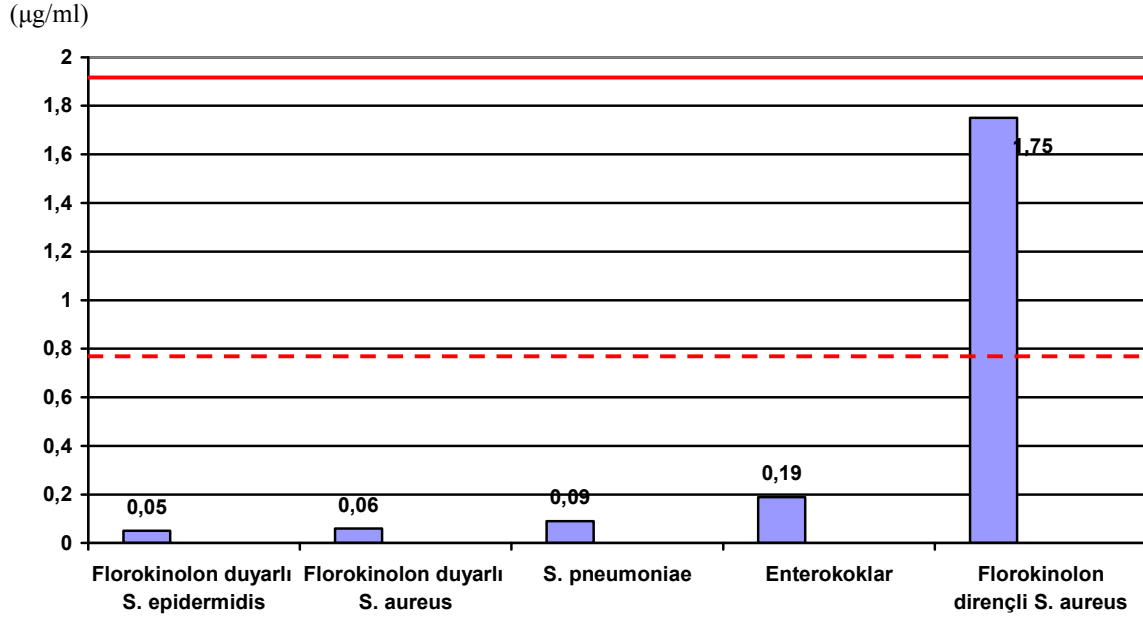
<i>Yaş grupları</i>						
		n	≤ 65 yaş ortalama ± standart sapma (µg/ml)	n	65 yaş < ortalama ± standart sapma (µg/ml)	<i>P</i> <sup>1</sup>
<b>Moksifloksasin</b>						
	<b>2x1</b>	10	0,68±0,34	17	0,75±0,44	0,980> <i>a</i>
	<b>4x1</b>	9	1,88±1,23	15	1,99±0,96	0,726> <i>a</i>
<b>Gatifloksasin</b>						
	<b>2x1</b>	6	0,54±0,18	18	0,44±0,32	0,137> <i>a</i>
	<b>4x1</b>	6	0,75±0,64	16	0,77±0,49	0,693> <i>a</i>

*P*<sup>1</sup>: Mann Whitney U test istatistiği önemlilik düzeyi

2x1: Ameliyattan önce 30 dakika ara ile 2 kez topikal antibiyotik uygulanan grup; 4x1: Ameliyattan önce 10 dakika ara ile 4 kez topikal antibiyotik uygulanan grup

Topikal uygulanan moksifloksasin ve gatifloksasinin aköz hümör antibiyotik konsantrasyonları, Mather ve ark.nın<sup>62</sup> bakteriyel endoftalmili olgulardan elde ettiği örneklerin moksifloksasin ve gatifloksasin için MIC değerleri ile karşılaştırılacak olursa, moksifloksasin ameliyattan önce dört kez uygulandığında ulaştığı aköz hümör antibiyotik konsantrasyonu (1,95 µg/ml) florokinolon duyarlı *Staphylococcus epidermidis*, florokinolon duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *enterococcus* cinsi bakterilerin, florokinolon dirençli *Staphylococcus aureus*'un MIC değerinin üstündedir. Moksifloksasin iki kez uygulandığında (0,72 µg/ml), *Staphylococcus epidermidis*, florokinolon duyarlı

