

# TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL CANDIDA ENDOFTALMİSİNDE FARKLI TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

## COMPARISON OF DIFFERENT ANTIFUNGAL TREATMENT REGIMENS FOR EXPERIMENTAL CANDIDA ENDOPHTHALMITIS IN RABBIT MODELS

Nilüfer KOÇAK<sup>1</sup>, Süleyman KAYNAK<sup>1</sup>, Sevin KIRDAR<sup>2</sup>, Özgür IRMAK<sup>3</sup>, İ. Hakkı BAHAR<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir. (nkocak@yahoo.com)

<sup>2</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın.

<sup>3</sup> Serbest hekim, İstanbul.

<sup>4</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

### ÖZET

Bu çalışmada, deneysel in vivo *Candida* endoftalmisinde tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada Yeni Zelanda tavşanlarının sağ gözlerine 0.1 ml *Candida albicans* süspansiyonu enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan sonraki 15. günde tüm gözlerde klinik olarak endoftalmi izlenmiş ve vitreus örnekleri alınmıştır. Yirmi birinci günde tavşan gözleri tedavi seçeneklerine göre dört gruba ayrılmıştır. Grup 1'deki (n= 7) tavşan gözlerine sadece intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu, grup 2'deki (n= 8) gözlerle, intravitreal amfoterisin B ile birlikte intravitreal deksametazon enjeksiyonu yapılmıştır. Grup 3'teki (n= 8) gözlerle pars plana vitrektomi (PPV) yapıldıktan sonra intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu uygulanmıştır. Grup 4'teki (n= 8) gözlerle PPV yapıldıktan sonra intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu ve silikon yağı enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan sonraki 15. günde alınan vitreus örneklerinin hepsinde *C. albicans* üretilmiştir. Tedaviyi takiben ilk enjeksiyondan sonraki 35. günde alınan vitreus örneklerinde en az *C. albicans* kolonisi (koloni oluşturan ünite) sadece intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu yapılan grup 1'de izlenmiş, bunu PPV yapıldıktan sonra intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu ve silikon yağı enjeksiyonu yapılan tavşan gözlerini içeren grup 4 izlemiştir. Sonuç olarak; *Candida* endoftalmisinin tedavisinde öncelikle intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu, enjeksiyonun kontrol altına alınamadığı durumlarda PPV ile birlikte silikon yağ enjeksiyonu uygulamasının yarar sağlayacağı düşünülmüştür. Intravitreal steroid enjeksiyonu planlanan gözlerde kar-zarar oranı iyi değerlendirilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Amfoterisin B, deksametazon, endoftalmi, pars plana vitrektomi, silikon yağı.

### ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the treatment options of experimental in-vivo *Candida* endophthalmitis. For inoculation, a 0.1 ml of suspension of *Candida albicans* was injected into the vitreous of

the right eye of each New Zealand rabbit. On the 15<sup>th</sup> day, the clinical evaluation for the resultant endophthalmitis was noted, and vitreous samples were obtained. On the 21<sup>st</sup> day, culture positive eyes were divided into four groups in terms of treatment modalities. Group 1 (n= 7) received intravitreal amphotericin B injection, group 2 (n= 8) received both intravitreal dexamethasone and amphotericin B injections, group 3 (n= 8) underwent pars plana vitrectomy (PPV) and amphotericin B injection, and group 4 (n= 8) underwent PPV and both amphotericin B and silicone oil injections. The vitreous samples obtained from right eyes of the rabbits on the 15<sup>th</sup> day, were all culture positive for *Candida albicans*. On the 35<sup>th</sup> day, the least colony counts (colony forming unit) were present in eyes that received only intravitreal amphotericin B injection in group 1, followed by group 4 that underwent PPV and both amphotericin B and silicone oil injections. In *Candida* endophthalmitis, intravitreal injection of amphotericin B without steroid appears to be the primary choice of therapy. In cases who fail to respond to this regimen alone, PPV in combination with silicone oil injection may be considered. Benefit-risk ratio should be cautiously interpreted for application of intravitreal steroid injection.

