

Postoperatif Endoftalmi:Tedavi

Aysu Karatay ARSAN¹, Seyhan B. ÖZKAN¹, Sunay DUMAN²

ÖZET

Erken tanı ve tedavinin esas olduğu postoperatif endoftalmi tedavisinin temeli, intraoküler antibiyotik ve vitrektomidir. Gram-pozitif etkinlik için vankomisin en etkili ilaçtır. Gram-negatif enfeksiyonlar için, aminoglikozid veya diğer bir gram negatif etkinliği olan antibiyotik (seftazidim) uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobial ajanlar, endoftalmi, intravitreal enjeksiyon, oküler farmakokinetik, vitrektomi

SUMMARY

POSTOPERATIVE ENDOPTHALMITIS: THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

The most important aspect of the treatment of postoperative endophthalmitis is the early diagnosis and prompt treatment. Intraocular antibiotic and vitrectomy are the mainstay of the treatment. Vancomycin is an appropriate single agent for gram-positive coverage. In the absence of laboratory support, an aminoglycoside or another gram-negative antibiotic (possibly ceftazidime) should be administered. *Ret-vit 1995; 3:215-9*

Key Words:Antimicrobial agents, endophthalmitis, intravitreal injections, ocular pharmacokinetics, vitrectomy

Postoperatif endoftalmide, glob bütünlüğü ve retina fonksiyonlarının korunması için, erken tanı ve tedavi şarttır. Tedavi mutlaka çabuk ve agresif olmalıdır. Tedavide başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden biri, enfeksiyon başlangıcı ve tedaviye başlama arasındaki süredir.

Tedaviye klasik olarak, kültür sonuçları beklenmeden başlanır. Virülan mikroorganizmalar ile enfeksiyondan birkaç saat sonra geri dönülemez hasar oluşabilir. Tedavide birden fazla faktör göz önüne alınmalıdır. İlaç, mikroorganizma, konakçı parametreleri ve bunların arasındaki bağlantılar tedavinin esasını oluşturur.¹ İlaçla hasta arasındaki ilişkiyi yan-

sıtan farmakokinetik, enfeksiyon şartlarında değişebilecek, bakteriye göre de ilacın farmakodinamiği farklı olacaktır. Ayrıca, diabetli bir hastada gram (-) lerin etken olduğu endoftalmi insidansının rölatif olarak fazla olması gibi, konakçıya ait bazı özellikler de tedavide önem kazanacaktır.²

Postoperatif endoftalmide sıklıkla izole edilen etken, koagülaz negatif staphylococlar olmasına rağmen, ampirik tedavi patojenite potansiyeli gösteren tüm mikroorganizmaları içerecek şekilde geniş spektrumlu antimikrobial tedaviyi kapsamalıdır.

İntraoküler antibiyotik enjeksiyonu ve vitrektomiden önce, sadece sistemik, subkonjonktival ve topikal antibiyotiklerden oluşan tedavi ile hastaların %70-96 sında görme el hareketleri veya daha düşük seviyede kalıyor, bir kısmı ise gözlerini kaybediyordu.³ Sistemik olarak kullandıkları zaman çoğu antibiyotiğin özellikle vitreusa olmak üzere oküler penetrasyonu azdır. Bu antibiyotiklerin vitre-

Geliş: 20.1.1995

Kabul:6.7.1995

Yazışma:Aysu Arsan, 2.Basın sitesi D2/1-Ankara

*3.6.1995 tarihinde TOD Ankara Şubesi bilimsel toplantısında panel olarak sunulmuştur

1 Uz Dr SBAnkara Hast. Göz Kliniği, Başasistan

2 Uz Dr SBAnkara Hast. Göz Kliniği, Şef

usa difüze olmadan önce kan-oküler bariyerlerini geçmeleri gerekmektedir. En önemli bariyer, kan-retina bariyeridir, koroid-retina kompleksindeki antibiyotik konsantrasyonunun vitreustakinden 1000 kat fazla olduğu bildirilmektedir. Enfeksiyon varlığındaki, kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı vitreusdaki antibiyotik konsantrasyonu artmakta ise de, minimal bakterisidal konsantrasyon (MBC) düzeylerine ulaşabildiği şüphelidir. Sistemik uygulamadan sonra, intraoküler ilaç seviyeleri, serum ilaç konsantrasyon zamanı profili, proteine bağlanma, lipid çözünebilirliği, moleküler ağırlık gibi faktörlere bağlı dinamik bir işlemdir.⁴ Bu nedenlerle akut postoperatif endoftalmi tedavisinin temeli, intravitreal antibiyotik ve vitrektomidir.

