

Μετεγχειρητική Ενδοφθαλμίτιδα

Σ. Αλμπανίδου, Δ. Αλμαλιώτης, Β. Καραμπατάκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετεγχειρητική ενδοφθαλμίτιδα αποτελεί σοβαρή φλεγμονή η οποία προσβάλλει τόσο τα πρόσθια όσο και τα οπίσθια τμήματα του οφθαλμού και εμφανίζεται κατά κανόνα ως επιπλοκή μετά από οφθαλμικές επεμβάσεις¹. Η εκδήλωση της οφείλεται στην είσοδο παθογόνων μικροβίων στην οφθαλμική κοιλότητα κατά την περιεγχειρητική περίοδο, τα οποία αποτελούν συνήθως τμήμα της φυσιολογικής χλωρίδας του επιπεφυκότος ή του δέρματος του ασθενή ή μπορεί να προέρχονται από τη χρήση επιμολυσμένων εργαλείων ή υλικών κατά τη διάρκεια της επέμβασης^{1,2}. Οι περισσότερες περιπτώσεις ενδοφθαλμίτιδας εκδηλώνονται εντός 6 εβδομάδων από την επέμβαση, χωρίς αυτό να αποτελεί κανόνα καθώς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εκδήλωσης μήνες ή και χρόνια αργότερα^{1,2}.

Λέξεις κλειδιά: ενδοφθαλμίτις, ενδοφθάλμια επέμβαση, καταρράκτης.

Επιδημιολογία

Η μετεγχειρητική ενδοφθαλμίτιδα παραμένει ευτυχώς μια σπάνια επιπλοκή των χειρουργικών επεμβάσεων του οφθαλμού^{1,2}. Η επίπτωση της ενδοφθαλμίτιδας μετά από επέμβαση καταρράκτη κυμαίνεται από 0.03 έως και 0.2% παγκοσμίως και είναι σαφώς μικρότερη από αυτή που καταγράφηκε την περίοδο μεταξύ 1963 και 2003^{3,4}. Σε κάποιες μελέτες αναφέρεται πως το ποσοστό εμφάνισης οξείας ενδοφθαλμίτιδας πιθανόν σχετίζεται και με τη μη χρήση ράμματος στα τραύματα κατά την επέμβαση καταρράκτη^{5,7}.

Το ποσοστό της εμφάνισης ενδοφθαλμίτιδας μετά από βιτρεκτομή ανάμεσα στο 2002 και 2012 εμφανίζεται να είναι 0.05%⁸. Επιπλέον η αυξημένη συχνότητα ενδοϋαλοειδικών εγχύσεων παραγόντων έναντι του αυξητικού παράγοντα των αγγείων (αντι-VEGF) σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου και χωρίς τη χρήση σε αρκετές περιπτώσεις προφυλακτικής αγωγής φαίνεται πως ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης αυτής της επιπλοκής⁷. Ωστόσο σε πρόσφατη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι το ποσοστό εκδήλωσης ενδοφθαλμίτιδας μετά από ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις anti-VEGF παραγόντων είναι εξαιρετικά χαμηλό και κυμαίνεται γύρω στο 0.056% (197 περιπτώσεις/350,535 εγχύσεις)⁹.

Εργαστήριο Πειραματικής Οφθαλμολογίας,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Corresponding author: S. Almpnidou
e-mail: stavalmp@gmail.com

Παθοφυσιολογία

Σύμφωνα με τη μελέτη Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS) φαίνεται πως τα παθογόνα που απομονώνονται από ασθενείς με ενδοφθαλμίτιδα προέρχονται κυρίως από τη μικροβιακή χλωρίδα του επιπεφυκότα του ασθενή^{1,2}. Ωστόσο, ως πηγές μετάδοσης μικροβιακού φορτίου έχουν αναφερθεί τα χειρουργικά εργαλεία, οροί και διαλύματα, ενδοφακοί, το χειρουργικό πεδίο κ.α. και μάλιστα τέτοιου είδους επιμολύνσεις μπορεί να οδηγούν σε συσσωρευμένα κρούσματα ενδοφθαλμίτιδας¹⁰. Μετά την είσοδο των παθογόνων μικροοργανισμών στην οφθαλμική κοιλότητα η φλεγμονώδης απάντηση είναι ιδιαίτερα έντονη. Η βλάβη των οφθαλμικών ιστών θεωρείται αποτέλεσμα τόσο της άμεσης επίδρασης των μικροβιακών στελεχών μέσω της έκκρισης ενδοτοξινών όσο και της υπέρμετρης έκκρισης φλεγμονωδών κυτταροκινών^{1,2}.