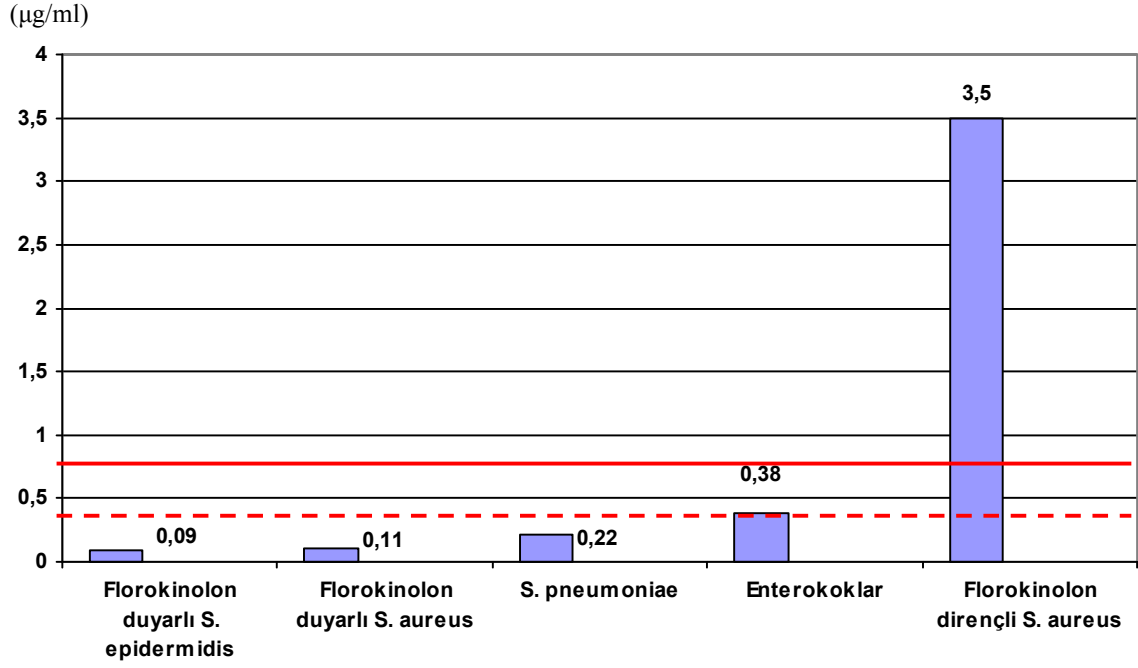
*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *enterococcus* cinsi bakterilerin MIC değerinin üzerine çıkabilmektedir (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1** Moksifloksasinin ameliyattan önce iki kez ve dört kez uygulandığı grupta hastaların ortalama aköz hümoredeki antibiyotik konsantrasyonu ile Mather ve ark. nın<sup>62</sup> çalışmasındaki Gram pozitif bakterilerin minimum inhibe edici konsantrasyonunun karşılaştırılması

- - Ameliyattan önce iki kez moksifloksasin uygulanan grup
- Ameliyattan önce dört kez moksifloksasin uygulanan grup

Gatifloksasin ise ameliyattan önce hem iki kez (0,47 µg/ml) hem dört kez (0,77 µg/ml) uygulandığı gruplarda, aköz sıvıdaki antibiyotik konsantrasyonu, florokinolon duyarlı *Staphylococcus epidermidis*, florokinolon duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *enterococcus* cinsi bakterilerin MIC değerlerinin üzerine çıkmaktadır (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2** Gatifloksasinin ameliyattan önce iki kez ve dört kez uygulandığı grupta hastaların ortalama aköz hümeördeki antibiyotik konsantrasyonu ile Mather ve ark. nın<sup>62</sup> çalışmasındaki Gram pozitif bakterilerin minimum inhibe edici konsantrasyonunun karşılaştırılması

- - - Ameliyattan önce iki kez gatifloksasin uygulanan grup
- Ameliyattan önce dört kez gatifloksasin uygulanan grup

## 5. TARTIŞMA

Göz ameliyatlarının sayısı ve çeşitliliğinin artması ile endoftalmi ve bakteriyel keratit gibi postoperatif infeksiyonların sıklığı da artmıştır.<sup>1,28</sup> Görme keskinliğinde kalıcı azalmaya neden olabilen bu infeksiyonları önlemek ve etkin tedavi edebilmek için yeni antibiyotiklere gereksinim olmuştur.<sup>5</sup>

Endoftalmi profilaksisinde florokinolonlar, uzun zamandır göz hekimleri tarafından kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, endoftalmi olgularından elde edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının ikinci nesil kinolonlara dirençli olduğu gösterilmiştir.<sup>90</sup> Bu direncin üstesinden gelebilmek için geliştirilen dördüncü nesil florokinolonlara direnç gelişebilmesi için bakterilerde iki mutasyonun ard arda meydana gelmesi gerekmektedir. On trilyonda bir bakteri ancak bu iki mutasyonu ard arda geliştirebilir.<sup>91,92</sup>