**Key words:** Amphotericin B, dexamethasone, endophthalmitis, pars plana vitrectomy, silicone oil.

## GİRİŞ

Endoftalmi olgularının büyük çoğunluğu göz içi cerrahilerden sonra görülmektedir ve olguların %90'ından bakteriler sorumludur<sup>1</sup>. Mantarların etken olduğu endoftalmiler hem endojen hem de ekzojen kaynaklı olabilir<sup>2-5</sup>. Özellikle travmaya bağlı endoftalmilerde fungal enfeksiyonlar daha sık görülmektedir<sup>6</sup>. Endojen fungal endoftalmilerde en sık etken olarak karşımıza *Candida albicans* çıkmaktadır<sup>2-4,7,8</sup>. *Candida* enfeksiyonları, immün yetmezliği olan hastalarda, uzun süre antibiyotik ve/veya kortikosteroid kullananlarda, ilaç bağımlılığı olanlarda, kateter uygulanan hastalarda ve cerrahi sonrasında daha sık görülmektedir<sup>2,3,9</sup>.

Yapılan çalışmalarda *Candida* endoftalmisinde yanlış tanının %50'lere varan oranlarda olduğu bildirilmektedir<sup>10,11</sup>. Yanlış tanı ve tedavi sonucunda kalıcı görme kaybı gelişebilmektedir. Fungal endoftalmilerin daha nadir görülmelerinin yanı sıra bakteriyel endoftalmiler gibi belirli bir tedavi protokolleri bulunmamaktadır. İnvazif fungal enfeksiyonlarda amfoterisin B altın standart olarak kabul edilse de *Candida* endoftalmisinde kabul görmüş bir tedavi şeması bulunmamaktadır<sup>12</sup>. Bu nedenle sunulan deneysel çalışmada tavşanlarda oluşturulan in vivo *Candida* endoftalmisinde uygulanan medikal, cerrahi ve medikal + cerrahi olacak şekilde farklı tedavi yöntemlerinin sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Göz Hastalıkları ve Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dallarının katkıları ile DEÜTF Hayvan Laboratuvarında yapıldı. Uygulanacak tedavi protokolleri için üniversite hayvan etik kurulundan onay alındı. Çalışmada fungal endoftalmi oluşturmak için standart *C.albicans* ATCC 90028 suşu kullanıldı. *C.albicans*, Saboraud dekstroza agar (SDA, Oxoid) ekildikten sonra 37°C'de 24 saat inkübe edildi ve daha sonra SDA'dan birkaç koloni alınarak 2 ml steril serum fizyolojik (SF) ile 10<sup>7</sup> cfu/ml olacak şekilde süspansiyon hazırlandı.

Beyaz, erkek, 2-3 kg ağırlığında 32 adet Yeni Zelanda tavşanlarının sağ gözleri çalışma gözü olarak seçildi. Tavşanların gözlerinde fungal endoftalmi oluşturabilmek için; ketamin anestezisi sonrasında her tavşanın sağ gözüne, 25-G insülin iğnesi ile limbusun 2 mm gerisinden intravitreal 0.1 ml *C.albicans* süspansiyonu enjekte edildi ve tavşanlar günlük izleme alındı.

Enjeksiyondan sonraki 10. günde bir tavşan ölü bulundu. Veteriner hekim ölüm nedenini anestezi komplikasyonu olarak kabul etti. Çalışmaya 31 adet tavşanla devam edildi. Enjeksiyondan sonraki 15. günde, tavşanlar ameliyat mikroskobu (Zeiss OPMI 1FC) altında muayene edildi. Tavşan gözlerinde silier ejeksiyon, vitreusda bulanıklık ve inci kümelerinin görülmesi endoftalmi lehine kabul edildi. Tüm gözlerde endoftalmi izlendi. Mikrobiyolojik kültür için 25-G insülin iğnesi ile limbusun 2 mm gerisinden vitreus aspirasyonu (~0.1 ml) yapıldı. Vitreus örneklerinden direkt yayma hazırlandı ve SDA'ya kantitatif kültürleri yapıldı. Kültürler 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Hem direkt yayılan vitreus örnekleri hem de SDA kültürlerinden hazırlanan preparatlar Gram boyama ile değerlendirildi. Germ tüp testi ve klamidiospor oluşumu ile *C.albicans* tanımlaması yapıldı.