Οι συχνότερα απομονούμενοι μικροοργανισμοί σύμφωνα με τη μελέτη Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS) είναι ο πηκτάση –αρνητικός σταφυλόκοκκος (*Staphylococcus epidermidis*, 70%), ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (9.9%) και είδη στρεπτοκόκκου (9.0%). Ανεύρεση gram αρνητικών μικροοργανισμών έχει παρατηρηθεί έως και στο 6% των περιστατικών¹¹. Το προφίλ των μικροβίων είναι ταυτόσημο όσον αφορά την εκδήλωση ενδοφθαλμίτιδας μετά από άλλες οφθαλμικές επεμβάσεις με εξαίρεση τις παρακάτω περιπτώσεις:

- Σε επεμβάσεις που σχετίζονται με διηθητικό συρίγγιο (filtering bleb) απομονώνονται συνήθως στελέχη στρεπτοκόκκου. Ακολουθεί ο Αιμόφιλος της Ινφλουένζας και ο πηκτάση αρνητικός σταφυλόκοκκος.^{12,13}
- Σε περιπτώσεις χρόνιας ενδοφθαλμίτιδας σημαντικός παθογόνος μικροοργανισμός είναι το *Propionibacterium acnes* που σχετίζεται με την εμφάνιση χαρακτηριστικής λευκάξουσας ενδοκαμικής πλάκας εβδομάδες έως και μήνες μετά την επέμβαση του καταρράκτη. Έχουν επίσης αναφερθεί στελέχη πηκτάση-αρνητικού σταφυλόκοκκου, μύκητες και gram αρνητικά μικρόβια.^{1,12}

Η ταυτοποίηση πιθανόν παραγόντων κινδύνου θεωρείται ιδιαίτερης σημασίας για την λήψη κατάλληλων προφυλακτικών μέτρων και την αύξηση της επαγρύπνησης του θεράποντος ιατρού κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η ρήξη της οπίσθιας κάψας, η παραμονή υπολειμματικού υλικού του φακού αλλά και η χειρουργική τεχνική^{1,2,14}. Σε πρόσφατες ανακοινώσεις παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου μετεγχειρητικής ενδοφθαλμίτιδας μετά από δευτερογενή ένθεση φακού.¹⁴ Η χρήση ραμμάτων prolene haptic ίσως να αποτελεί έναν ακόμη πιθανό παράγοντα κινδύνου^{1,2}. Επιπλέον η προχωρημένη ηλικία



Εικόνα 1: Υπόπνο

(άνω των 80 ετών), συστηματικές παθήσεις που οδηγούν σε ανοσοκαταστολή όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η ύπαρξη φλεγμονώδους εστίας περιοφθαλμικά και η ύπαρξη διαρροής από το χειρουργικό τραύμα θεωρείται πως αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της επιπλοκής αυτής³.

