

# Endojen Kandida Endoftalmisi: Tedavi Seçenekleri\*

## Endogenous Candida Endophthalmitis: Treatment Options

Eyüp DÜZGÜN<sup>1</sup>, Akın ÇAKIR<sup>2</sup>, Melih Hamdi ÜNAL<sup>3</sup>, Murat SÖNMEZ<sup>4</sup>, Ali AYATA<sup>4</sup>,  
Yıldırım YILDIRIM<sup>5</sup>, Ergenekon KARAGÖZ<sup>6</sup>

### ÖZ

Endojen fungal endoftalmi (EFE) nadir görülen bir enfeksiyon olmasına rağmen ağır görme kaybına yol açma potansiyelinin yüksek olması ayrıca tedavi seçeneklerinin limitli olması nedeniyle oftalmolojide önemini korumaktadır. Endojen endoftalmilerin en sık nedeni olan fungal ajanların başında kandida albicans gelmektedir. Birçok endojen kandida endoftalmisi (EKE), kandidemi varlığı ortaya konmаса da risk faktörü olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. İntravenöz madde kötüye kullanımının, uzun süreli kalıcı katater girişimlerinin, uzun süreli antibiyotik, kortikosteroid veya immunsupresif ilaç kullanımının artmasıyla EFE insidansında artış görülmektedir. Erken tanı ve tedavi görsel prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. Tedavi yaklaşımında; endojen endoftalmi tablosunun invaziv kandida enfeksiyonuna bağlı kandidemi sonrasında geliştiğini, geç tanı ve tedavinin görme kaybına neden olabileceği gibi daha da önemlisi hastaların hayati risklerinin olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir. Genellikle sistemik medikal rahatsızlığı olan hastalar olmaları sebebiyle EKE hastalarının tedavi ve takibinde multidisipliner bir yaklaşım gerektiğini unutmamak gerekir. Endojen endoftalmi, koryoretinit olarak başlayıp vitrite doğru ilerlediği için basit koroidit veya hafif şiddetli vitrit varlığında sistemik antifungaller tek başına etkili olabilmektedir. Ciddi görme kaybının eşlik ettiği makuler tutulum veya orta-ağır şiddetli vitrit varlığında, sistemik antifungal tedavisine ek olarak pars plana vitrektomi ve/veya intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu genellikle kabul gören tedavi şekli olmuştur. Bu makalede, invaziv kandida enfeksiyonu gelişimi için çok sayıda risk faktörü taşıyan ve neticede kandida endoftalmisi gelişen bir olgunun tanı ve tedavi süreci ile beraber literatürdeki EKE vakalarına yönelik tedavi yaklaşımlarını sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Amfoterisin B, endoftalmi, vitrektomi.

### ABSTRACT

Endogenous fungal endophthalmitis(EFE) is a rare infection, but it maintains its importance in ophthalmology because of high potential to cause severe visual loss and also due to the limited treatment options.Candida albicans is the most common cause of EFE. Endogenous candida endophthalmitis (ECE) generally occur in patients with risk factors although we can't prove the presence of candidemia. There is an increase in the incidence of EFE by the increase of intravenous drug abuse, indwelling venous access devices, long-term antibiotic, corticosteroid or immunosuppressive drug use.For the management of treatment in ECE, we should consider that ECE develops after the candidemia due to invasive infection, and also delayed diagnosis and treatment may lead to vision loss. More importantly, we should consider that patients have a life-threatening infection. Because ECE patients have systemic medical illnesses, we should not forgotten they need a multidisciplinary management.In the presence of a simple choroiditis or mild vitritis systemic antifungal agents can be effective alone.However, in the presence of moderate-to-severe vitritis or macular involvement associated with severe vision loss, pars plana vitrectomy and/or intravitreal injection of amphotericin B has been generally preferred in addition to systemic treatment. In this report, we aim to present diagnosis and treatment management of a patient who carries many risk factors for the development of invasive candida infection and eventually developed candida endophthalmitis, and also treatment options for ECE cases in the literature.

**Key Words:** Amphotericin B, endophthalmitis, vitrectomy.

\*Bu çalışma; TOD Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde (2013 Antalya) poster olarak sunulmuştur.

- 1- M.D. Asistant, GATA Haydarpaşa Training and Research Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY  
DUZGUN E., dr-duzgun@hotmail.com
- 2- M.D., Golcuk Military Hospital, Eye Clinic, Kocaeli/TURKEY  
ÇAKIR A., dracakir@gmail.com
- 3- M.D. Professor, GATA Haydarpaşa Training and Research Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY  
UNAL M.H., melihu@hotmail.com
- 4- M.D. Associate Professor, GATA Haydarpaşa Training and Research Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY  
SONMEZ M., msonmez87@hotmail.com  
AYATA A., ali\_ayata@yahoo.com
- 5- M.D. Asistant Professor, GATA Haydarpaşa Training and Research Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY  
YILDIRIM Y., doctoryyildirim@gmail.com
- 6- M.D. Asistant, GATA Haydarpaşa Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Service, Istanbul/TURKEY  
KARAGOZ E., Ergenekon.karagoz@facebook.com

**Geliş Tarihi - Received:** 12.08.2013

**Kabul Tarihi - Accepted:** 18.02.2014

**Ret-Vit 2014;22:159-167**

**Yazışma Adresi / Correspondence Adress:** M.D. Asistant,  
Eyüp DÜZGÜN  
GATA Haydarpaşa Training and Research Hospital, Eye Clinic,  
Istanbul/TURKEY

**Phone:** +90 216 542 44 19

**E-Mail:** dr-duzgun@hotmail.com

## GİRİŞ

Endoftalmi; mikroorganizmaların endojen veya ekzojen yollar ile göz içi dokulara invazyonu sonucu ortaya çıkan aköz hümörün ve vitrenin de dahil olduğu intraokuler inflamasyon tablosudur. Bu enfeksiyonun sklera, tenon kapsülü ve orbita yumuşak dokularına ulaşması panoftalmi olarak adlandırılır. Endojen endoftalmiler bakteriyel sebeplerle olduğu gibi fungal sebeplerle de ortaya çıkabilir. Bütün endoftalmilerin %2-15'ini endojen endoftalmiler ve endojen endoftalmilerin %50-62'sini fungal endojen endoftalmiler oluşturur.<sup>1</sup> Endojen fungal endoftalmiye (EFE) sebep olan etkenler arasında, ilk sırada Kandida olmak üzere Aspergillus, Coccidioides, Cryptococcus, Blastomyces, Histoplasma ve Sporothrix türleri yer almaktadır. Kandida endoftalmisi; okuler cerrahi, intraokuler enjeksiyon sonrası ya da açık glob yaralanmaları sonrası geliştiğinde ekzojen endoftalmi, göz dışı bir odakta enfeksiyondan kaynaklanan kandidemi sonrası hematogen yol ile yayılmasına bağlı geliştiğinde ise endojen endoftalmi olarak tanımlanır. Literatürde, kandidemi varlığında %9-45 arasında değişen oranlarda EKE geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Kandidemi ve dolayısıyla endojen kandida endoftalmisi (EKE) gelişimi için risk faktörleri arasında; immün yetmezlikler, kontrolsüz diyabet, HIV enfeksiyonu varlığı, hematolojik malignansiler, kandida endokarditi varlığı, İV madde kötüye kullanımı, kalıcı veya uzun süreli katater varlığı, uzun süreli idrar yolu sondası bulunması, alkol kullanımı, kemik iliği transplantasyonu, parenteral/intravenöz (İV) alimantasyon, küretaj,<sup>2,3</sup> hastanede/yoğun bakım ünitesinde yatmak, abdominal cerrahi veya endoskopik girişimler, uzun süreli antibiyotik, steroid veya immünyüpresif kullanımı, böbrek taşı ve litotripsi uygulamaları sayılabilir.