Perioperatif profilaksi için kullanılacak antibiyotiğin birkaç özelliği olmalıdır. Öncelikle antibiyotik geniş spektrumlu olmalıdır, endoftalmilerin % 94'ünden Gram pozitif bakterilerin sorumlu olduğu düşünülürse özellikle bu bakterilere karşı etkin olmalıdır.<sup>24</sup> Oküler yüzeyden ön kamaraya kontaminasyon riskinden dolayı oküler yüzeydeki bakteri yükünü azaltmalıdır. Ameliyat sırasında ön kamaraya herhangi bir bakteri kontaminasyonu durumunda, uygulanan antibiyotik ön kamarada bakteri proliferasyonunu baskılayabilecek konsantrasyona ulaşmalıdır.<sup>93</sup> Aynı zamanda antibiyotiğin yan etkileri az olmalı ve güvenli olmalıdır, postoperatif dönemde kornea yara iyileşmesini etkilememelidir.<sup>5</sup>

Bir antibiyotiğin tedavi başarısı, ilacın hedef dokuda ulaştığı konsantrasyon ve bu konsantrasyonun bakterinin MIC değerinin ne kadar üstünde olduğu ile orantılıdır.<sup>7</sup> Mutant önleme konsantrasyonu (MPC) bakterinin MIC değerinin 8-10 katıdır.<sup>94,95</sup> Mutant önleme konsantrasyonu aynı zamanda iki ard arda mutasyonu önleyen antibiyotik konsantrasyonu olarak tanımlanabilir.<sup>95</sup> Son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki eğer hedef dokuda ilacın konsantrasyonu MPC'nin üstünde tutulabilirse dirençli mikroorganizmaların

sayısı bile azalmaktadır.<sup>96</sup> Aköz hümör florokinolon konsantrasyonu MIC'den ne kadar yüksek olursa birinci basamak mutasyon oranı da o oranda azalmaktadır.<sup>97,98</sup>

Bu çalışmada gatifloksasin ve moksifloksasinin topikal uygulandığında aköz hümöre geçişleri karşılaştırılmıştır. Moksifloksasin ve gatifloksasin aynı sıklıkta uygulandığında, moksifloksasinin aköz hümöre geçişi belirgin olarak daha yüksektir (Ameliyattan önce iki kez uygulandığında sırayla 0,72 µg/ml ve 0,47 µg/ml, dört kez uygulandığında 1,95µg/ml ve 0,77 µg/ml). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0,05, Mann Whitney U test).

Solomon ve ark.nın<sup>9</sup> prospektif çalışmasında katarakt hastalarına preoperatif üç gün boyunca günde dört kez, ameliyat gününde ise ameliyattan 1 saat önce 15 dakika ara ile üç kez moksifloksasin veya gatifloksasin damlatılmıştır. Ameliyat sırasında alınan aköz hümördeki moksifloksasin konsantrasyonu (1,31 µg/ml) gatifloksasine (0,63 µg/ml) göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ameliyattan önce üç kez topikal antibiyotik uygulanan bu çalışmanın sonuçları bizim aköz hümör antibiyotik konsantrasyonlarımız ile de oldukça uyumludur.

McCulley ve ark.nın benzer çalışmasında da hastalara ameliyattan bir gün önce dört kez, ameliyat günü de ameliyattan 1 saat önce bir kez topikal antibiyotik damlatılmıştır. Aköz konsantrasyonları moksifloksasin ve gatifloksasin için sırasıyla 1,86 µg/ml ve 0,94 µg/ml olarak bulunmuştur.<sup>8</sup> Bu çalışmada, ameliyat günü bir kez uygulanmasına rağmen aköz hümördeki antibiyotik konsantrasyonu hem bizim çalışmamıza hem de diğer benzer çalışmalara<sup>7,9</sup> göre oldukça yüksek bulunmuştur.

Kim ve ark.nın topikal moksifloksasin veya gatifloksasini ameliyattan 1 saat önce 10 dakika ara ile dört kez damlattığı çalışmasında, moksifloksasinin aköz konsantrasyonunu (1,80 µg/ml) gatifloksasinden (0,48 µg/ml) 3,8 kat yüksek bulmuştur.<sup>7</sup>