Özellikle ampirik olarak uygulanacak intravitreal antibiyotiğin;

- Geniş antibakteriyel spektrum
- Bakterisidal seviyeye ulaşabilme
- Yarı ömrünün uzun olması

-Toksitesinin olmaması gibi özellikleri olmalıdır.

Bu özellikleri taşıyan vankomisin intravitreal kullanımı (1 mg/0.1 ml) için geniş bir fikir birliği vardır. Özellikle metisillin'e dirençli staphylococcus olgularının postoperatif endoftalmi etkenlerinin %35-40 ını oluşturması, vankomisini en önemli silahlardan biri haline getirmiştir.^{5,6} Ancak vankomisin gram (+) etkinliği çok iyi olan bir glikopeptit grubu antibiyotiktir. Gram (-) mikroorganizmalar için etkinliği hemen hemen hiç yoktur. Ampirik tedavide, %20 oranlarında izlenebilen gram (-) enfeksiyonlar için ise amikasin önerilmektedir. Aminoglikozidler içinde amikasinin seçilme nedeni, daha az toksik olması ve özellikle gentamisine göre daha az direnç oluşturmasıdır. Ancak son yıllarda gerek intravitreal gerekse perioküler uygulamadan sonra, aminoglikozid toksitesinin izlenmesi ile bir tartışma gündeme gelmiştir. Yaymalar veya limulus gibi hızlı diagnostik testlere güvenilir, gram (-) organizma tespit edilince intravitreal aminoglikozid yapılması veya doğrudan amikasin yerine, antipsödomonal aktivitesi çok iyi, üçüncü jenerasyon bir sefalosporin olan seftazidimin kullanılması halen tartışmalıdır.

Intravitreal amikasin (400mg/0.1ml) ve seft-

tazidimi (2.25mg/0.1ml) karşılaştırdığımızda;

-Amikasin'in teorik avantajları;

*Konsantrasyona bağlı öldürme etkisi

*Aminoglikozidler, β laktamlara oranla bakteri yoğun ise antibakteriyel etkinliğin azalması şeklindeki etkileşimlere daha az duyarlı olması

*Enterococ gibi organizmalara karşı vankomisin ile sinerjik olması

-Amikasin'in toksisite ihtimali; Yaklaşık %0.3 oranında bildirilen aminoglikozid toksitesisi makulada infark şeklinde oluşmaktadır. Bunlar jeografik makula perfüzyon defektleri şeklinde izlenmektedir.^{7,9}

-In vitro direnç oluşumunda farklı değerler

-Amikasin için geniş deneysel ve klinik deneyim söz konusu

-Seftazidim, hipoksik ve asidik ortamda daha aktif

-In vitro etkinlikleri aynı

Intravitreal antibiyotik, tedavinin temelini oluşturduğuna göre, intravitreal uygulamada bazı özelliklere dikkat edilmelidir;

1- Uygun konsantrasyon ve hacimde hazırlanmalı; Özellikle enjektörlere bağlı dilüsyon hatalarını önlemek için tek basamaklı dilüsyon önerilmektedir.¹²

2- İlaçlar ayrı enjektörlere hazırlanmalıdır; örneğin, vankomisin ve seftazidim aynı enjektörle hazırlanırsa, seftazidimdeki sodyum karbonat nedeni ile pH alkali olup, vankomisin presipite olacaktır.¹³

3- Enjeksiyon anterior-mid vitreusa uygulanır.

4- Enjeksiyon çok yavaş yapılmalı, asla hızlı yapılmamalıdır. Aksi takdirde ödemli ve enflame retinada yırtık oluşturulabilir. Vitrektomiden sonra vitreusun yastıkcık etkisi de ortadan kalktığı için buna daha çok dikkat edilmelidir.

