

Bakteriyel Konjonktivit Tedavisinde Antibiyotik Tercihi ne Olmalı?

What Should be the Antibiotic Preference in the Treatment of Bacterial Conjunctivitis?

İlker Eser, Alper Akçalı*, Arzu Taşkiran Çömez, Barış Kömür, Nilgün Özbey*, Müşerref Tatman Otkun*

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Özet

Amaç: Bakteriyel konjonktivit etkenlerini ve bu etkenlerin invitro antibiyotik duyarlılıklarını araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2008 ile Mart 2010 tarihleri arasında polikliniğimize yanma hissi, kızamıklık ve akıntı şikayeti ile başvuran, akut bakteriyel konjonktivit ön tanısı alan, herhangi bir sistemik antibiyotik veya topikal göz damlası kullanmayan, ortalama yaşı 43,7±26,4 (1-84) yıl olan 47 (27 kadın, 20 erkek) hasta çalışmaya dahil edildi. Her iki gözden pamuk eküvyon kullanılarak alınan sürüntü örneklerinden çikolatamsı ve kanlı ağara ekim yapıldı ve Gram boyama için preparat hazırlandı. Üreyen bakteriler Vitek2 kompakt sistem (bioMerieux, Fransa) ile tiplendirildi. Antibiyogramlar disk difüzyon metodu ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirildi.

Sonuçlar: Olgulardan alınan 47 kültürden 29 (%61,7)'unda üreme saptandı. Etkenler arasında en çok izole edilen bakteri koagülaz-negatif stafilokoklar idi (16 olgu, %55). İzole edilen bakterilere en etkili olan antibiyotikler duyarlılık oranlarına göre sırasıyla; vankomisin (%100, 21/21), netilmisin (%95,7, 22/23), kloramfenikol (%92,6, 25/27) ve tobramisin (%91,3, 21/23) idi. Florokinolon grubu antibiyotiklerin duyarlılıklarını göreceli olarak daha düşüktü (ofloksasin (%75, 18/24), moksifloksasin (%75, 18/24), siprofloksasin (%73,1, 19/26).

Tartışma: Bakteriyel konjonktivit tedavisinde netilmisin, kloramfenikol ve tobramisin, florokinolon grubu antibiyotiklere göre daha etkili bulundu. Ampirik tedavide bu antibiyotiklerin kullanılması, tedaviye başlamadan önce özellikli olgularda kültür alınması, tedaviye yanıt alınmadığı durumda antibiyotik duyarlılıklarına göre yeni ilaç seçiminin uygun olacağı düşünülmektedir. (*Turk J Ophthalmol 2010; 40: 354-8*)

Anahtar Kelimeler: Florokinolon, kloramfenikol, konjonktivit, moksifloksasin, netilmisin, ofloksasin, siprofloksasin, staphylococcus, tobramisin

Summary

Purpose: To investigate the pathogens associated with bacterial conjunctivitis and the in vitro antibiotic sensitivities of these bacteria.

Material and Method: Forty-seven (27 female, 20 male) patients with a mean age of 43.7±26.4 (range: 1-84) years, who referred to our out-patient clinic with complaints of burning sensation, stringy discharge and hyperemia between December 2008 and March 2010, who were diagnosed with acute bacterial conjunctivitis, and had no history of any systemic or topical antibiotic use were included in the study. Samples were taken from both eyes using cotton swabs, cultured onto chocolate and blood agar, and prepared for Gram staining. The identification of organisms was performed by Vitek2 compact system (bioMerieux, France). Antibigrams were evaluated according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria by disc diffusion method.

Results: Twenty-nine of 47 (61.7%) samples were culture-positive. The most common isolated bacteria were coagulase-negative staphylococci (16 cases, 55%). For them, the most sensitive antibiotics, given in decreasing order, were as follows: vancomycin (100%, 21/21), netilmicin (95.7%, 22/23), chloramphenicol (92.6%, 25/27) and tobramycin (91.3%, 21/23). Fluoroquinolones were relatively less sensitive: ofloxacin (75%, 18/24), moxifloxacin (75%, 18/24), ciprofloxacin (73.1%, 19/26).