Κλινική Εικόνα

Βασικό στοιχείο αποτελεί η εμφάνιση σημείων φλεγμονής που αφορούν συχνά τόσο το πρόσθιο όσο και το οπίσθιο μόριο του οφθαλμού^{2,12,15}. Στις περισσότερες περιπτώσεις διαπιστώνεται σημαντική έκπτωση της όρασης, υπόπνο και άλγος (εικ.1)^{2,12,15}. Άλλα ευρήματα αποτελούν η χύμωση και υπεραίμια του επιπεφυκότα, η ύπαρξη οιδήματος του κερατοειδή, διαταραχή στην επούλωση του χειρουργικού τραύματος και φλεγμονώδεις εκδηλώσεις βλεφάρων και κόγχου. Όσον αφορά το οπίσθιο μόριο, έχουν παρατηρηθεί αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, αγγείιδα των αμφιβληστροειδικών αγγείων και αθροίσεις φλεγμονώδους υλικού στο υαλοειδές². Σε σπάνιες περιπτώσεις, ο ασθενής μπορεί να αναπτύξει χρόνια ενδοφθαλμίτιδα μήνες ή ακόμα και χρόνια μετά την οφθαλμική επέμβαση. Αυτοί οι ασθενείς ενώ αρχικά απαντούν στα στεροειδή σταδιακά γίνονται ανθεκτικοί στη θεραπεία¹⁶.

Η σημαντικότερη επιπλοκή της ενδοφθαλμίτιδας αφορά τη σοβαρή επίπτωση στην όραση και σχετίζεται άμεσα με την έγκαιρη διάγνωση και έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Σε τέτοιες περιπτώσεις η έκπτωση της

όρασης μπορεί να φτάσει έως και σε αντίληψη κινούμενης χειρός¹². Σε πρόσφατη ανακοίνωση αναφέρεται ότι περίπου το 40% των πασχόντων θα έχουν μόνιμη σημαντική πτώση της οπτικής οξύτητας περίπου στα 20/200 17. Μια ακόμη σημαντική απώτερη επιπλοκή αποτελεί η εμφάνιση αποκόλλησης του αμφιβληστροειδή που φαίνεται να εμφανίζεται έως και στο 10% των ασθενών αυτών^{1,2}.

Διάγνωση- Διαφορική Διάγνωση

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η διάγνωση είναι κλινική. Η διάκριση θα πρέπει να γίνει από οφθαλμικές παθήσεις με παρόμοιες εκδηλώσεις όπως^{1,2}:

- Επιπλοκές σχετιζόμενες με διηθητικό συρίγγιο
- Σύνδρομα σχετιζόμενα με HLA-B27
- Παρουσία ενδοφθάλμιου ξένου σώματος
- Φακολυτική και Φακοαναφυλακτική Αντίδραση
- Φακοτοπικό γλαύκωμα
- Ραγοειδίτιδα
- Ενδοϋαλοειδική αιμορραγία

Προγνωστικοί Παράγοντες

Περιπτώσεις ενδοφθαλμίτιδας στις οποίες ο υπεύθυνος παθογόνος μικροοργανισμός είναι στελέχη στρεπτοκόκκου σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση. Παράλληλα, σημαντική πτώση της οπτικής οξύτητας κατά τη διάγνωση αλλά και η προχωρημένη ηλικία συνοδεύονται συχνά από πτωχή κλινική έκβαση³.

Θεραπευτική Προσέγγιση

Η πρόγνωση της ενδοφθαλμίτιδας είναι κατά κανόνα δυσοίωνη. Γενικά η ενδοφθαλμίτιδα θεωρείται ιδιαίτερα δυσμενής επιπλοκή που μπορεί να περιορίσει σημαντικά την όραση των πασχόντων. Ως εκ τούτου η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη κατάλληλης θεραπείας θεωρείται θεμελιώδους σημασίας.

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται μόλις τίθεται κλινική υποψία της νόσου και αφού προηγουμένως ληφθεί υλικό για καλλιέργεια^{1,2}. Η αγωγή θα πρέπει να καλύπτει gram θετικούς μικροοργανισμούς, που αποτελούν τον αιτιολογικό παράγοντα στην πλειονότητα των περιπτώσεων όπως ήδη αναφέρθηκε. Επίσης θα πρέπει να καλύπτει και gram αρνητικά παθογόνα βακτήρια, λόγω του υψηλού λοιμογόνου δυναμικού που παρουσιάζουν αλλά και της δυσμενέστερης πρό-

γνωσης που εμφανίζει η προσβολή από αυτά.