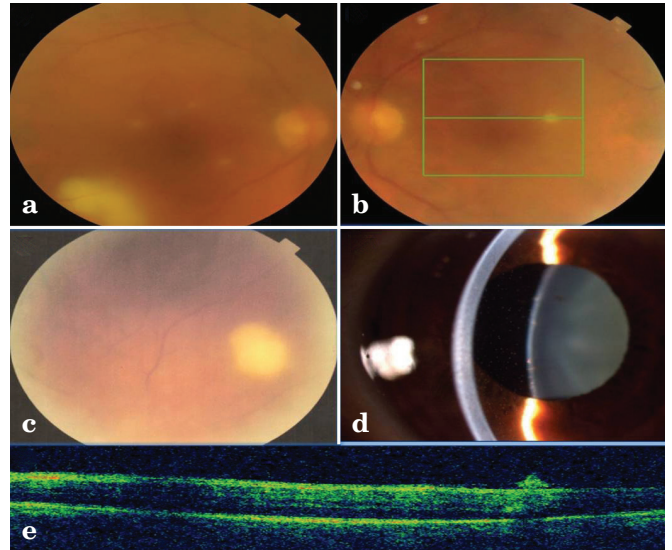
Fungal endoftalmiler koroid ve retinada sınırlı kalan izole korioretinit şeklinde olabileceği gibi yoğun vitritis ve ön kamaranın da dahil olduğu fungal endoftalmi veya tüm oküler dokuların dahil olduğu fungal panoftalmi şeklinde gelişebilir. Tedavi yaklaşımında endojen endoftalmi tablosunun invaziv kandida enfeksiyonuna bağlı kandidemi sonrasında geliştiğini, geç tanı ve tedavinin görme kaybına neden olabileceğini daha da önemlisi hastaların hayati risklerinin olduğunu göz önünde bulundurmalıyız. Genellikle eşlik eden sistemik medikal rahatsızlığı olan hastalar olmaları sebebiyle EKE hastalarının tedavi ve takibinde multidisipliner bir yaklaşım gerektiğini unutmamak gerekir. Bu sunumda üveit tanısıyla kliniğimize refere edilen ve invaziv kandida enfeksiyonu gelişimi için çok sayıda risk faktörü taşıyan ancak kandidemi bulgusu tespit edilemeyen bir hastanın sadece klinik bulgularla EKE tanısı alması ve bu olgunun tedavi süreci ile beraber literatürde yer alan EKE olgularına yönelik tedavi yaklaşımlarını sunmayı amaçladık.

## OLGU SUNUMU

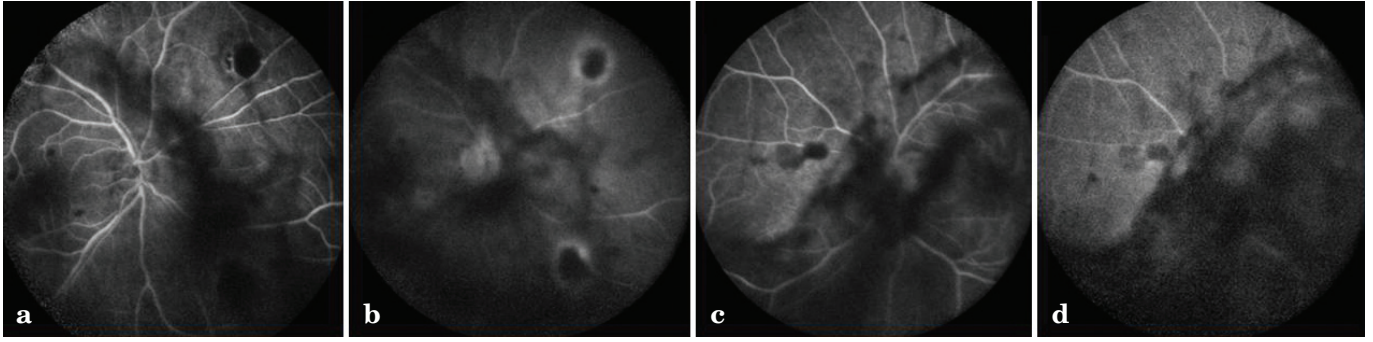
Ellidokuz yaşında erkek hasta yaklaşık 3 ay önce karnının alt kısmında ağrı, sık idrara çıkma ve ateş şeklinde ilk şikayetlerinin başladığını ardışık üç farklı antibiyotik tedavisi aldığı ancak şikayetlerinde düzelme olmadığını, buna ek olarak da son 1 aydır her iki gözde ağrı ve az görme şikayetlerinin başladığını ifade ediyor. Son antibiyotik tedavisi uygulanırken idrarı ile beraber kirli beyaz renkte, yoğun kıvamda akıntı olduğunu ve bir süre sonra böbrek taşı düşürdüğünü belirtiyor.

Geçmiş medikal öyküsünde nefrolitiazis dışında dikkat çeken rahatsızlığı ya da tedavisi bulunmamaktadır. Başvurduğu sağlık kurumunda hastaya üveit ön tanısıyla topikal steroid ve sikloplejik damla tedavisi başlanmış. Bu sırada sol kulağında ani işitme kaybı geliştiğini, vertigodan kaynaklanabileceği düşünülmekle birlikte hastaneye yatırıldığını ve 3 gün boyunca IV prednizolon, deksametazon ve pirsasetam tedavisi uygulandığını ifade etmektedir.

Hastadan daha detaylı anamnez alındığında hastanın kronik alkol kullanımı nedeniyle daha önceden kısmi pankreatektomi ameliyatı olduğunu ayrıca idrar yolları enfeksiyonuna yönelik bir ay önce yapılan kan tetkikleri sırasında açlık kan şekeri düzeyinin 400mg/dl olarak tespit edilmesi üzerine diyabetes mellitus tanısı ile insulin tedavisi başlandığı ifade ediyor. Hasta mevcut tedavilere rağmen rahatsızlıklarında bir düzelme olmaması üzerine kliniğimize refere edilmiş.



**Resim 1a-e:** Sağ göz başvuru anındaki fundus görüntüsü. Fovea çevresinde 3 adet küçük ve makula alt temporalinde bir adet büyük infiltrasyon odağı izlenmektedir (a). Sol gözde fovea üst temporalinde küçük infiltrasyon odağı ve lezyona ait OKT kesitinde (b), retinal yüzeyden kabarık fungal apse odağı izlenmektedir (e). Yine sağ gözde (c) üst nazal yerleşimli subretinal beyaz renkte oval pamuk atığına benzer infiltrasyon odağı ve ön kamarada (d) yoğun hücre reaksiyonu ve ilaçlara rağmen iris dilatasyonunun zayıf olduğu görülmektedir.