Discussion: Netilmicin, chloramphenicol and tobramycin were found to be more sensitive compared to fluoroquinolones in the treatment of bacterial conjunctivitis. Using these antibiotics as an empirical treatment, taking conjunctival culture of particular cases prior to treatment, and antibiotic switching according to antibiogram will be the most reasonable approach in case of no response to treatment. (*Turk J Ophthalmol 2010; 40: 354-8*)

Key Words: Chloramphenicol, ciprofloxacin, conjunctivitis, fluoroquinolone, moxifloxacin, netilmicin, ofloxacin, staphylococcus, tobramycin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İlker Eser, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Terzioğlu Kampüsü, 17100, Çanakkale, Türkiye Tel.: +90 286 263 59 50/1045 Gsm: +90 532 452 92 00 E-posta: ilkereser@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 16.04.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.09.2010

Giriş

Hayatın henüz erken evresinde konjonktivada mikrobiyolojik flora oluşur. Normal konjonktival flora çoğunlukla koagülaz-negatif stafilkokoklar (KNS) tarafından oluşturulmaktadır. Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus hominis gibi koagülaz enzimi bulunmayan stafilkokoklar koagülaz-negatif stafilkokoklar olarak adlandırılırken, daha patojen olabilen Staphylococcus aureus koagülaz-pozitif stafilkokoklardandır (1).

Konak, normal flora, patojen mikroorganizmalar arasındaki dengenin konak aleyhine bozulması sonucu enfeksiyon gelişir. Gözün yeterli kapanamaması, kapak kenar bozuklukları, epitel defekti, yüzeysel travma, gözyaşı yetmezliği, kronik herpes virüs enfeksiyonu, yaşlılık, sistemik hastalıklar, alkol bağımlılığı, bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanımı gibi savunmanın zayıfladığı hallerde konjonktivit daha sık görülebilmektedir (2-4).

Konjonktivitler patogenezinin göre bakteriyel, viral, alerjik; klinik seyrine göre akut, subakut ve kronik (4 haftadan uzun süreler) olarak sınıflandırılır (5). Akut bakteriyel konjonktivitlerde en sık etken patojenler gram-pozitif KNS'lardır (4,5).

Bu çalışmada amacımız, kliniğimizde akut bakteriyel konjonktivit tanısı alan olgularda etken bakteri profilini ve bu bakterilerin invitro antibiyotik duyarlılıklarını araştırmaktır. Bunun yanında kültür sonucu çıkana kadar ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Aralık 2008 ile Mart 2010 tarihleri arasında polikliniğimize yanma ve batma hissi ve akıntı şikayeti ile başvuran, muayenelerinde pürülan veya mukopürülan sekresyonu tespit edilen akut bakteriyel konjonktivit ön tanısı alan, herhangi bir sistemik antibiyotik veya topikal göz damlası kullanmayan, ortalama yaşı $43,7 \pm 26,4$ (1-84) yıl olan 27 kadın, 20 erkek olgu çalışmaya dahil edildi. Kronik blefarit veya kronik konjonktiviti bulunan, göz kapağında kapanma problemleri olan, bağışıklık sisteminin baskılayacak hastalıkları olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam alındı. Çalışma ve veri toplama Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinde yer alan tıbbi araştırmalarda etik ilkelere uygun olarak yürütüldü.

Hastalardan steril izotonik ile pamuk kısmı ıslatılan iki eküvyon kullanılarak her iki gözden alınan konjonktival sürüntülerden ilki lamlar üzerine sürülerek Gram ve Giemsa boyama yapıldı ve x1500 büyütme ile bakteri ve lökosit varlığı yönünden incelendi. Diğer ise çikolatamsı ve kanlı ağara ekim için kullanıldı. Kültürdeki üreme direkt preperatta lökosit varlığında anlamlı olarak kabul edildi. Topikal

anestezik ilaçların bazı bakteriler üzerine inhibitör etkisi olabildiği için (6) örnek alınma işlemi öncesinde topikal anestezik damla kullanılmadı. Keratokonjonktivit düşünülen olgularda korneal epitel defekti varlığını araştırmak için floresein ile boyama yapıldı.