Ameliyattan önceki günlerde uygulanan topikal antibiyotiğin aköz hümördeki konsantrasyonuna etkisini Katz ve ark. incelemişlerdir. Bu çalışmada topikal moksifloksasinin ameliyattan 1 saat önce 15 dakika ara ile dört kez damlatılan grup ile bu protokole ek olarak ameliyattan 1 gün önce dört kez topikal moksifloksasin uygulanan grubun ameliyat sırasında

moksifloksasin aköz konsantrasyonları (1,74 µg/ml) benzer bulunmuştur.<sup>49</sup> Bu çalışmanın sonucuna göre ameliyattan önceki günlerde uygulanan topikal antibiyotiğin ameliyat sırasında alınan aköz hüümördeki antibiyotik konsantrasyonuna etkisi yoktur, ancak oküler yüzeydeki bakterileri uzaklaştırmakta yararlıdır.<sup>33</sup>

Bizim çalışmamızda, her iki antibiyotik için ameliyattan önce dört kez uygulamada elde edilen aköz hüümör antibiyotik konsantrasyonları, iki kez uygulamaya göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ameliyat öncesi uygulama sıklığı iki damladan dört damlaya çıkarıldığında aköz hüümördeki moksifloksasin konsantrasyonu 2,7 kat, gatifloksasin konsantrasyonu 1,7 kat artmıştır. Topikal uygulama sıklığı arttırıldığında aköz hüümördeki antibiyotik konsantrasyonunda artış her iki antibiyotik için de istatistiksel olarak anlamlıdır (P<0,05).

Mather ve ark.nın<sup>62</sup> çalışmasında, 93 bakteriyel endoftalmi olgusundan elde ettikleri örneklerde, gatifloksasin için MIC'in 0,09 ile 0,38 µg/ml arasında, moksifloksasin için MIC değerininin 0,06 ile 0,19 µg/ml arasında olduğunu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda moksifloksasin ameliyattan önce dört kez uygulandığında florokinolon duyarlı *Staphylococcus epidermidis*, florokinolon duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *enterococcus* cinsi bakterilerin MPC değerlerinin üstüne çıkmaktadır, hatta florokinolon dirençli *Staphylococcus aureus*'un bile MIC değerinin üstündedir. Moksifloksasin iki kez uygulandığında, *Staphylococcus epidermidis*, florokinolon duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*'nin MPC değerlerinin üzerine çıkmakta ancak *enterococcus* cinsi bakterilerin sadece MIC değerinin üzerine çıkabilmektedir.

Gatifloksasin ise ameliyattan önce hem iki kez hem dört kez uygulandığı gruplarda, aköz sıvıdaki antibiyotik konsantrasyonu, florokinolon duyarlı *Staphylococcus epidermidis*, florokinolon duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *enterococcus* cinsi bakterilerin MIC değerlerinin üzerine çıkmakta, MPC değerlerine ulaşamamaktadır.

Vasavada ve ark.nın<sup>99</sup> topikal moksifloksasini iki ayrı dozda uyguladığı çalışmasında birinci gruba ameliyattan bir gün önce dört kez ve ameliyattan iki saat önce bir kez moksifloksasin

damlatılmıştır. İkinci gruba ameliyattan önceki bir saat boyunca 15 dakika ara ile toplam beş kez moksifloksasin damlatılmıştır. Aköz hümör antibiyotik konsantrasyonu birinci grupta 1,58 µg/ml, ikinci grupta 2.05 µg/ml olarak saptanmış ve iki değer de *Staphylococcus epidermidis* için MIC değeri üstünde olduğu belirtilmiştir.

Ong-Tone'un çalışmasında,<sup>100</sup> hastalar moksifloksasin ve gatifloksasin uygulanan hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Her grup kendi içinde iki alt gruba ayrılmış, birinci alt gruptaki hastaların fornikslerine 1 ml moksifloksasin veya gatifloksasin, 1 ml siklopentolat, 1 ml fenilefrin, 1 ml diklofenak sodyum karışımı içinde bekletilmiş sponj, ikinci alt gruptaki hastaların fornikslerine ise 2 ml moksifloksasin veya gatifloksasin, 1 ml siklopentolat, 1 ml fenilefrin, 1 ml diklofenak sodyum karışımı içinde bekletilmiş sponj yerleştirilerek antibiyotiklerin aköz hümördeki konsantrasyonu karşılaştırılmıştır. Gatifloksasinin her iki konsantrasyonun (0,3 µg/ml ve 0,34 µg/ml) oküler patojenlerin MIC değerlerini aşamazken, moksifloksasinin her iki konsantrasyonun da (0,97 µg/ml ve 1,37 µg/ml) bu patojenlerin MIC değerlerini aştığı belirtilmiştir. Bu çalışmada antibiyotigin uygulanan konsantrasyonu arttıkça aköz hümördeki konsantrasyonun artışı sadece moksifloksasin için gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın bu çalışmaya ve literatürdeki diğer çalışmalara üstünlüğü, topikal uygulanan antibiyotik sıklığı arttırıldığında aköz hümördeki konsantrasyonun istatistiksel olarak anlamlı arttığının hem moksifloksasin hem gatifloksasin için gösterilmiş olmasıdır.