**Resim 2a-d:** Başvuru anında yapılan floresein anjiografinin erken fazlarında; (a) sağ göz ve (c) sol göze ait lezyonlar hipofloresans olarak görülmektedir. Geç fazda ise (b) sağ göz ve (d) sol göze ait lezyonların ortası hipofloresans, kenarları hiperfloresans olarak izlenmektedir. Her iki gözde yoğun vitritin neden olduğu vitreus opasiteleri görüntülemeyi etkilemektedir.

Hastanın kliniğimizde yapılan ilk oftalmolojik muayenesinde; her iki gözde bulber konjonktivalarda hiperemi, ön kamarada +4 hücre pozitifliği ve flare, lens üzerinde pigmente iris hücreleri ve ön vitrede +2 hücre izlenmekteydi (1d). Fundus muayenesinde her iki gözde vitreus bulanıklığı ve sağ göz nazal kadranda ekvatora yakın yerleşimli, yaklaşık 1 optik disk çapında iki adet, sol göz nazal retinada yaklaşık 1 optik disk çapında ve fovea üst temporalinde sarı-beyaz renkte, yuvarlak görünümde, vitreusa doğru kabarık sınırları belirgin lezyonlar (apse odakları) izlenmekteydi (Resim 1a-c).

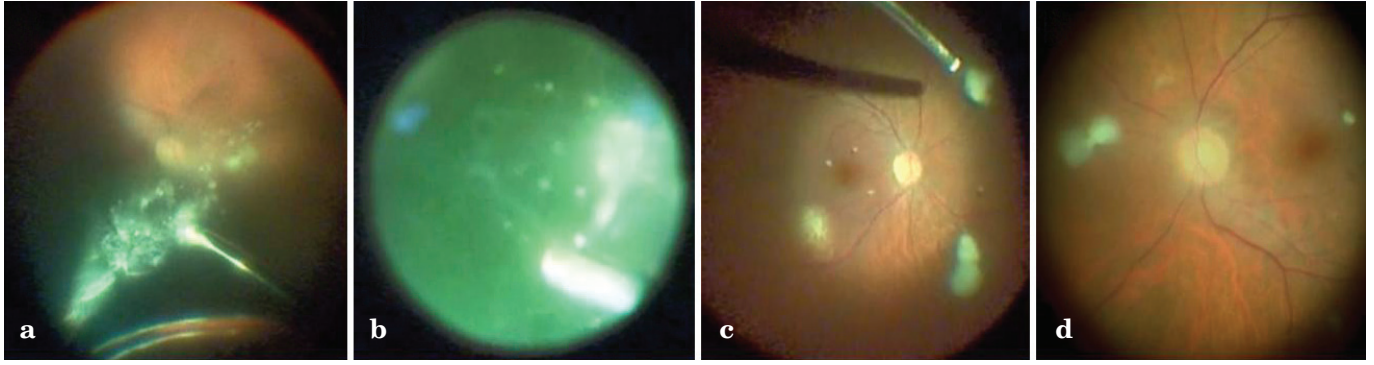
Lezyonların hemen önünde vitreus içerisinde sıralı inci dizilerini andıran vitreus içi opasiteler izlenmekte idi. Retinal damar tutulumu, kılflanma veya retinal nekroz alanına rastlanmadı. Düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 0.5 ve sol gözde 0.3 seviyesinde olup göz içi basınçları normal sınırlarda idi. Yapılan floresein anjiografide, lezyonlar erken dönemde hipofloresan görülmekte (Resim 2a,c) olup geç fazda lezyon kenarlarında hiperfloresans gösteren sızıntı izlenmekteydi (Resim 2b,d).

Yapılan makula optik koherens tomografi (OKT) tetkikinde sol gözde retina yüzeyinden kabarık ve lezyon gerisinde gölgelenme yapan hiperreflektan odaklar mevcuttu (Resim 1e).

Hastanın mevcut klinik bulgularının yanında medikal öyküsünde uzun süre antibiyotik ve steroid kullanımı, kontrolsüz diyabetes mellitus ve böbrek taşı varlığı gibi kandida enfeksiyonuna yatkınlık sağlayacak çok sayıda risk faktörü taşıdığından "Bilateral Endojen Kandida Endoftalmisi" ön tanısı ilk olarak düşünüldü. Mevcut enfeksiyonun kaynağına yönelik olarak problemlerinin bir arada değerlendirilmesinin gerekli olduğu multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç duyuldu. Bu amaçla kardiyoloji, kulak-burun-boğaz, üroloji, enfeksiyon hastalıkları ve endokrinoloji servislerince de değerlendirilen hastanın tam kan sayımı, rutin kan tetkikleri, idrar tahlili ve kan, idrar, boğaz, balgam kültürleri planlandı.

Göz şikayetleri başlangıcı ile eş zamanlı olarak sağ kulakta ani işitme kaybı geliştiğini tarif eden hastanın, KBB kliniğince yapılan muayenesinde sağ kulakta total nörosensöriyal işitme kaybının mevcut olduğu, çekilen magnetik rezonans incelemede her hangi bir patoloji olmadığı tespit edildi. Hastaya ait kardiyolojik hastalık öyküsü olmamasına rağmen eşlik edebilecek fungal endokardit yönünden ekokardiyografi ile değerlendirildi ve enfeksiyon odağının kalp kaynaklı olmadığı gösterildi. Üroloji kliniğince yapılan muayenesinde, üroflowmetri testi sonucunda mesanede rezidü idrar bulunduğu ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına neden olabileceği belirtilerek oral alfa- bloker tablet tedavisi başlandı. Kan tetkiklerinde HbA1c: %8 olarak tespit edilen hastanın yattığı süre içerisinde açlık ve tokluk kan şekeri düzeyi takipleri yapıldı. İnsulin doz ayarlaması Endokrinoloji kliniğince yapılarak hastanın kan şekeri regülasyonu sağlandı.

Enfeksiyon hastalıkları uzmanınca değerlendirilen hastada böbrek taşı mevcudiyeti ve yapılan idrar mikroskopisinde lökosit ve (+++) bakteri varlığının yanı sıra maya hücresi tespit edilmesi idrar yolu enfeksiyonu tanısını doğrularken, aldığı uzun süreli tedaviye rağmen üriner enfeksiyonun sebat etmesi ve başka bir enfeksiyon odağı tespit edilememesi üzerine kaynağın üriner sistem olduğuna karar verildi. Enfeksiyon hastalıkları kliniği ile yapılan ortak değerlendirme sonucu ampirik tedavi olarak IV Flukonazol 2x200 mg, Linezolid 2 mg/ml 300 ml IV solüsyon ve Moksifloksasin 400 mg tablet tedavisine ek olarak topikal saat başı Prednizolon asetat %1 damla, Siklopentolat HCl %1 damla günde 2 kez uygulanmaya başlandı. Hastanın müracaatından 1 gün sonra sol gözünde görme seviyesinin 0.16 seviyesine düşmesi ve klinik bulgularda ilerleme (vitre bulanıklığı ön kamarada fibrin reaksiyonunda artma) saptanması nedeniyle pars plana vitrektomi (PPV) operasyonu planlandı. Başvurusunun 2. gününde komplikasyonsuz pars plana 23 G transkonjonktival sütürsüz vitrektomi ameliyatı uygulandı.