Enjeksiyondan sonraki 21. günde tavşan gözleri farklı tedavi uygulamaları için rastgele dört gruba ayrıldı. Grup 1'deki (n= 7) tavşan gözlerine sadece intravitreal amfoterisin B (Ambisome®, Gilead Science, USA) enjeksiyonu yapıldı. Grup 2'de (n= 8), intravitreal amfoterisin B ile birlikte intravitreal deksametazon (Deksamet®, Biosel, Türkiye) enjeksiyonu yapıldı. Grup 3'te (n= 8) öncelikle pars plana vitrektomi (PPV), ardından intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu yapıldı. Grup 4'te (n= 8), PPV yaptıktan sonra intravitreal amfoterisin B enjekte edilmesini takiben silikon yağı (Sil-1000®, Dorc, Hollanda) enjekte edildi. İntravitreal enjeksiyonlar 25-G insülin iğnesi ile limbusun 2 mm gerisinden yapıldı. İntravitreal tedavi dozları A-mod ultrasonografi kullanılarak aksiyel uzunluk (AU) ölçülerek hesaplandı. Bu çalışmada glob küre olarak kabul edildi ve kürenin hacmi AU kullanılarak,  $\frac{4}{3} \pi (1/2 \text{ AU cm}^3)$  formülü ile hesaplandı. Vitreus hacmi, Teichmann'ın<sup>11</sup> çalışması göz önüne alınarak, tüm glob hacminin %75'i olarak kabul edildi. Yetişkin insanlarda AU genellikle 21-28 mm arasındadır (~2.4 cm, yarıçapı 1.2 cm). Tavşan gözünün AU'su yetişkin insan AU'sunun ~1/2'si kadardır (~1.2 cm, yarıçapı 0.6 cm). Bu değerler eşliğinde yetişkin globunun hacmi  $7.23 \text{ cm}^3 [4/3 \pi (1.2)^3]$ , tavşan globunun hacmi  $0.90 \text{ cm}^3$  tür  $[4/3 \pi (0.6)^3]$ . Sonuçlara bakıldığında tavşan globunun hacmi, yetişkin glob hacminin 1/8'idir. İntravitreal ilaç doz ayarlaması bu sonuçlara göre yapıldığından tavşan gözlerine intravitreal yapılan amfoterisin için doz  $0.62 \mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$ , verilen deksametazon içinde  $0.05 \mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$  olarak hesaplandı ve uygulandı. Vitreoretinal cerrahi için, ameliyat mikroskobu altında peritomiye takiben limbusun 2 mm gerisinden 4.0 mm infüzyon kanülü (Visitec REF 585173, USA) takıldı ve standart üç port kor vitrektomi yapıldı. Silikon verilecek olan gözlere de 1300 cts'lik silikon, vitrektomi sonrasında, infüzyon kanülündeki üçlü musluktan yön değişikliği yapılarak elden özel silikon enjektörleri ile steril koşullar altında verildi.

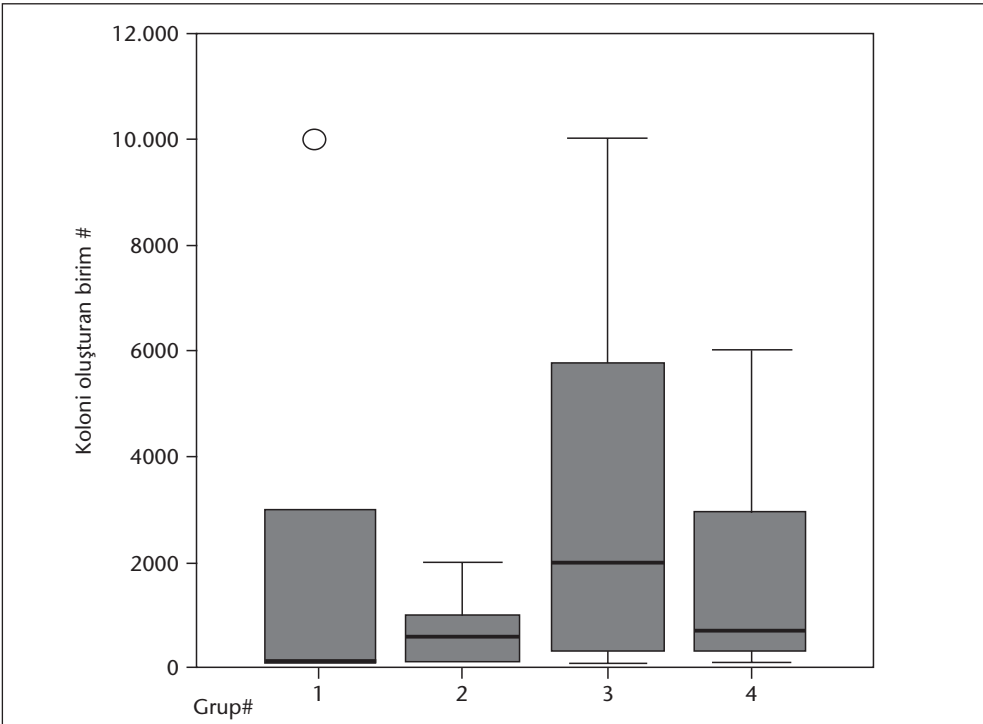
Tedavi öncesi 15. günde ve tedavi sonrası 35. günde, limbusun 2 mm gerisinden 25-G insülin iğnesi ile vitreus örnekleri alındı. Fungal endoftalmi oluşturulduğunda yapılan