## 6. SONUÇ

Dördüncü nesil florokinolonlar, in vitro ve in vivo çalışmalar göz önüne alındığında oküler yüzeyin Gram pozitif infeksiyonlarında ikinci nesil florokinolonlara göre daha etkindirler. Oküler yüzeye iyi penetre olmaları ve bakteriyel direnç gelişme olasılığının daha düşük olması en önemli avantajlarıdır. Topikal uygulanan moksifloksasin ve gatifloksasinin aköz hümöre geçme konsantrasyonları çeşitli çalışmalarda karşılaştırılmıştır. Bu çalışma ve diğer çalışmaların sonucunda moksifloksasinin aköz hümöre geçme miktarı gatifloksasine göre daha iyidir. Bunun yanında moksifloksasin endoftalmi etkeni bakterilerin MPC değerlerine ameliyattan önce dört kez uygulandığında ulaşabilmektedir, iki kez uygulandığında bile *enterococcus* cinsi bakteriler dışındaki bakterilerin MPC değerlerini geçebilmektedir. Gatifloksasin ise her iki konsantrasyonda da bu bakterilerin MPC değerlerine ulaşamamış ancak MIC değerlerini geçmiştir.

Bu çalışmanın önceki çalışmalara üstünlüğü, her iki antibiyotik için de artan sıklıkta uygulandığında aköz hümördeki antibiyotik konsantrasyonunun arttığını göstermiş olmasıdır. Ameliyat öncesi topikal uygulama dozu iki damladan dört damlaya çıkarıldığında, aköz hümör moksifloksasin konsantrasyonu 2,7 kat, gatifloksasin konsantrasyonu 1,7 kat artmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda ve diğer çalışmaların ışığında, moksifloksasin topikal uygulandığında ön kamara antibiyotik konsantrasyonunun daha yüksek olması ve özellikle dört kez uygulandığında oküler infeksiyonlara neden olan bakterilerin MPC'lerine ulaştığından dolayı ameliyat öncesi profilakside daha etkin görünmektedir. Ancak prospektif geniş katılımlı, postoperatif dönemde topikal antibiyotik kullanımının devam ettiği çalışmalar sonucu yeni nesil florokinolonların gerçek proflaktik etkisi ortaya konacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Nagaki Y, Hayasaka S, Kadoi C, et al. Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery. Effect of incision placement and intraocular lens type. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:20-26.
2. Desai P, Minassian DC, Reidy A. National cataract surgery survey 1997-8: a report of the results of the clinical outcomes. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:1336-1340.
3. Speaker MG, Milch FA, Shah MK. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98:639-649.
4. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology* 1991; 98:1769-1775.
5. McCulley JP, Caudle D, Aronowicz JD, Shine WE. Fourth-generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology* 2006; 113:955-959.
6. Mah FS. Fourth-generation fluoroquinolones: new topical agents in the war on ocular bacterial infections. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15:316-320.
7. Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP, Dick JD. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology* 2005; 112:1992-1996.
8. McCulley JP, Caudle D, Aronowicz JD, Shine WE. Fourth generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology* 2006; 14:955-959.

9. Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, Snyder RW, Nedrud C, Stein J, Bloom A. Penetration of topically applied gatifloxacin 0.3%, moxifloxacin 0.5%, and ciprofloxacin 0.3% into the aqueous humor. *Ophthalmology* 2005; 112:466-469.
10. Mamalis N, Kearsley L, Brinton E. Postoperative endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13:14-18.
11. Olson RJ. Reducing the risk of postoperative endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 55-61.
12. Fine IH. Clear corneal incisions. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34:59-72.
13. Busbee BG. Endophthalmitis: a reappraisal of incidence and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:286-291.
14. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1479-1496.
15. Jeng BH, Kaiser PK, Lowder CY. Retinal vasculitis and posterior pole "hypopyons" as early signs of acute bacterial endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:800-802.
16. Godley BF, Folk JC. Retinal hemorrhages as an early sign of acute bacterial endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1993; 116:247-249.
17. Aaberg TM Jr, Flynn HW Jr, Schiffman J, Newton J. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10-year review of incidence and outcomes. *Ophthalmology* 1998; 105:1004-1010