Üreyen bakterilerin tiplendirilmesi Vitek2 kompakt sistem (BioMerieux, Fransa) ile yapıldı. İzole edilen bakterilerde antibiyotik duyarlılık testleri göz hastalıkları kliniğinde sık kullanılan antibiyotiklerin de duyarlılığını test edebilmek amacı ile disk diffüzyon metodu ile yapıldı ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) performans standartlarına göre değerlendirildi (7). Duyarlılık testleri sonucunda orta duyarlı bulunan antibiyotikler dirençli olarak değerlendirildi. Çalışmada göz enfeksiyonları tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklerin invitro duyarlılıkları araştırıldı. Bu amaçla siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, vankomisin, tetrasiklin, fusidik asit, kloramfenikol, gentamisin, netilmisin ve tobramisin diskleri (Oxoid, İngiltere) kullanıldı.

Bulgular

Olgulardan alınan 47 konjonktival kültürün 29 (%61,7)'unda etken bakteriler izole edilirken, 18 (%38,3) olguda üreme saptanmadı. Üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde en fazla gram pozitif kokların ürettiği saptandı. Gram pozitif koklardan en fazla KNS'lar (16 olgu), sonra Staphylococcus aureus (4 olgu) ürettiği gözlemlendi (Grafik 1). Üreyen tüm bakteriler ve test edilen antibiyotikler için duyarlılık durumları Tablo 1'de gösterildi.

Vankomisin sadece gram pozitif koklara karşı etkili olduğundan gram pozitif bakterilere karşı antibiyogramda test edildi. Tüm gram pozitif koklar vankomisine duyarlı idi (%100, 21 olgu). Diğer tüm antibiyotikler için gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı CLSI performans standartlarına göre antibiyogram yapıldı. Netilmisin en yüksek oranda duyarlılık oranına sahip olup (%95,7) sadece bir bakteri netilmisine dirençli idi (Grafik 2). Vankomisin ve netilmisinden sonra izole edilen bakterilerin en duyarlı olduğu antibiyotikler sırasıyla kloramfenikol (%92,6) ve tobramisin (%91,3) idi, kinolonlar ise oldukça düşük duyarlılık oranı ile dikkat çekti (Grafik 3). On yaşın altındaki 6 olgunun 3'ü steril kaldı. Bakteri izole edilen bu 3 olgunun 2'sinde Haemophilus influenzae, 1'inde ise metisiline duyarlı Staphylococcus epidermidis üretti.

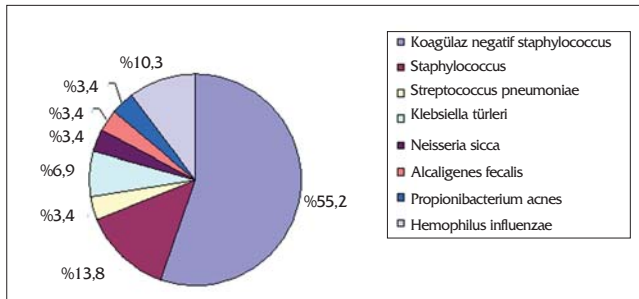
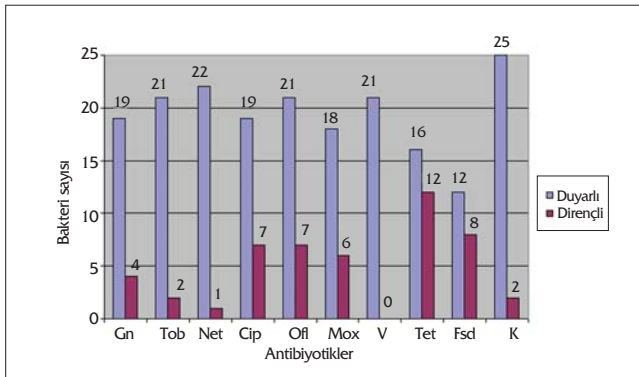
Tartışma