mikrobiyolojik tanımlama basamakları tekrarlandı ve tavşanların gözleri ameliyat mikroskopu altında değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen sonuçlar non-parametrik Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak p değeri < 0.05 anlamlı kabul edildi. Değişik tedavi rejimleri uygulanan gruplar arasındaki farklılıklar ise Fisher exact test kullanılarak analiz edildi.

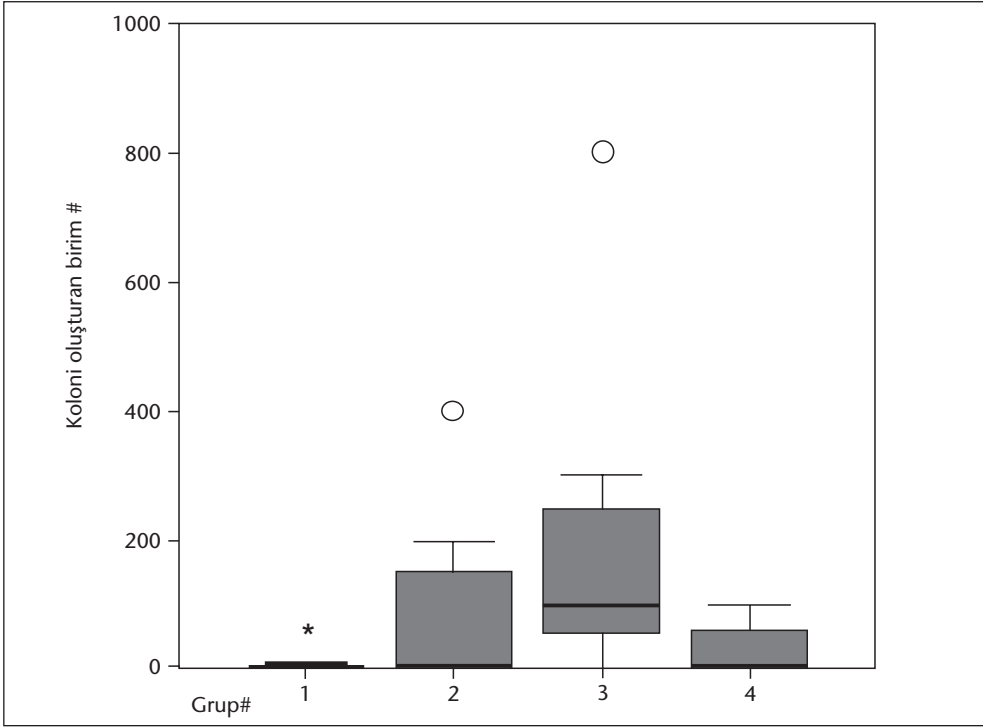
## BULGULAR

*Candida* enfeksiyonu oluşumunu izleyen 15. günde, 31 tavşanın sağ gözlerinden alınan vitreus örneklerinde *C.albicans* üremiştir. Tedavi öncesi 15. günde, her grup için vitreus örneklerindeki koloni sayısı (koloni oluşturan ünite; cfu) belirlenmiştir (Şekil 1). Enfeksiyondan sonraki 15. günde, her grup, vitreus örneklerindeki koloni sayısı açısından birbirleriyle karşılaştırılmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0.46). Çalışma grubunu oluşturan tavşanların hiçbirisinde disemine kandidiazis görülmemiştir.