18. Kattan HM, Flynn HW Jr, Pflugfelder SC, Robertson C, Forster RK. Nosocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* 1991; 98:227-238.
19. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY, Saedi G, Sweet PM, McDonnell PJ. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:613-620.
20. West ES, Behrens A, McDonnell PJ, Tielsch JM, Schein OD. The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology* 2005; 112:1388-1394.
21. Cooper BA, Holekamp NM, Bohigian G, Thompson PA. Case-control study of endophthalmitis after cataract surgery comparing scleral tunnel and clear corneal wounds. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:300-305.
22. Benz MS, Scott IU, Flynn HW Jr, Unonius N, Miller D. Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: a 6-year review of culture-proven cases. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:38-42.
23. Nagaki Y, Hayasaka S, Kadoi C, Matsumoto M, Yanagisawa S, Watanabe K, Watanabe K, Hayasaka Y, Ikeda N, Sato S, Kataoka Y, Togashi M, Abe T. Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery. Effect of incision placement and intraocular lens type. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:20-26.
24. Doft BH. The endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:487-489.
25. Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH, Kelsey SF. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:1-17.

26. Manners TD, Chitkara DK, Marsh PJ, Stoddart MG. Anterior chamber aspirate cultures in small incision cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:878-880.
27. Srinivasan R, Tiroumal S, Kanungo R, Natarajan MK. Microbial contamination of the anterior chamber during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:2173-2176.
28. McDonnell PJ, Taban M, Sarayba M, Rao B, Zhang J, Schiffman R, Chen Z. Dynamic morphology of clear corneal cataract incisions. *Ophthalmology* 2003; 110:2342-2348.
29. Colleaux KM, Hamilton WK. Effect of prophylactic antibiotics and incision type on the incidence of endophthalmitis after cataract surgery. *Can J Ophthalmol* 2000; 35:373-378.
30. Higginbotham EJ, Stevens RK, Musch DC, Karp KO, Lichter PR, Bergstrom TJ, Skuta GL. Bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 1996; 103:650-656.
31. Foster RE, Martinez JA, Murray TG, Rubsamens PE, Flynn HW Jr, Forster RK. Useful visual outcomes after treatment of *Bacillus cereus* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1996; 103:390-397.
32. Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D'Amico DJ, Baker AS. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology* 1994; 101:832-838.
33. Scott IU, Flynn HW Jr, Feuer W. Endophthalmitis after secondary intraocular lens implantation. A case-report study. *Ophthalmology* 1995; 102:1925-1931.
34. Gills JP. Filters and antibiotics in irrigating solution for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1991; 17:385.

35. Barry P, Seal DV, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW; ESCRS Endophthalmitis Study Group. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:407-410.
36. Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, Steel DH, Allen D Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:447-451.
37. Axer-Siegel R, Stiebel-Kalish H, Rosenblatt I, Strassmann E, Yassur Y, Weinberger D. Cystoid macular edema after cataract surgery with intraocular vancomycin. *Ophthalmology* 1999; 106:1660-1664.
38. Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, Chew J, LeBoyer RM, Werner L. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:324-333.
39. Espiritu CR, Caparas VL, Bolinao JG Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution in cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:63-68.
40. Donnenfeld ED, Perry HD. Cataract surgery: five ways to prevent endophthalmitis. *Review Ophthalmol* 1996; 3:67-72.
41. Schlech BA, Blondeau J. Future of ophthalmic anti-infective therapy and the role of moxifloxacin ophthalmic solution 0.5% (VIGAMOX). *Surv Ophthalmol* 2005; 50:64-67.
42. Stroman DW, Dajcs JJ, Cupp GA, Schlech BA. In vitro and in vivo potency of moxifloxacin and moxifloxacin ophthalmic solution 0.5%, a new topical fluoroquinolone. *Surv Ophthalmol* 2005; 50:16-31.

43. Kowalski RP, Dhaliwal DK, Karenchak LM, Romanowski EG, Mah FS, Ritterband DC, Gordon YJ. Gatifloxacin and moxifloxacin: an in vitro susceptibility comparison to levofloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin using bacterial keratitis isolates. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:500-505.
44. Moshirfar M, Feiz V, Vitale AT, Wegelin JA, Basavanthappa S, Wolsey DH. Endophthalmitis after uncomplicated cataract surgery with the use of fourth-generation fluoroquinolones: a retrospective observational case series. *Ophthalmology* 2007; 114:686-691.
45. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Microbiologic factors and visual outcome in the endophthalmitis vitrectomy study. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:830-846.
46. Irvine WD, Flynn HW Jr, Miller D, Pflugfelder SC. Endophthalmitis caused by Gram-negative organisms. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1450-1454.
47. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER. Vitreous and aqueous penetration of orally administered gatifloxacin in humans. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:345-350.
48. Kampougeris G, Antoniadou A, Kavouklis E, Chryssouli Z, Giamarellou H. Penetration of moxifloxacin into the human aqueous humour after oral administration. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:628-631.
49. Katz HR, Masket S, Lane SS, Sall K, Orr SC, Faulkner RD, McCue BA, Dahlin DC. Absorption of topical moxifloxacin ophthalmic solution into human aqueous humor. *Cornea* 2005; 24:955-958.
50. Vedantham V, Lalitha P, Velpandian T, Ghose S, Mahalakshmi R, Ramasamy K. Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans. *Eye* 2006; 20:1273-1278.