Akut bakteriyel konjonktivit ve blefarit etkenleri olarak gram pozitif bakteriler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (8,9). Bizim çalışmamızda da benzer olarak en çok izole edilen

Tablo 1. İzole edilen bakteriler ve denenene antibiyotiklere duyarlı bakteri sayıları

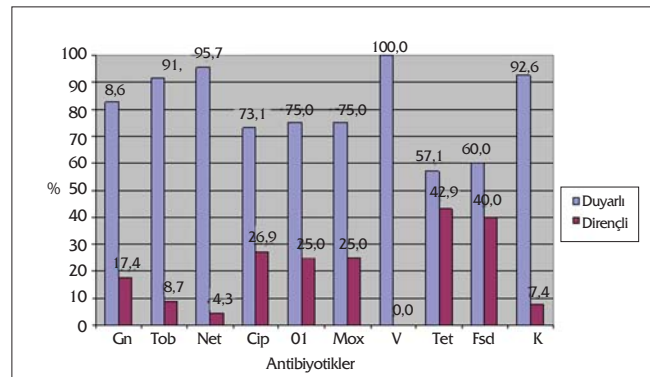
Bakteri adı	İzole edilen bakteri sayısı	Gentamisin	Tobramisin	Netilmisin	Siprofloksasin	Ofloksasin	Moksifloksasin	Vankomisin	Tetrasiklin	Fusidik asit	Kloramfenikol
MRS epidermidis	7	4/7	5/7	7/7	2/7	3/7	2/7	7/7	1/7	4/7	6/7
MSS epidermidis	7	7/7	7/7	7/7	7/7	6/7	7/7	7/7	4/7	4/7	6/7
MRS hominis	1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1
MSS hominis	1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
MRS aureus	1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1
MSS aureus	3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
S. pneumonia	1	TE	TE	TE	TE	1/1	1/1	1/1	1/1	TE	1/1
H. influenza	3	TE	TE	TE	3/3	3/3	3/3	TE	3/3	TE	3/3
K. pneumonia	1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	TE	TE	1/1	TE	1/1
K. oxytoca	1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	TE	TE	1/1	TE	1/1
A. faecalis	1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	TE	TE	1/1	TE	TE
N. sicca	1	TE	TE	TE	TE	0/1	TE	TE	0/1	TE	1/1
P. acnes	1	TE	TE	TE	TE	TE	TE	TE	TE	TE	TE

MRS; Metisilin dirençli Staphylococcus, MSS; Metisilin duyarlı Staphylococcus, H. influenza; Haemophilus influenzae, K. pneumoniae; Klebsiella pneumoniae, K. oxytoca; Klebsiella oxytoca, A. faecalis; Alcaligenes faecalis, N. sicca; Neisseria sicca, P. acnes; Propionibacterium acnes, TE; Test edilmedi. *N. sicca için CLSI da öneri olmadığından N. gonorrhoeae için önerilen antibiyotikler denendi. **P. acnes anaerob olduğu için antibiyogram yapılamadı

**Grafik 1.** İzole edilen bakterilerin yüzde oranları. En sık olarak koagülaz-negatif stafylokoklar izlendi**Grafik 2.** İzole edilen bakterilerde duyarlı ve dirençli antibiyotik sayıları (sayısal değerlerle)