Enfeksiyondan sonraki 21. günde, tavşan gözlerine uygulanan dört farklı tedavi protokolü sonrası 35. günde alınan vitreus örnekleri değerlendirildiğinde; en düşük koloni sayısı Grup 1’de gözlenmiş, bunu sırasıyla Grup 4, Grup 2 ve Grup 3 izlemiştir (Şekil 2).



Şekil 1. Tedavi öncesi 15. günde alınan vitreus örneklerindeki koloni oluşturan birim sayısının gruplara göre dağılımı.



**Şekil 2.** Tedavi sonrası 35. günde alınan vitreus örneklerinde koloni oluşturan birim sayısının gruplara göre dağılımı.

Tedavi öncesi ve sonrası alınan vitreus örneklerindeki koloni miktarları birbirleriyle karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p= 0.04$ ). Tedavi sonrası 35. gün vitreus örneklerindeki cfu değerleri açısından tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede Grup 1, sırasıyla Grup 2 ( $p= 0.57$ ), Grup 3 ( $p= 0.04$ ) ve Grup 4 ( $p= 1.00$ ) ile; Grup 2, Grup 3 ( $p= 0.11$ ) ve Grup 4 ( $p= 1.00$ ) ile; Grup 3, Grup 4 ( $p= 1.11$ ) ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar toplu olarak incelendiğinde sadece Grup 1'deki vitreus örneğindeki koloni miktarı ile Grup 3 karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p= 0.04$ ). İkinci en iyi sonuçlar PPV cerrahisi sonrasında amfoterisin B enjeksiyonu ve silikon yağı verilen Grup 4'teki tavşan gözlerinde görülmüştür. Grup 2'deki gözlerde ise Grup 4'e göre daha fazla üreme kaydedilmiştir. En kötü sonuçlar Grup 3'te tespit edilmiştir.

## TARTIŞMA

Oküler kandidiaziste korioretinit, takiben vitritis ve endoftalmi görülmektedir. Korioretinit tedavisinde sistemik antifungal kullanımı tek başına çoğunlukla yeterlidir<sup>4</sup>. Vitreusun tutulduğu vitritis ve endoftalmi varlığında intravitreal enjeksiyonlarla birlikte PPV cerrahisine gereksinim duyulabilmektedir<sup>13-15</sup>. *Candida* endoftalmisinde tek başına geçerli bir tedavi seçeneği olmasa da PPV cerrahisi, intravitreal ve sistemik antifungal tedavi seçe-

nekleri ile birlikte veya tek başına tercih edilmektedir<sup>15,16</sup>. Bazı çalışmalarda *Candida* endoftalmisinin şiddetine göre tek başına intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu ile başarı bildirilirken bazılarında intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu ile birlikte PPV cerrahisi de önerilmektedir<sup>12,14,15,17</sup>. Yapılan in vivo deneysel çalışmalarda tavşan gözlerindeki endoftalmi tedavisinde intravitreal amfoterisin B enjeksiyonunun yeterli olduğu gözlenmiştir<sup>18</sup>.

Amfoterisin B, sistemik mikozların tedavisinde etkili olan ilk poliyen olsa da oküler dokulara geçişi çok iyi değildir<sup>19</sup>. Bu nedenden dolayı oküler enfeksiyonlarda intravitreal enjeksiyonu tercih edilmektedir<sup>20,21</sup>. Yapılan çalışmalarda intravitreal 5 µg/0.1 ml amfoterisin B enjeksiyonunun *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına veya sistemik amfoterisin B kullanımı ile beraber etkili olduğu gösterilmiştir<sup>22</sup>. Tekrarlayan enjeksiyonlarda amfoterisin B'nin olası retinal toksisitesi nedeniyle lipozomal formu tercih edilmektedir<sup>23,24</sup>. Lipozomal amfoterisin B, ilacın yarılanma ömrünü uzatırken, toksik etkilerini azaltmaktadır<sup>21,25</sup>.