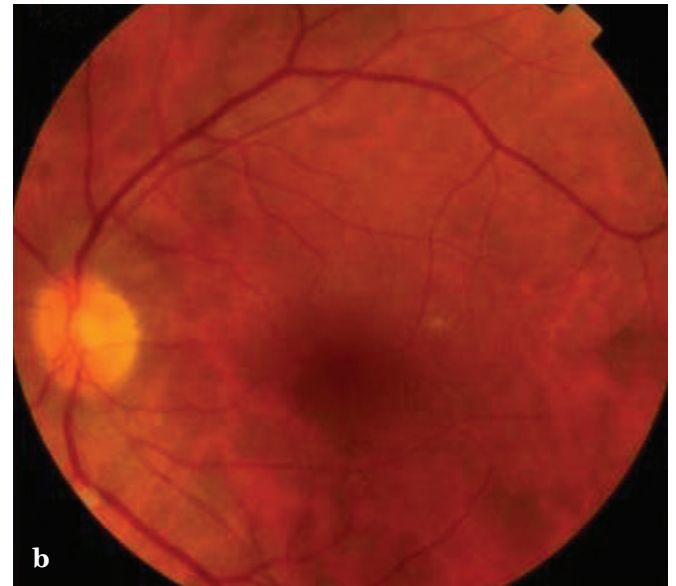
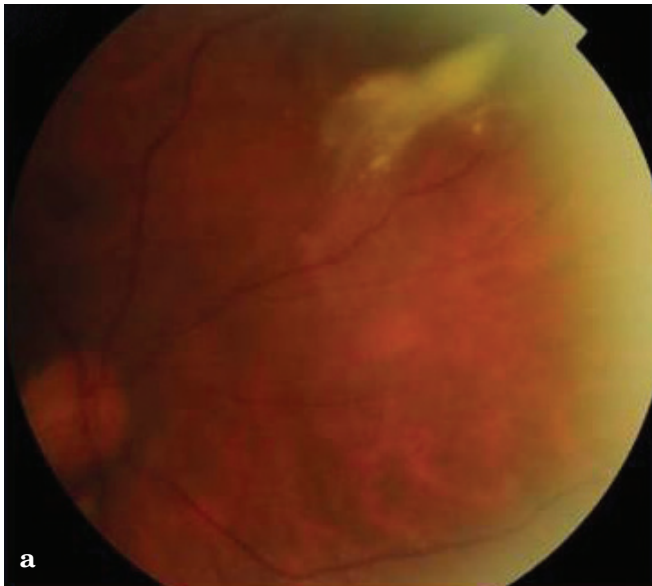


**Resim 3a-d:** PPV esnasında alınan bu görüntülerde; (a,b) kor vitrektomi sırasında inci dizileri izlenmektedir. Vitreus temizlendikten sonra (c,d) retina yüzeyinden kabarık koryoretinit odakları daha net olarak görülmektedir.

Cerrahiye başlangıç aşamasında infüzyon solüsyonlarına herhangi bir antibiyotik ajan katılmadan, mikrokanüllerin takılmasını müteakiben okütom yardımıyla kor vitrektomi yapılarak, aerob, anaerob ve mantar besi yerlerine kültür antibiyogram amaçlı ve direk mikroskopik değerlendirilme için lam üzerine vitreus örnekleri alındı. Kor vitrektomi sırasında inci dizelerini andıran vitre içi opasiteler (Resim 3a,b) ve vitreus temizlendikten sonra retina yüzeyinden kabarık olan koryoretinit odakları (Resim 3c,d) daha net olarak görülmekteydi. Ayrıca retinanın ödemli olduğu ve optik diske yakın alanda daha belirgin olmak üzere retinal venlerde belirgin staz ve yavaş akım dikkat çekiciydi. Yapılan direk mikroskopik inceleme sonuçları ve vitreus kültür sonuçları basil ve kokobasil yapısında bakterilerin olduğu yönündeydi. Hastanın öyküsü ve klinik tablosu endojen bakteriyel endoftalmi düşündürmese de hastaya bakteriyel endoftalmi tanısını da dışlayamayacağımız için kullanmakta olduğu sistemik antibiyotik tedavilerine ek olarak her iki göze intravitreal vankomisin (1 mg/0.1 ml) ve seftazidim (2 mg/0.1 ml) enjeksiyonu yapıldı.

Hastanın 1 haftalık takip süresince vitrektomize sol gözünde postoperatif 1. günden itibaren görme artışı yanı sıra lezyonlarda gerileme ve klinik tabloda düzelme olduğu görüldü. Sağ gözde sistemik tedavi ve intravitreal vankomisin ve seftazidim uygulanmasına rağmen endoftalmi tablosunda ilerleme saptanması (görme seviyesinin 0.2 seviyesine düşmesi, ön kamarada hücre artışı ve yoğun fibrin reaksiyonu, iriste tembellik ve posterior sineşi gelişmesi ayrıca vitritin belirgin şekilde artması üzerine) sonucunda sağ göze de PPV operasyonu uygulandı.

Ameliyat sonunda her iki göze Lipozomal Amfoterisin-B (Amf-B) 5 µg/0.1 ml dozunda intravitreal olarak enjekte edildi. Başvurusunun 2. haftasında alınan kan, idrar ve vitreus kültürlerinde "Kandida albicans" ürediği rapor edildi. Şikayetleri ve lezyonları gerileyen hastanın görme seviyesi her iki gözde tam seviyesine ulaştı. Sistemik flukonazol tedavisi intravenöz olarak 3 hafta devam edildi. Sistemik antibiyotik tedavisi kesildi. Taburcu sonrası tedavisine oral flukonazol 2x100 mg olacak şekilde devam edilerek 10 haftaya tamamlandı.



**Resim 4a-b:** Tedaviden 2 ay sonraki fundus görüntüsünde, (a) sağ gözde üst nazalde (Resim 1 c'deki infiltrasyon odağı) pigmentsiz sarı-beyaz renkte skar dokusu ve (b) sol gözde makula üst temporalinde küçük sarı skar dokusu bırakarak iyileştiği görülmektedir.

Taburcusu sonrası ateş yüksekliği nedeniyle tekrar başvuran hastanın yapılan kontrol muayenelerinde rekürrens tespit edilmemiş olup mesane disfonksiyonunun sebep olduğu rezidü idrara bağlı bakteriyel üriner enfeksiyon tanısı ile mevcut antifungal tedavisine antibiyotik eklenmiştir. Hastanın postoperatif 5 ay sonraki fundus muayenesinde sınırları belirgin koryoretinit odaklarının geride kirli sarı renkte skar bırakarak iyileştiği görüldü (Resim 4a,b).

## KLİNİK BULGULAR VE TANI

Günümüzde lokal fungal enfeksiyon tespit edildiğinde veya özellikle nötropenik hastalarda kan kültüründe mantar üremesi durumunda hemen sistemik antifungal tedavi verilmektedir. Bu sayede kandida endoftalmisinin görülme sıklığının azaldığı düşünülse de kronik hastalığı olanların gelişen tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde daha uzun yaşam sürelerine sahip olması, uzun süreli antibiyotik, steroid veya immunosupresif tedavi protokollerinin artması ve IV ilaç kötüyü kullanımının yaygınlaşması EKE vakalarını daha sık karşımıza çıkaracaktır.

Hastalar genellikle görmede azalma, göz ağrısı, gözde kızarıklık ve fotofobi gibi yakınmalarla başvururlar. Makülanın tutulma durumuna ve vitreus bulanıklığına bağlı olarak görme keskinliği değişkenlik gösterebilir. Şikayet ve bulgular üveit tablosundaki genel bulgulara benzemesi nedeniyle doğru tanı tam bir oküler muayene ve kandida endoftalmisinden şüphelenilerek konabilir.