5- 22-23 G iğne kullanılmalıdır; ince bir iğnenin hızlı akım etkisiyle oluşturabileceği retina hasarından korunmak esastır.

6- İğnenin açısı öne doğru olmalıdır

7- Baş hafif rotasyonda olmalıdır; antibiyotiğin özgül ağırlığı 1.0 dan fazla ise, yer çekimi etkisi ile makulada lokal konsantrasyon artışı oluşturabilmektedir.¹⁴

Aminoglikozidler ve vankomisin "ön yolla" elimine olan ilaçlardır. Bu nedenle bu ilaçların vitreus yarı ömürleri uzundur. Enflamasyon olmayan gözde 20-30 sa. kadardır. Ancak enflamasyonda bu ilaçların yarı ömürleri azalır. Buna karşılık, β laktamlarında içinde olduğu ilaç grubu, retinadan aktif transport mekanizması ile elimine edilen ilaçlardır. Vitreus yarı ömürleri daha kısa olmakla birlikte, enflame gözde transport pompasının bozulması nedeni ile yarı ömrü artmaktadır.⁴

İntravitreal tekrarlayan enjeksiyondan sonra biriken (kümülatif) toksisite oluşabileceği için, eğer olguda düzelme olmaz ise, intravitreal enjeksiyonun 48-96 saat sonra tekrarlanabileceği bildirilmiştir.¹³ Son zamanlarda, vitreusta, belirli bir ilaç konsantrasyonunu sağlayıp, birden fazla intravitreal enjeksiyondan kaçınmak için liposomlarla kombine antibiyotikler araştırılmaktadır.¹⁶

Postoperatif endoftalmide, intraoküler antibiyotiklerin vitrektomi ile kombine edilmesinin bir çok teorik avantajları vardır. Öncelikle vitrektomi en iyi diagnostik yöntemdir. Mikroorganizma ve toksin, enzim gibi ürünleri azaltarak, kültür ortamını ortadan kaldırır. İlaçların dolaşımını artırır ve kan retina bariyerinin permeabilitesini artırarak daha fazla ilaç absorpsiyonuna neden olur. Eksuda, nekrotik debris gibi vitreus opasitelerini uzaklaştırır, fundusun daha iyi görüntülenmesini sağlar. Ayrıca, traksiyon dekolmanı, epiretinal membran, fisisiz gibi geç dönem komplikasyonlarını da azaltmaktadır. Vitrektomi, bazı klinik ve deneysel çalışmalarda oldukça avantajlı görülmektedir.¹⁷⁻²⁰ Fakat bazı çalışmalarda özellikle ciddi klinik olgularda uygulanması nedeni ile yararlılığının sınırlı olduğu belirtilmiştir.^{21,22} Vitrektomi genellikle, ciddi görme kaybı olan, ilk tedaviye rağmen ilerleyen, vitreus opasifikasyonu nedeni ile fundusun izlenemediği veya ekografi ile vitreus tutulumu olan durumlarda ve virulan organizmalar ile fungusların etken olduğu olgularda tercih edilmektedir. Bazı görüşler ise, fundus refleksi olan olgularda da ilk girişim olarak sınırlı bir vitrektomi ve antibiyotik enjeksiyonudur. Katarakt cerrahisinden sonra, sadece intravitreal antibiyotik uygulanan olgularla, erken dönemde vitrektomi planlanan hastalar karşılaştırıldığında, her iki grupta iyi görme neticeleri alınmıştır.²⁰

Vitreusun yoğun derecede enflame olduğu endoftalmide, arka hyaloid genellikle dekolman değildir. Ödemli ve nekrotik retina özenle korunmalıdır. Endoftalmide, vitrektomiden sonra %21 oranında regmatojen retina dekolmanı bildirilmiştir.²³ Vitrektomi, opak kornea, bulanık ön kamaralı, çok şiddetli olgularda güvenli yapılamaz. Şiddetli endoftalmide vitrektomi ile proteinler açığa çıkıp rezidüel bakteri proliferasyonu meydana gelebileceği için mutlaka antibiyotiklerde kullanılmalıdır. Ayrıca, perfloropropan gibi intraoküler gaz uygulanması ile kültür ortamı ve abse oluşumunun elimine edileceği, bu olgularda sıklıkla birlikte olan veya daha sonra gelişebilen dekolman oluşmasını geciktireceği belirtilmektedir.²⁴