Gn: Gentamisin, Tob: Tobramisin, Net: Netilmisin, Cip: Siprofloksasin, Ofi: Ofloksasin, Mox: Moksifloksasin, V: Vankomisin, Tet: Tetrasiklin, Fsd: Fusidik asit, K: Kloramfenikol

bakteriler KNS'lar idi. Genel olarak bakteriyel konjonktivitlerde mikrobiyolojik kültürlerin zaman alıcı ve pahalı olmasının yanı sıra, genellikle sonuçların negatif olmasından dolayı etken olan spesifik organizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları çoğu zaman bilinmemektedir (10). Çalışmamızda ise kültür pozitiflik oranı %61,7 oranında idi. Kültürde üretebilen oranları düşük olduğu için bu enfeksiyonlar, ampirik olarak topikal geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmektedir (10). Bu şartlar altında sık kullanılan antibiyotiklere karşı bakterilerin direnç geliştirmesi kaçınıl-

**Grafik 3.** İzole edilen bakterilerde antibiyotik duyarlılık oranları (yüzde değerlerle)

Gn: Gentamisin, Tob: Tobramisin, Net: Netilmisin, Cip: Siprofloksasin, Ofi: Ofloksasin, Mox: Moksifloksasin, V: Vankomisin, Tet: Tetrasiklin, Fsd: Fusidik asit, K: Kloramfenikol. Aminoglikozitler (ilk 3 antibiyotik; gentamisin, tobramisin, netilmisin) genel olarak bakıldığında kinolonlara (sonraki 3 antibiyotik; siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin) göre çok daha yüksek duyarlılık oranlarına sahiptir

mazdır. Örnek olarak florokinolon grubu antibiyotikler geniş spektrumları ve yüksek etki oranlarıyla sık kullanılmaya başlanılmış ve son yıllarda göz enfeksiyonlarından izole edilen gram pozitif ve negatif bakteriler bu antibiyotiklere yüksek oranda direnç geliştirmiştir (11,12).

Florokinolonlar, DNA-giraz enzimini inhibe ederek bakterisid etki gösterirler. Geniş spektrumlu olup bazı gram pozitif bakterilere de etkili olabilmeleri yanında özellikle gram negatif bakterilere etkilidirler. Bakteriyel konjonktivit etkenlerinin sıklıkla gram pozitif bakteriler olduğu düşünüldüğünde ilk seçilecek antibiyotikler olmayabilirler. Bizim çalışmamızda da siprofloksasine (%26,9), moksifloksasine (%25) ve ofloksasine (%25) oranında direnç saptandı. Hyon ve ark. yaptıkları çalışmada gatifloksasinin gram pozitif bakterilere etkinliği moksifloksasinden daha yüksek bulunmuştur (13). Ancak çalışmamızda teknik nedenlerle gatifloksasin için antibiyogram yapılamamıştır. Yine gram pozitif kokların etken olduğu endoftalmi örneklerinde Eser ve ark. siprofloksasine (%31,8), ofloksasine ise (%20,5) oranında direnç tespit etmişlerdir (14). Florokinolonlara karşı bu yüksek orandaki direncin etken patojenlerin daha çok gram pozitif koklar olması ve ampirik tedavide sıklıkla kullanılarak direnç gelişimine neden olmalarından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Bu antibiyotiklerin etkinliklerini korumak ve direnç gelişimini önlemek için yalnızca klinik olarak daha ciddi vakalarda ve diğer antibiyotiklere dirençli olan olgularda kullanılması önerilmektedir (15).

Vankomisin bakteri duvar sentezi sırasında peptidoglikanın D-Ala-D-Ala terminaline bağlanarak hücre duvar sentezini inhibe eder, sitoplazmik membran yapısını bozar, RNA sentezini durdurmak gibi ikincil etkiler gösterir. Esas olarak gram pozitif koklara ve Clostridium türü bakterilere etkilidir. Ancak topikal göz damlası formu ticari olarak mevcut değildir. Genel olarak ciddi bakteriyel keratit vakalarında güçlendirilmiş (fortifiye) formda hazırlanarak kullanılır. Gram pozitif bakterilere karşı en geniş spektrumlu antibiyotik olan vankomisine çalışmamızda dirençli bakteri saptanmamıştır.