Göz muayenesinde konjonktival hiperemi, silyer injeksiyon, kemozis, ön kamarada hücre ve flare izlenir. Fundus muayenesinde vitre tutulum yoğunluğuna göre değişik derecelerde vitritis ile beraber retina da sarı renkte, sınırları belirgin, kabarık, yuvarlak pamuk atığına benzer çok sayıda infiltrasyon odağı izlenir. Ayrıca bu lezyonlara yakın vitreus içerisinde görülen inci veya tespih dizileri olarak tanımlanan vitreus içi inflamatuvar opasiteler (fungal apseler) kandida endoftalmisi için tipik bulgulardandır.<sup>4,5</sup>

Klinik tablo yavaş başlangıçlı olup haftalar içerisinde progresyon gösterir. Ağır vakalarda hipopiyon, sklerit, optik sinir tutulumu, perivaskülit veya retinal nekroz görülebilir. Yoğun vitritis; proliferatif vitreoretinopati gelişimi, vitreoretinal traksiyonlar, retinal yırtık ve retina dekolmanlarına yol açabilir. Ağır panoftalmi durumlarında fitizis bulbi gelişebilir ve enükleasyona ihtiyaç duyulabilir. Tedavi ile iyileşme sağlandıktan sonra infiltrasyon odaklarında skar formasyonu gelişir ve ilerleyen evrelerde koroidal neovaskülarizasyonlar görülebilir. Vakaların yaklaşık olarak 2/3 ünde bilateral ve yarısından fazlasında multipl lezyonlar bildirilmektedir.<sup>6</sup>

Kandida enfeksiyonu nedeniyle herhangi bir sistemik antifungal tedavi alan bir hastada ciddi göz enfeksiyonu gelişme ihtimali daha düşük olsa da kandida türlerinin oküler dokuya yüksek eğiliminden dolayı sistemik kandida enfeksiyonunu olan bütün hastaların haftalık dilate fundus muayenesi yapılmalıdır.<sup>7</sup> Patojenin kendisi her zaman göz veya diğer kaynaklardan izole edilemediğinden birçok EFE tanısı öncelikle klinik gözlemlere dayanarak konulabilmektedir.<sup>7,8</sup> Klinik muayene ve şüphe tanıya gidişte en önemli aşamalarıdır. EKE'den şüphe edildiğinde tanıyı doğrulamak için yapılacak testler dışında olası diğer sebepleri de ekarte etmek için gerekli klinik ve laboratuvar inceleme yapılmalıdır. Üveit etiolojisinde yer alan otoimmün hastalıklar, maligniteler, olası viral, bakteriyel, protozoal veya diğer fungal enfeksiyonlardan ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Bakteriyel endoftalmilerle kıyaslandığında fungal endoftalmilerde semptomların daha yavaş geliştiği, klinik bulguların daha yavaş ilerlediği ve görsel prognozun daha iyi olduğu görülmüştür.<sup>5</sup> Bilateral tutulum bakteriyel enfeksiyonlar ile karşılaştırıldığında fungal enfeksiyonlarda daha siktir.<sup>9</sup> Aspergillus endoftalmisinde, makuler tutulum daha sık rastlanılmakta olup belirgin makuler kabarıklık yapan submakuler apselerle seyreden akut fulminan bir tablo görülür.<sup>10</sup> Yoğun vitrit sebebiyle arka segmentin görülemediği olgularda ultrasonografi, tanıyı doğrulamak, eşlik eden retina ve koroid dekolmanı varlığının araştırılması veya uygun cerrahi prosedürü belirlemek için yardımcı yöntemlerdendir.

Binder ve ark.,<sup>11</sup> göz örneklerinden alınan kültürlerde %70 pozitiflik, kan kültürlerinde %33 pozitif sonuçlar rapor etmişlerdir. Vitrektomi yoluyla alınan vitreus kültürlerinin, iğne biyopsisi ile alınanlara göre daha hassas olduğu bildirilmiştir. Ness ve ark.,<sup>12</sup> ise endojen endoftalmi tanısı alan 28 hastanın 31 gözü üzerinde yaptıkları incelemede vitreus kültürlerinde %81, aköz humör kültürlerinde %32 ve kan kültürlerinde %33 pozitif sonuç bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmalar hastaların yarısında üriner enfeksiyonlar başta olmak üzere ek bir sistemik enfeksiyon bulunduğunu ortaya koymuştur.<sup>11</sup> Kandida albicans, EKE'nin en sık sebep olan etkeni olsa da, kandidanın diğer türlerinin özellikle de azol dirençli türlerin tanımlanması veya diğer enfeksiyöz ajanların ayırımında ve uygun tedavinin erken dönemde başlanmasına yardımcı olması nedeniyle PCR analizi EFE'nin tanısında büyük önem taşımaktadır.<sup>13-15</sup>

## TEDAVİ

Gözün korunaklı bir kompartıman olması (kan-göz bariyeri) nedeniyle sistemik antifungal ajanların göze penetrasyonu farklılıklar göstermektedir.

Koroid ve retina, vitreus ile kıyaslandığında oldukça fazla vasküler yapı içermektedir. Bu nedenle, eğer lezyonlar korioretinal tabakada sınırlı ise sistemik antifungaller ile tedavi edilebilir. Fakat vitreus tutulumu mevcut ise antifungallerin bariyerden difüzyonu gerekmektedir. Enfekte dokularda ilaçların terapötik doza ulaşması tedavi başarısı için çok önemlidir.<sup>16</sup> Kandida endoftalmisi için sistemik kullanılan ajanlardan vitreusta yeterli konsantrasyonlara ulaşmaları tercih etmek gerekmektedir. Küçük vaka sunumlarından oluşan mevcut klinik deneyimler, EKE vakalarında tek başına ya da flusitozin ile kombine Amf B veya sadece flukonazol kullanımını desteklemekle<sup>5,6</sup> birlikte bu konuda çeşitli tedavi rejimlerinin güvenliğini ve etkinliğini karşılaştıran kontrollü veya standart bir tedavi protokolü ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Sistemik kandida enfeksiyonu olan vakalarda temel tedavi ajanı İV Amf B olmasına rağmen sistemik yan etkileri (nefrotoksisite, ateş, tromboflebit, hipokalemi...), yüksek fiyatı ve uzun süreli hastanede yatırılması gerekliliğine<sup>5</sup> ek olarak özellikle fungal endoftalmi vakalarında İV kullanımda düşük intravitreal penetrasyonu nedeniyle alternatif yeni antifungal ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur. Endojen endoftalmi koryoretinit olarak başlayıp vitritise doğru ilerlediği için basit koroidit veya hafif şiddetli vitritis (iyi görme keskinliği, yavaş başlangıç, arka kutbun iyi görüntülenebilmesi) varlığında sistemik antifungaller tek başına etkili olabilmektedir.<sup>5,10,16,17</sup> Erken sistemik tedavi alan hastalarda var olan retinal enfeksiyonun vitreusa yayılımı daha düşük oranlarda olmakta ve daha iyi görsel sonuçlara ulaşılmaktadır.<sup>18,19</sup> Ciddi görme kaybının eşlik ettiği makuler tutulumlu ve orta-ağır şiddetli vitritis varlığında, toksisitesi daha az olan sistemik antifungal tedavisine ek olarak PPV ve/veya intravitreal Amf B enjeksiyonu genellikle uygulanan tedavi şekli olmuştur.<sup>5,10,16,17</sup>