Endoftalmi tedavisinde tartışılan konulardan bir diğeri de steroidlerdir.²⁵ Enflamasyon hem canlı, hemde ölü mikroorganizma tarafından oluşturulabilir. Tek başına antibiyotik, toksin salınımı ile enflamasyonu artırır. Topikal, perioküler ve sistemik uygulama için genel bir görüş birliği bulunsa da intravitreal steroid uygulaması yoğunluk kazanmamıştır. Endoftalmide, primer bakteri toksisitesinin yanında konakçının enflamatuar cevabı da görme kaybında rol oynamaktadır. Steroid ile klinik ve histolojik daha az fonksiyon kaybı bildirilmiştir.²⁶ Diğer yanda, steroidler enfeksiyon progresyonunu maskeleyebilirler ve vankomisin gibi bazı ilaçların etkinliklerini değiştirebilirler.²⁷

Endoftalmi olgularında başlangıç yaklaşım şu şekilde özetlenebilir;

- İntraoküler örnek almak (vitrektomi veya aspirasyon)
- İntraoküler antibiyotik
- Vitrektomi (+-)
- İntraoküler steroid (+-)
- Perioküler antibiyotik ve steroid
- Topikal antibiyotik, steroid, sikloplejik
- Sistemik antibiyotik, steroid

Penetrasyonlarının kısıtlı olması, yan etkileri, pahalı olmaları, belirgin penetrasyonu 48 saat sonra oluşturabilmeleri gibi nedenlerle sistemik antibiyotik kullanmaksızın tedavide başarılı olunduğu bildirilmiştir. Ancak sistemik uygulama, enfeksiyöz sklerit, skleral abse, orbital selülit, korneal "ring" abse, ateş

varlığı gibi durumlarda mutlaka verilmelidir.^{28,29} Bilinen klasik antibiyotiklerin okuler penetrasyonu zayıf olduğu için yeni bileşikler arayışı devam etmektedir. Normal ve enfekte gözlerde, çeşitli antibiyotiklerin aköze ve özellikle vitreusa geçişleri araştırılmaktadır. Bu ajanlar arasında, imipenem, fosfomisin, piperasilin, seftriakson, seftazidim, sefepim ve kuinolon türevleri bulunmaktadır.^{4,30-34} Siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin, sparfloksasin gibi ilaçların yer aldığı kuinolonların göze penetrasyonlarının iyi olduğu belirtilmişse de, özellikle *locus* ve psödomonaların direnç oluşturabilecekleri için, endoftalimde tek başlarına kullanılmamaları gerektiği vurgulanmaktadır.³⁴⁻³⁷ Sistemik kullanımda dikkat edilmesi gereken diğer bir özellik de kuşkusuz ilaçların yan etkileridir. Örneğin, intravitreal uygulamada çok iyi bir kombinasyon olan vankomisin ve amikasin için aynı durum sistemik yaklaşımda farklıdır. Öncelikle vankomisin göze penetrasyonu çok kısıtlıdır ve birlikte uygulandığında nefrotoksik ve ototoksik yan etkileri artmaktadır.^{6,38}

Bizim de kliniğimizde gözlemediğimiz, özellikle akut olgularda intravitreal vankomisin ve amikasin kombinasyonunun etkinliği. Sistemik olarak ise, yüksek serum seviyesi ve yarı ömrünün uzun olması nedeni ile olguların çoğunda sefazolin, diğer bir kısmında ise seftriakson ve seftazidim kombinasyonu ile amikasin tercih ettik.^{6,31,39,40} Kliniği oldukça iyi olan bir kaç olguda ise, sistemik siprofloksasini daha çok profilaktik amaçlı planladık.⁴¹