Aminoglikozid grubu ilaçlar bakteri ribozomlarının 30 S alt birimine geri dönüşümsüz bağlanarak, ribozomlarda protein sentezini inhibe eder ve m-RNA'nın taşıdığı genetik kodun yanlış okunmasına neden olurlar. Gram negatif aerobik basiller üzerine diğer antibiyotiklerden daha fazla etki gösterirler. Bakteriyel konjonktivitler ve diğer göz enfeksiyonlarından izole edilen bakteriler üzerinde eski aminoglikozid bileşiklerin bile en az florokinolonlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir (8,9). Ek olarak Alexandrakıs ve ark. 1990 ve 1998 yılları arasında keratit olgularından izole ettikleri bakterilerde florokinolona dirençli S.aureus yüzdelerinde 3 kat artma tespit etmiş iken, aminoglikozidlere direncin sabit kaldığını saptamışlardır (16). Bizim çalışmamızda

tobramisin ve gentamisine duyarlılık oranı %91,3 ve %82,6 olarak oldukça yüksek bulunmuştur. Netilmisin, yakın zamanda geliştirilen yarı sentetik aminoglikoziddir. Netilmisin, diğer aminoglikozidlere (gentamisin ve tobramisin) dirençli bakteriler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (17,18). Netilmisin iyi tolere edildiği ve klinik etkilerinin 3 günde belirgin bir şekilde gözlemlendiği gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da netilmisine duyarlılık %95,7 oranında bulunmuştur.

Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan kloramfenikol, bakteri ribozomlarının 50 S alt birimine bağlanarak peptidil transferaz enzimini bloke eder ve böylece protein sentezini geri dönüşümlü bir şekilde inhibe eder. Gram pozitif kok, aerob ve anaerob gram pozitif basiller, gram negatif bakterilerin çoğuna karşı etkilidir. Sistemik kullanımda seyrek görülen fakat ciddi olan yan etkisi aplastik anemidir. Kloramfenikolün topikal kullanımının aplastik anemiye yol açabileceği yönünde birkaç vaka bildirimleri olsa da pek çok çalışmada bu konuda epidemiyolojik ve bilimsel olarak yeterli kanıt bulunmadığı yönünde görüş bildirilmektedir (19,20,21). Bu durum için tek risk faktörünün aile öyküsü olduğu düşünülmektedir (21). Çalışmamızda kloramfenikole duyarlılık oranı %92,6 ile fiyat ve etki spektrumunu yönünden ampirik tedavi için oldukça uygun bulunmuştur.

Fusidik asitin etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, ribozom uzama faktörü, guanozin trifosfat (GTP) ve inorganik fosfor kompleksini stabilize ederek protein sentezini durdurduğu düşünülmektedir. Fusidik asitin bazı gram negatif bakterilere etkinliği olsa da daha çok gram pozitif bakterilere etkilidir. Özellikle metisilin dirençli S. aureus ve S.epidermidis (MRSA, MRSE) suşlarına etkilidir. Çalışmamızda en çok gram pozitif KNS'ler izole edilmesine rağmen fusidik asite %40 oranında direnç tespit edildi. Tetrasiklinler, bakteri ribozomlarında 30S bölgesine bağlanarak protein sentezini inhibe etmek suretiyle bakteriyostatik etki oluştururlar. Genel anlamda geniş spektrumlu olarak bilinirler. Çalışmamızda tetrasiklin için %42,9 oranında direnç tespit edildi. Bu iki antibiyotik yüksek direnç oranları ile ampirik tedavi açısından uygun gözükmemektedirler.