Η εφαρμοζόμενη πρακτική όπως ορίζεται από καθορισμένα πρωτόκολλα περιλαμβάνει την ενδοϋαλοειδική χορήγηση βανκομυκίνης 1.0 mg/0.1 mL για κάλυψη έναντι των Gram θετικών με ευαισθησία που αγγίζει το 99%, σε συνδυασμό με κεφταζιμίδη 2.25 mg/0.1 mL για κάλυψη έναντι των Gram αρνητικών παθογόνων¹. Σε ασθενείς με ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας στη χορήγηση β λακταμικών αντιβιοτικών χορηγείται αμικασίνη 400 μg/0.1 mL, η οποία ωστόσο ενδέχεται να προκαλεί κάποιου βαθμού τοξικότητα στον αμφιβληστροειδή.^{1,17,18} Ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις gram θετικών παθογόνων με αντίσταση στα δραστικά της βανκομυκίνης ενώ σύμφωνα με τη μελέτη EVS το 89,5 % των gram αρνητικών παθογόνων είναι ευαίσθητα στη δράση της κεφταζιμίδης ή της αμικασίνης¹. Η πρόσφατη ανάπτυξη νέας γενιάς φλουοροκινολονών όπως η λεβοφλοξασίνη και η μοξιφλοξασίνη φαίνεται να παρέχει νέες δυνατότητες λόγω υψηλής αποτελεσματικότητας των παραπάνω έναντι των gram θετικών μικροβίων. Η φλουοροκινολόνες εμφανίζουν επίσης υψηλό ποσοστό διείσδυσης στην οφθαλμική κοιλότητα μετά από τοπική εφαρμογή^{1,19}. Η χρήση επίσης αντιμυκητιασικών παραγόντων γίνεται κατά περίπτωση. Η λήψη υλικού για αναζήτηση του λοιμογόνου παράγοντα όπως προαναφέρθηκε είναι προφανώς σημαντική.

Η εφαρμογή αντιβιοτικής αγωγής υπό τον επιπεφυκότα οδηγεί σε επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων παροδικά στο πρόσθιο μέρος του οφθαλμού αλλά γενικά δεν οδηγεί σε ικανοποιητικά θεραπευτικά επίπεδα στην ενδοϋαλοειδική κοιλότητα και υστερεί κατά πολύ της ενδοϋαλοειδικής χορήγησης^{1,2}.

Η χρήση κορτικοστεροειδών, κυρίως δεξαμεθαζόνης και πρεδνιζολόνης αποτελεί συνήθη συμπληρωματική θεραπευτική προσέγγιση σε περιπτώσεις ενδοφθαλμίτιδας που προκαλούνται τόσο από μικρόβια όσο και από μύκητες. Στόχος είναι η σε κάποιο βαθμό καταστολή της υπέρμετρης φλεγμονώδους απάντησης που οδηγεί σε επιπρόσθετες βλάβες των ιστών. Τόσο η τοπική ενστάλλαξη όσο και η χορήγηση υπό τον επιπεφυκότα αποτελούν συνήθεις πρακτικές. Η συστηματική και η ενδοϋαλοειδική όδος χορήγησης παραμένουν αμφιλεγόμενες.^{1,2}

Συχνά η αναγκαία προσέγγιση είναι η άμεση διενέργεια βιτρεκτομής η οποία σύμφωνα με τη μελέτη EVS συνοδεύεται από πολλά πλεονεκτήματα εφόσον γίνει σωστή επιλογή του περιστατικού²⁰.

Συγκεκριμένα ασθενείς που κατά την εξέταση εμφανίζουν πολύ χαμηλή όραση έχουν τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες βελτίωσης έως και 20/40 μετά από διενέργεια βιτρεκτομής^{1,2}. Η έγκαιρη εφαρμογή της βιτρεκτομής με τη συνοδό χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί

να σώσει τον οφθαλμό. Παράλληλα και σε διαβητικούς ασθενείς με χαμηλά επίπεδα όρασης λόγω της ενδοφθαλμίτιδας αναφέρονται ευνοϊκά αποτελέσματα^{1,2}. Πιθανότατα με τη διενέργεια βιτρεκτομής ένα σημαντικό φορτίο παθογόνων, τοξικών μορίων, φλεγμονώδους και αντιδραστικού υλικού απομακρύνεται αποτελεσματικά οδηγώντας σε ύφεση της συμπτωματολογίας. Ωστόσο η διενέργεια της βιτρεκτομής δεν είναι πάντοτε άμεσα διαθέσιμη και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα να καθυστερεί η εφαρμογή της.