Hızlı ilerleme gösteren ve erken dönemde ortaya çıkan olgularda, özellikle vankomisin seviyesini etkileyebileceği için intravitreal steroidden kaçınılmaktayız. Bu konuda daha ileri çalışmalara gerek duyulduğu kanısındayız. Intravitreal steroidi daha kontrollü olgularda uyguladık, ancak bu olgularda da etken genellikle koagülaz (-) stapylococları ve tedaviye iyi yanıt belki steroid enjeksiyonu yapılmadan da alınacaktı. Bu şekilde 25 olgulu bir gruptan, 17 sinde değişik derecelerde fonksiyonel görmeyi korumayı başardık.

Postoperatif endoftalmi olgularında takipte yaklaşım özetle;

- Kültür ve/veya klinik gidiş ile endike ise topikal veya sistemik antibiyotik değiştirilmesi

- Başlangıçta başlanmamış ise, klinik değerlendirme ile, sistemik antibiyotik ve steroid verilmesi

- Kliniği kötüye giderse, intraoküler kültür ve intraoküler antibiyotik uygulamasının tekrarlanması

- Başlangıç planlanmadı ise vitrektomi planlanması şeklinde olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hanberger H: Pharmacodynamic effects of antibiotics. Studies on bacterial morphology, initial killing, postantibiotic effect and effective regrowth time. *Scand J Infect Dis.* 1992; Supp 81: 7-57
2. Phillips WB, Tasman WS: Postoperative endophthalmitis in association with diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1994; 101: 508-18
3. Rowsey JJ, Newson DL, Sexton DJ, Harms WK, Endophthalmitis: Current approaches. *Ophthalmology.* 1982; 89: 1055-66
4. Barza M: Antibacterial agents in the treatment of ocular infections. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 533-51
5. Pflugfelder SC, Hernandez E, Fliester SJ, Alvarez J, Pflugfelder ME, Forster RK: Intravitreal vancomycin. Retinal toxicity, clearance, interaction with gentamicin. *Arch Ophthalmol* 1987; 831-7
6. Doft B, Barza M: Endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1061
7. Campochiara PA, Lim JL: The aminoglycoside toxicity study group: Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 48-53
8. Donahue SP, Kowalski RP, Eller AW, De Vara JM, Jemart BH: Empiric treatment of endophthalmitis. Are aminoglycosides necessary? *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 45-7
9. Verma L, Arora R, Sachdau MS: Macular infarction after intravitreal injection of amikacin. *Can J Ophthalmol* 1993; 28: 241-3
10. Doft Bh, Barza M: Ceftazidime or Amikacin: Choice of intravitreal antimicrobials in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 17-8
11. Aaberg TM, Flynn HW, Murray TG: Intraocular ceftazidime as an alternative to the aminoglycosides in the treatment of endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 18-9
12. Narvaez J, Wessels IF, Mattheis JK, Beierle F: Intravitreal antibiotics: Accuracy of dilution by pharmacists, ophthalmologists and ophthalmic assistants, using three protocols. *Ophthalmic Surg* 1992; 23: 265-8
13. Fiscella RG: Physical Incompatibility of vancomycin and ceftazidime for intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 730