51. Maxwell DP Jr, Brent BD, Diamond JG, Wu L Effect of intravitreal dexamethasone on ocular histopathology in a rabbit model of endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98:1370-1375.
52. Harris MJ. Visual outcome after intravitreal steroid use for postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001; 108:240-241.
53. Doft BH, Wisniewski SR, Kelsey SF, Fitzgerald SG; Endophthalmitis Vitrectomy Study Group Diabetes and postoperative endophthalmitis in the endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:650-656.
54. Hooper DC, Wolfson JS. Flouroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991; 324:384-394.
55. Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:685-706.
56. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:17-24.
57. Wolfson JS, Hooper DC. Bacterial resistance to quinolones: mechanisms and clinical importance. *Rev Infect Dis* 1989; 11:960-968.
58. Mah FS. Fourth-generation flouroquinolones: new topical agents in the war on ocular bacterial infections. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15:316-320.
59. Blondeau JM, Hansen G, Metzler K, Hedlin P. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration. *J Chemother* 2004; 16:1-19.



60. Kishii R, Takei M, Fukuda H, Hayashi K, Hosaka M. Contribution of the 8-methoxy group to the activity of gatifloxacin against type II topoisomerases of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:77-81.
61. Blondeau JM. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol* 2004; 49:73-8.
62. Mather R, Karenchak LM, Romanowski EG, Kowalski RP. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:463-466.
63. Dajcs JJ, Thibodeaux BA, Marquart ME, Girgis DO, Traidej M, O'Callaghan RJ. Effectiveness of ciprofloxacin, levofloxacin, or moxifloxacin for treatment of experimental *Staphylococcus aureus* keratitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1948-1952.
64. Yamada M, Mochizuki H, Yamada K, Kawai M, Mashima Y. Aqueous humor levels of topically applied levofloxacin, norfloxacin, and lomefloxacin in the same human eyes. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1771-1775.
65. Yamada M, Ishikawa K, Mochizuki H, Kawai M. Corneal penetration of simultaneously applied topical levofloxacin, norfloxacin and lomefloxacin in human eyes. *Acta Ophthalmol Scand* 200;84:192-196.
66. Epstein SP, Bottone EJ, Asbell PA. Susceptibility testing of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to levofloxacin, moxifloxacin, and gatifloxacin as a guide to treating *Pseudomonas* ocular infections. *Eye Contact Lens* 2006;32:240-244.

67. Aliprandis E, Ciralsky J, Lai H, Herling I, Katz HR. Comparative efficacy of topical moxifloxacin versus ciprofloxacin and vancomycin in the treatment of *P. aeruginosa* and ciprofloxacin-resistant MRSA keratitis in rabbits. *Cornea* 2005; 24:201-205.
68. Rhee MK, Kowalski RP, Romanowski EG, Mah FS, Ritterband DC, Gordon YJ. A laboratory evaluation of antibiotic therapy for ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:226-230.
69. Soussy CJ, Nguyen J, Goldstein F, et al. In vitro antibacterial activity of moxifloxacin against hospital isolates: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:997-1005.
70. Callegan MC, Ramirez R, Kane ST, Cochran DC, Jensen H. Antibacterial activity of the fourth-generation fluoroquinolones gatifloxacin and moxifloxacin against ocular pathogens. *Adv Ther* 2003; 20:246-252.
71. Kowalski RP, Romanowski EG, Mah FS, Yates KA, Gordon YJ. Topical prophylaxis with moxifloxacin prevents endophthalmitis in a rabbit model. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:33-37.
72. De Castro LE, Sandoval HP, Bartholomew LR, Vroman DT, Solomon KD. Prevention of *Staphylococcus aureus* endophthalmitis with topical gatifloxacin in a rabbit prophylaxis model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006; 22:132-138.
73. Tungsiripat T, Sarayba MA, Kaufman MB, Sweet PM, Taban M, Carpenter TR, McDonnell PJ. Fluoroquinolone therapy in multiple-drug resistant staphylococcal keratitis after lamellar keratectomy in a rabbit model. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:76-81.
74. Parmar P, Salman A, Kalavathy CM, Kaliamurthy J, Prasanth DA, Thomas PA, Jesudasan CA. Comparison of topical gatifloxacin 0.3% and ciprofloxacin 0.3% for the treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:282-286.