Ampirik tedavide kullanılacak olan antibiyotiklerin etkili olabilmesi ve gram pozitif ve negatif bakterilere karşı etkili olabilmesi için bakteriyel konjonktivit etkenlerinin göz önünde tutularak uygun antibiyotik seçimine dikkat edilmelidir. Tedaviye başlamadan önce özellikle tek göz, bağışıklık sistemi baskılanmış, çeşitli ilaçlara hassasiyeti olduğu bilinen veya daha önceki tedavilere yanıtız kalan olgularda kültür alınmasının uygun olacağı, kültür alınmayan olgularda ise netilmisin, kloramfenikol ve tobramisin içeren preparatların ampirik tedavide oldukça etkili olabilecekleri düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Ta CN, He L, Mino de Kaspar H. In vitro antibiotic susceptibility of preoperative normal conjunctival bacteria. *Eye*. 2009;23:559-60. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)]
2. Mannis MJ. Bacterial Conjunctivitis. In : Tasman W, Jaeger EA, editors. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Volume 4, Philadelphia: J.B. Lippincott company, 1991: 16.
3. Nakata K, Inoue Y, Harada J, et al. A high incidence of staphylococcus aureus colonization in the external eyes of patients with atopic dermatitis. *Ophthalmology*. 2000;107:2167-71. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
4. Kanski JJ. Conjunctiva; in Kanski JJ (ed): *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*, (6th ed) Oxford, Butterworth Heinemann, 2007;215-47.
5. Montagnani F, Malandrini A, Stolzuoli L, Lomumo L, Buccoliero D, Zanchi A. Microbiological features of acute bacterial conjunctivitis in a central Italian area. *New Microbiol*. 2008;31:291-4. [[Abstract](#)]
6. Oguz H, Oguz E, Karadede S, Aslan G. The antibacterial effect of topical anesthetic proparacaine on conjunctival flora. *Int Ophthalmol*. 1999;23:117-20. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
7. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
8. Everett SL, Kowalsky RP, Karenchak LM, Landsittel D, Day R, Gordon YJ. An in vitro comparison of the susceptibilities of bacterial isolates from patients with conjunctivitis and blepharitis to newer and established topical antibiotics. *Cornea*. 1995;14:382-7. [[Abstract](#)]
9. Starr CE, Afshari MA, Paton BG, et al. The microbiologic spectrum of bacterial keratitis at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary: a 22 year review [ARVO abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:149.
10. Leibowitz HM. Antibacterial effectiveness of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution in the treatment of bacterial conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 1991;112:29-33. [[Abstract](#)]
11. Thimmappa S, Gentile RC, Shah MK, et al. Ten year analysis of fluoroquinolone resistance patterns for bacterial keratitis [ARVO abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:149.
12. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in microbial keratitis in South Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology*. 2000;107:1497-502. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
13. Hyon JY, Eser I, O'Brien TP. Kill rates of preserved and preservative-free topical 8-methoxy fluoroquinolones against various strains of Staphylococcus. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:1609-13. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
14. Eser I, Kapran Z, Altan T, et al. Isolates and antibiotic sensitivity of eighty culture-proven endophthalmitis cases from Istanbul. *Ophthalmologica*. 2008;222:157-60. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
15. Piddock LJ. Fluoroquinolone resistance. *BMJ* 1998; 317: 1029-30.
16. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in microbial keratitis in South Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology*. 2000;107:1497-502. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
17. Campoli-Richards DM, Chaplin S, Sayce RH, et al. Netilmicin. *Drugs* 1989;38:703-56.
18. Milazzo G, Papa V, Carstocea B, et al. Topical netilmicin compared with tobramycin in the treatment of external ocular infection. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37:243-8. [[Abstract](#)]
19. Mulla RJ, Barnes E, Rogers TR. Is it time to stop using chloramphenicol on the eye? Fears are based on only six cases. *BMJ*. 1995;311:450-1. [[Abstract](#)]
20. Lam RF, Lai JS, Ng JS, Rao SK, Law RW, Lam DS. Topical chloramphenicol for eye infections. *Hong Kong Med J*. 2002;8:44-7. [[Abstract](#)]
21. McGhee CN, Anastas CN. Widespread ocular use of topical chloramphenicol: is there justifiable concern regarding idiosyncratic aplastic anaemia? *Br J Ophthalmol*. 1996;80:182-4. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]