14. Lim JL, Anderson GT, Hutchinson A, Buggage RR, Grossniklaus HE: The role of gravity in gentamicin-induced toxic effects in a rabbit model. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1363-7
15. Oum BS, D'Amica DJ, Kwak HW, Wong KW: Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside: examination of the retinal toxicity of repetitive injections after vitreous and lens surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 30: 56-61
16. Zeng S, Hu C, Wei H, Lu Y, Zhang Y, Yang J: Intravitreal pharmacokinetics of liposome-encapsulated amikacin in a rabbit model. *Ophthalmology*. 1993; 100: 1640-4
17. Peyman GA, Vastine DW, Raichand M: Postoperative endophthalmitis: Experimental aspects and their clinical application. *Ophthalmology*. 1978; 85: 374-85
18. Verbraeken H, Geeroms B, Karemera A: Treatment of endophthalmitis by pars plana vitrectomy. *Ophthalmologica*. 1988; 197: 19-25
19. Gadkaari SS, Kamder PA, Jehangir RP, Shah NA, Adrianwala SD: Results of pars plana vitrectomy in 24 cases of endophthalmitis. *J Postgraduate Med* 1991; 37: 152-6
20. Doft BH, Kelsey SF, Wisniewski S, Metz DJ, Lobes L, Rinkoff J et al: Treatment of endophthalmitis after cataract extraction. *Retina* 1994; 14: 297-304
21. Driebe WT, Mandelbaum S, Forster RK, Schwartz LK, Culbertson WW: Pseudophakic endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1986; 93: 442-8
22. Diamond JG: Intraocular management of endophthalmitis. A systemic approach. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 96-9
23. Nelson PT, Marcus DA, Bovine JA: Retinal detachment following endophthalmitis. *Ophthalmology* 1985; 92: 1112-7
24. Mansour AM, Ferguson E, Lucia H, Rajashekhar M, Li H, Margo T: Vitreous replacement by gas as a therapeutic modality in bacterial endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229: 468-72
25. Schulman JA, Peyman GA: Intravitreal corticosteroids as an adjunct in the treatment of bacterial and fungal endophthalmitis. A review. *Retina* 1992; 12: 336-40
26. Maxmell DP, Brent BD, Diamond JG, Wu L: Effect of intravitreal dexamethasone on ocular histopathology in a rabbit model of endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1991; 98: 1370-5
27. Smith MA, Sorenson JA, Smith C, Miller M, Borenstein M: Effects of intravitreal dexamethasone on concentration of intravitreal vancomycin in experimental methicillin-resistant staphylococcus epidermidis endophthalmitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1298-302
28. Pavan PR, Brinser JH: Exogenous bacterial endophthalmitis treated without systemic antibiotics. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 121-6
29. Pavan PR, Oteiza EE, Hughes BA, Avni A, Doft BH: Exogenous endophthalmitis initially treated without systemic antibiotic. *Ophthalmology* 1994; 101: 1289-97
30. Axelrod JL, Newton JC, Klein RM, Bergen RL, Sheikh MZ: Penetration of imipenem into human aqueous and vitreous humor. *Am j Ophthalmol*. 1987; 104: 649-53
31. Flynn HW, Pulido JS, Pflugfelder SC, Davis JL, Culbertson WW, Roussel TJ et al: Endophthalmitis therapy: Changing antibiotic sensitivity patterns and current therapeutic recommendations. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 175-6
32. Adenis JP: Endophthalmitis: New trends. *Chibret Int J Ophthalmol* 1991; 8: 67-70
33. Walstad RA, Blika S: Penetration of ceftazidime into the normal rabbit and human eye. *Scand j Infect Dis, Supp*. 1985; 44: 63-7
34. Serdaevic ON: Role of the fluoroquinolones in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 163-78
35. Cochereau-Massin I, Baucuhet J, Faurisson F, Vallois JM, Lacombe P, Pocardalo JJ: Ocular kinetics of pefloxacin after intramuscular administration in albino and pigmented rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 11-5
36. Cochereau Massin I, Bauchet J, Merrakchi-Benjaafar S, Salah-Mgnir A, Faurisson F, Vallois JM et al: Efficacy and ocular penetration of sparfloxacin in experimental streptococcal endophthalmitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 633-6
37. Kowalski RP, Karenchak LM, Eller AW: The role of ciprofloxacin in endophthalmitis therapy. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 695-9
38. Wold JS, Turnipseed SA: Toxicology of vancomycin in laboratory animals. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 5224-9
39. Axelrod JL, Klein RM, Bergen RL, Sheikh MZ: Human vitreous levels of selected antistaphylococcal antibiotics. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 570-5
40. Alfaro DV, Runyon T, Kirkman E, Tran VT, Liggott PE: Intravenous cefazolin in penetrating eye injuries. Treatment of experimental posttraumatic endophthalmitis. *Retina* 1993; 13:331-4
41. Lesk Mr, Ammann H, Marcil G, Vinet B, Lamer L, Sebag M: The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous and subretinal fluid in humans. *Am J Ophthalmol*. 1993; 115: 623-8