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu [Infectious Diseases Society of America (IDSA)] endojen kandida endoftalmisi yönetim rehberinde, İV Amfoterisin B deoksikolat (Amf B-d) ve oral flusitozin ile kombine vitrektomi ve/veya intravitreal Amf B-d ile birlikte, daha az ciddi vakalarda flukonazol kullanımını önermektedir.<sup>20</sup> İntravitreal Amf B uygulamasının tek başına değil, daha az toksik oral antifungal tedavisine adjuvan olarak uygulanması tavsiye edilmektedir.<sup>5,16,21</sup> Sistemik kullanımda arka segmentte Amf B-d'nin düşük konsantrasyonlarına rağmen flukonazol yüksek değerlere ulaşabilmektedir.<sup>6</sup> EKE varlığında, Amf B-d için tavsiye edilen doz aralığı İV 0.5-0.7 mg/kg/gün'dür. IDSA rehberinde, K.glabrata ve K.krusei gibi duyarlılığı daha az olan türlerin neden olduğu invaziv kandidiyaziste 1 mg/kg /gün gibi yüksek dozlarda kullanılabilirliği belirtilmiştir.<sup>20</sup> Sinerjik etkiden dolayı Amf B-d ile kombine olarak oral flusitozin (günde 4 kez 25 mg/kg) kullanılması da önerilmektedir.

Lipozomal Amf B, Amf B-deoksikolatın toksisitesinin azaltılması ve daha yüksek dozların verilmesine olanak sağlanması amacıyla geliştirilmiş lipid formülasyonudur. Lipozomal Amf B'nin, Amf B-d'den daha iyi tolere edilmesi, nefrotoksik etkisinin ve infüzyon ile ilişkili komplikasyonlarının daha az olması yanında geniş antifungal etkinliği nedeniyle invaziv fungal enfeksiyonlarda ilk basamak tedavi haline gelmiştir. İnvaziv kandidiyaziste standart kullanımı 3-5 mg/kg/gün dozdur.<sup>20,22</sup> Ayrıca hayvan modellerinde lipozomal Amf B'nin, Amf B-d'den daha yüksek intraokuler konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir.<sup>23</sup>

Amf B'nin diğer bir kullanım yolu, eşlik eden retina dekolmanı mevcudiyetinde eğer tamponad olarak gaz kullanılacaksa, enjeksiyon yapılamayacağı için Amf B'yi sıvı-hava değişimi öncesi irrigasyon solusyonuna katmak şeklinde olabilir.<sup>5</sup>

Literatürde düşük dozlarda dahi toksik etki olduğu gösterilse de kabul gören doz aralığı 5-10 µg olarak belirlenmiştir.<sup>16</sup> Klinik pratikte 5-10 µg intravitreal Amf B uygulaması iyi tolere edilmektedir.<sup>10,16,22,24</sup> Tavşanlarda yapılan çalışmalarda intravitreal Amf B'nin lipozomal formunun Amf B'nin diğer formlarına göre daha az toksik olduğu ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir.<sup>25</sup> Literatürdeki olgu sunumlarında sistemik antifungallerle beraber uygulanan intravitreal lipozomal Amf B enjeksiyonları ile başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir.<sup>26</sup>

Flukonazol, oral ve sistemik formu bulunan klinik kullanımda fazla deneyim sahibi olunan azol grubu bir antifungaldir. Sistemik kullanımı ile istenilen intravitreal düzeylere ulaşılabilmesi ve Amf B'den daha güvenilir olması nedeniyle birçok EFE vakasında öncelikli tercih edilen ajan olmasını sağlamıştır. Flukonazolun birçok vakada yeterli etkinlik gösterdiği rapor edilse de dirençli kandida türleri olduğunu ve aspergillus enfeksiyonlarında Amf B'den daha az etkili olduğunu unutmamak gerekir.<sup>27</sup> Özellikle endoftalmi ile komplike olmuş dissemine kandidiyazis varlığında ampirik olarak flukonazol kullanılması tavsiye edilmemektedir.<sup>28</sup> Ayrıca tedavi geciktiyse ve bir haftada fazla bir progresyon oluşmuş ise flukonazolun daha az etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>29</sup> İntravitreal kullanımı ile ilgili çalışmalar az olsa da intravitreal olarak etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir.<sup>30,31</sup>

IDSA rehberinde flukonazolun oral veya İVdozu 6-12 mg/kg/gün olarak belirtilmiştir (12 mg/kg yükleme dozu, sonrasında günlük 6-12 mg/kg). Bölünmüş dozlar halinde oral veya İV 200- 400 mg dozunda başlanabilir fakat ciddi sistemik kandidiyaziste 1600 mg/gün gibi yüksek dozlarda da kullanılabilir.<sup>10</sup>

Literatürde tek başına sistemik flukonazol veya flukonazolun vitrektomi ile kombine kullanımı ile başarılı tedavi edilen vakalar bildirilmiştir.<sup>5,17,32</sup>

Özellikle medikal tedavinin yetersiz kalacağı düşünülen olgularda antifungallerle erken ve agresif tedaviyle birlikte uygulanan PPV ile en iyi görsel sonuçların alındığı bilinmektedir.<sup>17</sup> Vitrektomi tamamen benign bir prosedür olmadığından ciddi görme kaybı olan, tedaviye rağmen kliniği ilerleyen, diğer tedavi yöntemlerinin başarısız olacağı durumlarda, vitreus opasitesi nedeniyle fundusun izlenemediği veya fundusun kırmızı reflesinin kaybolduğu olgularla ve eşlik eden retina dekolmanı varlığında önerilmektedir.

EFE vakalarında uygulanan vitrektominin faydaları;

- Tanıyı doğrulamak için gerekli mikrobiyolojik örnekler için yeterli materyal alınmasını sağlar.
- Enfeksiyöz organizmaların bulunduğu vitreusun temizlenerek fungal yükü, toksinleri ve sitokinleri azaltır.
- İlaçların ulaşmadığı fungal apselerin temizlenmesini sağlar.
- Lezyonlar söndükten sonra epiretinal veya siklitik membran gelişimini ve vitreoretinal traksiyonları önler.<sup>9</sup>
- Retina dekolmanlarının önlenmesi ve mevcut ise tedavisini sağlar.
- İntravitreal antifungal uygulanmasında kolaylık sağlar.<sup>16</sup>
- Ayrıca intravitreal uygulanan antifungallerin daha iyi diffüze olmasına sağlar.<sup>9,18</sup>

Persistans ve rekürrens olan vakalarda, tekrarlayan PPV ve intravitreal enjeksiyon kararı uygulanan tedaviye alınan cevaba göre belirlenir. Ama tekrarlayan intravitreal Amf B enjeksiyonu sonrası toksik reaksiyonlar gelişebileceğini unutmamak gerekir.