75. Lister PD. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* in an in vitro pharmacodynamic model. *Clin Infect Dis* 2001; 32:33-38.
76. Jensen H, Zeroualan C, Carrier M, Short B. Comparison of ophthalmic gatifloxacin 0.3% and ciprofloxacin 0.3% in healing of corneal ulcers associated with *Pseudomonas aeruginosa*-induces ulcerative keratitis in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21:36-43.
77. 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.
78. Garcia-Saenz MC, Arias Puente A, Frasnadillo-Martinez MJ, Carrasco Font C, Human aqueous humor levels of oral ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:1969-74.
79. Mitra A, Tsesmetzoglou, McElvanney A. Corneal deposits and topical ofloxacin-the effect of polypharmacy in the management of microbial keratitis. *Eye* 2006; 17:1-3.
80. Dalhoff A, Schmitz FJ, In vitro antibacterial activity and pharmacodynamics of new quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:203-221.
81. Price FW Jr, Dobbins K, Zeh W. Penetration of topically administered ofloxacin and trimethoprim into aqueous humor. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002; 18:445-453.
82. Yalvac IS, Basci NE, Bozkurt A, Duman S. Penetration of topically applied ciprofloxacin and ofloxacin into the aqueous humor and vitreous. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:487-491.

83. Schlech BA, Alfonso E. Overview of the potency of moxifloxacin ophthalmic solution 0.5% (Vigamox). *Surv Ophthalmol* 2005; 50:7-15.
84. Kleinmann G, Larson S, Neuhann IM, Hunold AC, LeBoyer R, Hickman S, Mamalis N, Olson RJ Intraocular concentrations of gatifloxacin and moxifloxacin in the anterior chamber via diffusion through the cornea using collagen shields. *Cornea* 2006; 25:209-213.
85. Stern ME, Gao J, Beuerman RW, Farley W, Zhuo L, McDonnell PJ, Pflugfelder SC. Effects of fourth-generation fluoroquinolones on the ocular surface, epithelium, and wound healing. *Cornea* 2006; 25:12-24.
86. Ly LT, Cavanagh HD, Petroll WM. Confocal assessment of the effects of fourth-generation fluoroquinolones on the cornea. *Eye Contact Lens* 2006; 32:161-165.
87. Walter K, Tyler ME. Severe corneal toxicity after topical fluoroquinolone therapy: report of two cases. *Cornea* 2006; 25:855-857.
88. Owen GR, Dembinska O, Stout KR, Mendiola MK. Corneal Penetration and Changes in Corneal Permeability of Moxifloxacin versus Gatifloxacin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:4910-4915.
89. Awwad ST, Wang MX, Cavanagh HD. A case of gatifloxacin crystal deposits in the corneal graft of an 85-year-old man. *Eye Contact Lens* 2006; 32:157.
90. Kowalski RP, Karenchak LM, Romanowski EG Infectious disease: changing antibiotic susceptibility. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16:1-9.

91. Levine JM, Noecker RJ, Lane LC, Herrygers L, Nix D, Snyder RW Comparative penetration of moxifloxacin and gatifloxacin in rabbit aqueous humor after topical dosing. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:2177-2182.
92. Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP. Ocular penetration of moxifloxacin 0.5% and gatifloxacin 0.3% ophthalmic solutions into the aqueous humor following topical administration prior to routine cataract surgery. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:93-94.
93. Mather R, Stewart JM, Prabripataloong T, Wong J, McLeod SD. The effect of cataract surgery on ocular levels of topical moxifloxacin. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:554-559.
94. Schentag JJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic predictors of antimicrobial efficacy: moxifloxacin and *Streptococcus pneumoniae*. *J Chemother* 2002; 14:13-21.
95. Metzler K, Hansen GM, Hedlin P, Harding E, Drlica K, Blondeau JM. Comparison of minimal inhibitory and mutant prevention drug concentrations of 4 fluoroquinolones against clinical isolates of methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:161-167.
96. Blondeau JM, Zhao X, Hansen G, Drlica K. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:433-438.
97. Hwang DG Fluoroquinolone resistance in ophthalmology and the potential role for newer ophthalmic fluoroquinolones. *Surv Ophthalmol* 2004; 49:79-83.
98. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001; 33:147-156.

99. Vasavada AR, Gajjar D, Raj SM, Vasavada V, Vasavada V. Comparison of 2 moxifloxacin regimens for preoperative prophylaxis: Prospective randomized triple-masked trial Part 1: Aqueous concentration of moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1379-1382.
100. Ong-Tone L. Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given in different concentrations in a wick before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:819-822.