Προφύλαξη

Γενικές αρχές κατά την προφύλαξη αποτελούν η σωστή επιλογή των ασθενών, η εξασφάλιση άσππτου περιβάλλοντος μέσω λεπτομερούς προετοιμασίας του χειρουργείου και του χειρουργικού πεδίου με Povidone Iodine (PVI). Η χρήση του αποτελεί καθιερωμένη πρακτική και φαίνεται να συνδράμει σημαντική στη μείωση της εμφάνισης μετεγχειριτικής ενδοφθαλμίτιδας. Σε πρόσφατη ανακοίνωση αναφέρεται μείωση της μικροβιακής χλωρίδας του επιπεφυκότα 57-60,8% με προεγχειρητική εφαρμογή 5% PVI^{3,21}.

Το 2006 η μελέτη European Society for Cataract and Refractive Surgery 17 παρουσίασε τη σημαντική πτώση της επίπτωσης της μετεγχειριτικής ενδοφθαλμίτιδας μετά από προφυλακτική ενδοθαλαμική χορήγηση κεφουροξίμης με αποτέλεσμα η τακτική αυτή να υιοθετηθεί από πολλούς οφθαλμιάτρους με καλά αποτελέσματα²². Οι Kessel και συνεργάτες σε πρόσφατη εργασία αναφέρουν ότι 2 στις 4 περιπτώσεις ενδοφθαλμίτιδας θα μπορούσαν να αποφευχθούν με αυτή την προληπτική χορήγηση κεφουροξίμης²³.

Ιδιαίτερη η σημασία επαγρύπνησης και της προφύλαξης σε ασθενείς στους οποίους έχουν χορηγηθεί ενδοϋαλοειδικά θεραπευτικοί παράγοντες πριν από την επέμβαση καταρράκτη. Οι Hahn και συνεργάτες αναφέρουν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης μετεγχειριτικής ενδοφθαλμίτιδας τόσο οξείας όσο και χρόνιας²⁴.

Βρίσκονται επίσης σε εξέλιξη εφαρμογές νανοσωματιδίων που απελευθερώνουν αντιμικροβιακούς παράγοντες μέσα στον οφθαλμό²⁵.

Συμπεράσματα

Η ενδοφθαλμίτιδα αποτελεί μια από τις δυσμενέστερες μετεγχειριτικές επιπλοκές καθώς μπορεί να επηρεάσει δραματικά την οπτική οξύτητα και τη λειτουργικότητα των απόμων που προσβάλλονται. Η χρήση

προφυλακτικής αγωγής μπορεί να ελαχιστοποιήσει το ποσοστό εμφάνισης ενώ η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης άμεσα μόλις υπάρξει κλινική υποψία της νόσου, μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την κλινική έκβαση της.

POSTOPERATIVE ENDOPTHALMITIS

S. Almpandou, D. Almaliotis, V. Karampatakis

Laboratory of Experimental Ophthalmology, Aristotle University of Thessaloniki

ABSTRACT

Endophthalmitis is one of the most devastating complications following ocular surgery. It is, fortunately, a rare but sight-threatening intraocular inflammation most commonly seen after intraocular procedures due to the entry of infectious microorganisms into the eye during the perioperative period. Cataract surgery is by far the most frequently performed ocular surgery throughout the world and this could be an explanation for the fact that nearly 90% of endophthalmitis cases develop after this procedure. The vast majority of cases will involve bacteria, and the visual prognosis is often poor. Attention to prophylaxis appears to be the key in reducing the incidence of postoperative endophthalmitis. This review focuses on current principles and strategies for prevention, identification and management of post ocular surgery endophthalmitis.