Vitritise rağmen sistemik rahatsızlığı nedeniyle cerrahi uygulanamayan EFE vakalarında sistemik antifungal ajanlarla birlikte uygulanan lokal lazer tedavisi ile tatminkar sonuçlar alınabildiğini bildiren yayınlar da mevcuttur.<sup>33</sup>

Mevcut antifungallerle gerekli tedavi süresinin uzunluğunu net olarak belirten bir çalışma olmamakla beraber IDSA rehberinde tedavinin en az 4- 6 hafta uygulanması gerektiği belirtilse de, önemli olanın tekrarlayan oftalmolojik muayenelerle iyileşme sağlanana kadar tedavinin sürdürülmesi gerekliliğidir.<sup>20</sup>

## YENİ ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Yeni antifungal ajanlardan vorikonazol, flukonazolun sentetik derivasyonu olan ikinci kuşak azol grubu antifungaldir. İn vitro çalışmalarda aspergillus, kandida ve diğer funguslar üzerinde etkili geniş spektrumlu antifungal olduğu gösterilmiştir.

Vorikonazolun geniş spektrumlu olması ve özellikle kandida ve aspergillus türleri için vitrede terapötik konsantrasyonlara ulaşabilmesi nedeniyle umut vericidir.<sup>16</sup> Kaspofungin, ekinokandinler grubundan kandida ve aspergillus türlerinde hücre duvar sentezini inhibe eden antifungal ajandır. Sadece intravenöz olarak kullanılmaktadır.<sup>34</sup> Flukonazol, vorikonazol ve flusitozin intravitreal yeterli terapötik konsantrasyonlara ulaşabilmektedirler.<sup>16</sup> Son yıllarda EFE vakalarında kullanılan vorikonazol ve kaspofungin tedavilerinin etkili olduğu klinik uygulamalarda kanıtlanmıştır.<sup>24,34,35</sup> Vorikonazol ve/veya kaspofungin ile başarılı şekilde tedavi edildiğine dair yayınlar da bulunsa da yeni antifungaller ile ilgili klinik deneyim azdır.<sup>34</sup> Sistemik vorikonazol kullanımında, göz içinde yüksek konsantrasyonlara ulaştığı böylece diğer antifungallerden çok daha hızlı cevap alındığı tespit edilmiştir.<sup>16</sup> Vorikonazolun intravenöz yolla başlangıç yükleme dozu günde 12 saat arayla 6 mg/kg/doz, idame dozu 3-4 mg/kg/doz şeklindedir. Genel olarak oral yükleme dozu günde 2 kez olmak kaydıyla 400 mg/gün, sonrasında 200 mg/gün olarak tavsiye edilmektedir.<sup>20</sup> Vorikonazolun flukonazole bir üstünlüğü de Aspergillus türlerine ve K. Glabrata ve K. krusei gibi flukonazol dirençli suşlara etkili olmasıdır.<sup>16,35</sup>

Görmeyi tehdit eden makula tutulumlu veya yoğun vitritli olgularda intravitreal amfoterisin B veya vorikonazol uygulamaları ile arka segmente en hızlı şekilde yeterli ilaç seviyesi elde edilmekte ve en kısa sürede yüksek lokal antifungal aktivite sağlanmaktadır. İntravitreal vorikonazol enjeksiyonlarının, 100 µg/0,1 ml dozunda uygulanması ile iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.<sup>34</sup> Amf B'nin intravitreal enjeksiyonu ile ilgili tecrübe daha fazla olup yarılanma ömrünün daha uzun<sup>16</sup> olduğu bilinmesine rağmen hastada böbrek, karaciğer yetmezliği gibi sistemik rahatsızlıkların varlığında vorikonazol daha güvenilir bir seçenek olmaktadır. Flukonazol ile kıyaslandığında vorikonazol kullanımı ile ilgili deneyim daha az fakat intravitreal kullanımın etkinliği ve güvenliği ile ilgili güvenilir veriler mevcuttur.<sup>36,37</sup> Sen ve ark.,<sup>35</sup> klinik ve mikrobiyolojik olarak fungal endoftalmi tanısı almış ve diğer antifungallere direnç saptanan 5 vakayı tek doz veya tekrarlayan intravitreal vorikonazol enjeksiyonları ile tedavi ettiklerini rapor etmişlerdir. Fungal endoftalmilerin oral ve intravitreal vorikonazol ile tedavi edildiğini bildiren raporlar olduğu gibi sadece oral kullanım ile de iyi sonuç alınan vakalar rapor edilmiştir.<sup>38</sup>

Sonuç olarak vorikonazol, oküler mantar enfeksiyonlarının tedavisinde geniş etkinliği ve göz içine iyi penetrasyonu nedeniyle özellikle flukonazol dirençli suşlar olmak üzere mevcut ajanlara alternatif olabilir. Daha ileri klinik çalışmalar bu ilaçların belki de öncelikli tedavi protokolü olarak kabul edilmesini sağlayacaktır.

## PROGNOZ

EFE nadir görülen ve dilate fundus muayenesi yapılmadığında kolaylıkla yanlış tanı alabilecek, ciddi görme kaybına neden olabilecek intraokuler enfeksiyonlardandır. EFE'lerin başlangıçta izole ön iridosikliti andırması nedeniyle vakaların önemli bir kısmında üveit, konjonktivit, kapalı açılı glokom veya sellülit gibi yanlış tanımlar alabilmektedir. Son yıllarda sistemik kandida enfeksiyonu tanısı alan ve predispozan risk faktörü bulunan olgularda sınırlı kandideminin erken profilaktik tedavisinin EFE yaygınlığı belirgin oranda azalttığı ortaya konmuştur.<sup>7</sup> Buna rağmen tedavi altında dahi olsa kandidemi tespit edilen vakalarda kandida türlerinin oküler dokuya yüksek eğilimi olması haftalık fundus muayenesini gerekli kılmaktadır. Kandidemi tespit edildiği zaman göz enfeksiyonundan korunmak için IV amfoterisin B veya oral flukonazol uygulanması tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte genellikle hastaların üçte birinde tek taraflı tutulum olduğundan oral kullanım diğer gözün de tutulmasını engelleyebilir.<sup>9</sup>

EKE olgularında vizyon kaybını önlemek için mücadele ederken altta yatan diğer sağlık problemleri nedeniyle bu vakalarda mortalitenin yüksek olduğunu unutmamak gerekir. Menezes ve ark.,<sup>39</sup> EKE bulunan ve kandidemi tespit edilen 13 hastanın 2 aylık takibinde kötü görsel sonuçlar yanı sıra %77 gibi yüksek mortalite oranı tespit etmişlerdir. Donahue ve ark.,<sup>19</sup> yaptığı bir araştırmada; 72 saat içinde kan kültüründe kandida pozitif olarak tespit edilen 118 hastanın 11'inde (%9) vitre tutulumunun olmadığı fungal korioretinit saptanmıştır. Bütün hastalara IV Amf B verilmiş ve hiçbirisinde endoftalmi gelişmemiştir. Fakat 11 hastanın sadece 4'ü 2 haftadan uzun yaşayabilmiştir.

Genel olarak, hastaların çoğu iyi bir vizyonu yeniden kazanamamaktadır.<sup>11</sup> Prognoz ve sonuç görme keskinliği organizmanın virulansına, okuler tutulumunun yerine, yaygınlığına, vitritin yoğunluğuna ayrıca tedavinin zamanlaması ve şekline bağlıdır. Maküla korunmuşsa ve preretinal membranlar etkin şekilde uzaklaştırılırsa görme keskinliği son derece iyi olmaktadır.<sup>10</sup> Vitritin yoğunluğuna ve tedavi metotlarına bağlı olarak görsel sonuçlar değişmektedir. Şikayetlerin başlangıcı ile tedavi başlangıcı arasında geçen zaman ne kadar kısa ise görsel sonuçlar da o kadar iyi olmaktadır.<sup>9,21,40</sup>

Hastaların, makuler veya vitreal tutulumunu erken dönemde yakalayabilmek ve gerekli tedavi protokolünü en kısa zamanda başlatarak sonrasında tedaviye yanıtı değerlendirmek ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakın takip gerekmektedir. Ayrıca PPV uygulanarak tedavi edilen EKE olgularında retina oldukça kırılğan hale geldiğinden retinal yırtık ve dekolman oluşumu riskinin fazla olduğu unutulmamalıdır.<sup>41</sup>

## SONUÇ

Sunduğumuz vakada, klinik muayene sonucu EKE ön tanısıyla ampirik tedavi olarak, vitreusa geçişinin daha iyi olması ayrıca toksisitesinin ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle flukonazolu tercih ettik. Sol göze erken dönemde sistemik tedavi altında iken vitrektomi uygulanarak iyi bir klinik gelişme edilmesi ve sadece sistemik tedavi ile takip edilen sağ gözde ise kinik tablonun ilerlemesi, vitre tutulumunun yoğun olduğu EKE olgularında (bakteriyel endoftalimde olduğu gibi) erken dönemde vitreoretinal cerrahinin enfeksiyöz ve inflamatuvar yangıyı azaltarak iyi görsel sonuçlar sağlaması, medikal tedavi yanında cerrahinin önemini ortaya koymaktadır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Schiedler V, Scott IU, Flynn Jr HW, et al. Culture-proven endogenous endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol* 2004;137:725-31.
2. Chang T.S, Chen w.C, Chen H.S, et al. Endogenous candida endophthalmitis after two consecutive procedures of suction dilatation and curettage , *Chang Gung Medical Journal* 2002;25:778-82.
3. Šikić J, Vukojević N, Katusić D, et al., Bilateral Endogenous Candida Endophthalmitis after Induced Abortion, *Croatia Croat Medical Journal* 2001;42:676-8.
4. Samiy N, D'Amico DJ. Endogenous fungal endophthalmitis. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36:147-62.
5. Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE, et al. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:185-94.
6. Khan FA, Slain D, Khakoo RA. Candida endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy* 2007;27:1711-21.
7. Holland G. Endogenous fungal infection of the retina and choroid. In: Ryan SJ, ed. *Retina*, 4th ed. St. Louis: Mosby 2005:1683-98.
8. Scherer WJ, Lee K, Implications of early systemic therapy on the incidence of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 1997;104:1593.
9. Najmi NG, Song HF, Ober RR., Presumed Candida endogenous fungal endophthalmitis: A case report and literature review, *Optometry* 2007;78:454-9.
10. Smiddy WE, Treatment outcomes of endogenous fungal endophthalmitis, *Current Opinion in Ophthalmology* 1998;9:66-70.
11. Binder MI, Chua J, Kaiser PK, et al. Endogenous endophthalmitis. An 18-year review of culture-positive cases at a tertiary center. *Medicine* 2003;82:97-105.
12. Ness T., Pelz K., Hansen LL. Endogenous endophthalmitis: microorganisms, disposition and prognosis. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2007;85:852-6.
13. Hidalgo JA., Alangaden GJ., Elliott D. et al. Fungal endophthalmitis diagnosis by detection of candida albicans dna in intraocular fluid by use of a species-specific polymerase chain reaction assay, *The Journal of Infectious Diseases* 2000;181:1198-201.
14. Ogawa M, Sugita S, Watanabe K, et al., Novel diagnosis of fungal endophthalmitis by broad-range real-time PCR detection of fungal 28S ribosomal DNA. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1877-83.



15. Anand A, Madhavan H, Neelam V, et al. Use of polymerase chain reaction in the diagnosis of fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001;108:326-30.
16. Riddell J, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2011;52:648-53.
17. Akler ME, Vellend H, McNeely DM, et al. Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis* 1995;20:657-64.
18. Barza M, Treatment Options for Candidal Endophthalmitis (Editorial response): *Clin Infect Dis* 1998;27:1134-6.
19. Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 1994;101:1302-9
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
21. Brod RD, Flynn HW Jr, Clarkson JG, et al. Endogenous Candida endophthalmitis: management without intravenous amphotericin B. *Ophthalmology* 1990;97:666-72.
22. Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ, Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections, *Drugs* 2009;69:361-92.
23. Goldblum D, Rohrer K, Frueh BE, et al. Ocular distribution of intravenously administered lipid formulations of amphotericin B in a rabbit model. *Antimicrob. Agents Chemother* 2002;46:3719-23.
24. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 2004;122:42-7.
25. Tremblay C, Barza M, Szoka F, et al. Reduced toxicity of liposome-associated amphotericin B injected intravitreally in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:711-8.
26. Koç A, Onal S, Yenice O, et al. Pars Plana Vitrectomy and Intravitreal Liposomal Amphotericin B in the Treatment of Candida Endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;9:1-3.
27. Osthoff M, Hilge R, Schulze-Döbold C et al., Endogenous Endophthalmitis with Azole-resistant Candida albicans-Case Report and Review of the Literature, *Infection* 2006;34:285-8.
28. Nomura J, Ruskin J, Failure of therapy with fluconazole for candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis* 1993;17:888-9.
29. Perfect JR. Fluconazole therapy for experimental cryptococcosis and candidiasis in the rabbit. *Rev Infect Dis* 1990;12:299-301.
30. Schulman JA, Peyman G, Fiscella R, et al. Toxicity of intravitreal injection of fluconazole in the rabbit. *Can J Ophthalmol* 1987;22:304-6.
31. Su CY, Lin CP, Wang HZ, et al. Intraocular use of fluconazole in the management of ocular fungal infection. *Kaohsiung J Med Sci* 1999;15:218-25.
32. Vose M, Beatty S, Charles SJ. Candida endophthalmitis: an unusual complication of prolonged intravenous Access, *Postgrad Med J* 2001;77:119-20.
33. Dinç U. A, Tatlıpınar S, Yenerel M, ve ark. Fungal endoftalmi saptanan bir olgunun tedavisi ve klinik seyri, *T Oft Derg* 2009;39:52-55.
34. Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF, et al. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol* 2005;139:135-40.
35. Sen P, Gopal L, Sen PR. Intravitreal voriconazole for drug-resistant fungal endophthalmitis: case series, *Retina* 2006;26:935-9.
36. Shen YC, Wang MY, Wang CY, et al. Clearance of intravitreal voriconazole, *investigative Ophthalmology&Visual Science* 2007;48:2238-41.
37. Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, et al. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. *Br J Ophthalmol* 2008;92:871-8.
38. Biju R, Sushil D, Georgy NK, Successful management of presumed Candida endogenous endophthalmitis with oral voriconazole., *Indian J Ophthalmol* 2009;57:306-8.
39. Menezes AV, Sigesmund DA, Demajo WA, et al. Mortality of hospitalized patients with Candida endophthalmitis. *Arch Intern Med* 1994;154:2093-7.
40. Schrader W. Endogenous Candida endophthalmitis. Early diagnosis and early vitrectomy improve the prognosis. *Fortschritte der ophthalmologie* 1990;87:331-5.
41. Şengün A., Gürelik G.G., Akbatur H.H. ve ark. Candida endoftalmisi nedeniyle uygulanan pars plana vitrektomilerden sonra retinal yırtık gelişimi. *Ret-Vit* 2000;8:279-84.