Key words: endophthalmitis, intraocular surgery, cataract surgery.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clarke B, Williamson TH, Gini G, Gupta B. Management of bacterial postoperative endophthalmitis and the role of vitrectomy survey of ophthalmology 63 (2018) 677e693.
2. Kernt M, Kampik A. Endophthalmitis: Pathogenesis, clinical presentation, management, and perspectives. *Clinical Ophthalmology* 2010; 4:121-135.
3. Garga P, Royb A, Sharmac S. Endophthalmitis after cataract surgery: epidemiology, risk factors, and evidence on protection. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28(1):67-72.
4. Schwartz SG, Flynn HW Jr, Grzybowski A, et al. Intracameral antibiotics and cataract surgery: endophthalmitis rates, costs, and stewardship. *Ophthalmology* 2016; 123:1411-1413.
5. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33(6):978-988.
6. Wykoff CC, Parrott MB, Flynn HW Jr, Shi W, Miller D, Alfonso EC. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis at a university teaching hospital (2002-2009). *Am J Ophthalmol* 2010; 150(3):392-398.e2.
7. Englander M, Chen TC, Paschalis EI, Miller JW, Kim IK. Intravitreal injections at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary: analysis of treatment indications and postinjection endophthalmitis rates. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(4):460e5.
8. Shi XY, Zhao HS, Wei WB. Analysis of post-operative endophthalmitis after pars plana vitrectomy: a 10-year experience at a single center. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126(15):2890e3.
9. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW Jr. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45(2):143-149.
10. Eifrig CW, Flynn HW Jr, Scott IU, et al. Acute-onset postoperative endophthalmitis: review of incidence and visual outcomes (1995-2001). *Ophthalmic Surg Lasers* 2002; 33(5):373-378.
11. Busbee BG, Recchia FM, Kaiser R, et al. Bleb-associated endophthalmitis: clinical characteristics and visual outcomes. *Ophthalmology* 2004; 111(8):1495-1503; discussion 1503.
12. Lalwani GA, Flynn HW Jr, Scott IU, et al. Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996-2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes. *Ophthalmology* 2008; 115(3):473-476.
13. Maalouf F, Abdulaal M, Hamam RN. Chronic postoperative endophthalmitis: a review of clinical characteristics, microbiology, treatment strategies, and outcomes. *Int J Inflam* 2012; 2012:313248.
14. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(5):613-620.
15. Lemley CA, Han DP. Endophthalmitis: a review of current evaluation and management. *Retina* 2007; 27(6):662-680.
16. Fang YT, Chien LN, Ng YY, et al. Association of hospital and surgeon operation volume with the incidence of postoperative endophthalmitis: Taiwan experience. *Eye* 2006; 20(8):900-907.
17. Friling E, Lundstrom M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:15-21.
18. Seawright AA, Bourke RD, Cooling RJ. Macula toxicity after intravitreal amikacin. *Aust N Z J Ophthalmol* 1996; 24(2):143-154.
19. McCulley JP, Caudle D, Aronowicz JD, Shine WE. Fourth-generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology* 2006; 113(6):955-959.
20. Forster RK. The Endophthalmitis Vitrectomy Study *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(12):1555-1557. doi:10.1001/archophth.1995.01100120085015
21. Grzybowski A, Kuklo P, Pieczynski J, et al. A review of preoperative manoeuvres for prophylaxis of endophthalmitis in intraocular surgery: topical application of antibiotics, disinfectants, or both? *Curr Opin Ophthalmol* 2016; 27:9-23.
22. Lundström M, Wejde G, Stenevi U, Thorburn W, Montan P. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007; 114(5):866e70
23. Kessel L, Flesner P, Andresen J, et al. Antibiotic prevention of postcataract endophthalmitis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2015; 93:303-317.
24. Hahn P, Yashkin AP, Sloan FA. Effect of prior anti-VEGF injections on the risk of retained lens fragments and endophthalmitis after cataract surgery in the elderly. *Ophthalmology* 2016; 123:309-315.
25. Andrei G, Peptu CA, Popa M, et al. Formulation and evaluation of cefuroxime loaded submicron particles for ophthalmic delivery. *Int J Pharm* 2015; 493:16-29.