"Infectious Diseases Society of America (IDSA)"nın 2004 yılında yayımladığı kandidiazis kılavuz makalesinin içerisinde endoftalmi tedavisinin, enfeksiyonun şiddetine göre belirlenmesi önerilmektedir<sup>26</sup>. Medikal tedavinin yanı sıra PPV cerrahisinin ortam bulaıklığını temizlemek, mikroorganizmanın ortamdaki uzaklaşmasını sağlamak, kültür için örnek almak ve vitreus içine ilaç vermek, olası gelişmiş retina dekolmanını yatıştırmak gibi avantajları belirtilmektedir<sup>2,7,8,26</sup>. Ayrıca, intravitreal amfoterisin B tedavisinin hala tartışmalı taraflarının olduğu da bildirilmiştir<sup>26</sup>. Özellikle tekrarlayan enjeksiyonlarda retina toksisitesinin akılda tutulması vurgulanmaktadır<sup>26,27</sup>.

Bu çalışmada en iyi sonuçlar sadece intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu yapılan Grup 1'de görülmüştür. İlacın etkinliğinin iyi olması endoftalmi olan tavşan gözlerinde vitreusun bulunması ve bunun sonucunda ilacın klerensinin uzaması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. İkinci en iyi sonuçlar PPV cerrahisi sonrasında amfoterisin B enjeksiyonu ve silikon yağı verilen Grup 4'teki tavşan gözlerinde saptanmıştır. Vitrektomi sonrasında amfoterisin B enjeksiyonu ve silikon yağı verilen tavşan gözlerinde daha az sayıda koloni olduğu belirlenmiştir. Göz içinde amfoterisin B'nin klerensini ölçme şansımız olmasa da silikon yağının, tıpkı Grup 1'deki vitreus dokusu gibi amfoterisin B'nin klerensini yavaşlattığı ve etkinliğini artırdığı düşünülmüştür. Endoftalmi tedavisinde PPV cerrahisi sonrasında silikon yağının enjeksiyonunun endoftalminin kontrolünde rolü olup olmadığı hala netlik kazanmamıştır. Özdamar ve arkadaşları<sup>28</sup>, silikon yağının mikroorganizmalar üzerindeki etkinliğini araştırmak için yaptıkları in vitro çalışmada, *C.albicans* kolonilerinin 14. günde elimine olduğunu göstermişler ve silikon yağının *C.albicans* kolonilerinin üremelerini baskılayıcı bir etkisinin olabileceğini ifade etmişlerdir.

Intravitreal amfoterisin B ve deksametazon enjeksiyonu yapılan Grup 2'deki gözlerde Grup 4'e göre daha fazla üreme kaydedilmiştir. Intravitreal steroid verilen tavşan gözlerinde koloni sayısının, steroid verilmeyen diğer gruplara göre daha fazla olduğu ve enfeksiyonun daha az baskılandığı gözlenmiştir. Bu gruptaki gözlerde deksametazon enjeksiyonunun fungal üremeyi artırıcı etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Endoftalmi tedavisinde intravitreal steroidler, inflamasyonun kontrolü ve dokunun kendi inflamatuvar

yanıtını azaltabilmek amacıyla kullanılmaktadır<sup>29</sup>. Yapılan çalışmalarda, oküler fungal enfeksiyonlarda steroid kullanımının immün yanıtı baskılayarak, enfeksiyonun daha derin dokulara yayılmasına ve daha agresif seyretmesine neden olacağı bildirilmektedir<sup>23</sup>. Ancak bu görüşlerin aksine Shulman ve Peyman<sup>30</sup> çalışmalarında, fungal endoftalmi tedavisinde intravitreal steroidlerin yararlı etkilerinin olduğunu belirtmektedir. Çalışmamızda en olumsuz sonuçlar, PPV cerrahisi sonrasında amfoterisin B enjeksiyonu yapılan Grup 3'te görülmüştür. Bu gözlerde cerrahi ile vitreus dokusunun alınmasının ilacın klerensinin hızlanmasına neden olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak; bu çalışmanın verileri değerlendirildiğinde, *Candida* endoftalmisinde ilk planda intravitreal amfoterisin B enjeksiyonu planlanmalı, klinik değerlendirmede enfeksiyonun kontrolünün yeterli olmadığı düşünülürse PPV cerrahisi ile beraber amfoterisin B ve silikon yağ tamponadı kullanılması akılda tutulmalıdır. İnflamatuvar yanıtın çok yoğun olduğu olgularda intravitreal steroid kullanımı tercih edilecek ise enfeksiyonun olası diseminasyonu açısından çok sıkı takibi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Affeldt JC, Flynn HW, Forster RK, Mandelbaum S, Clarkson JG, Jarus GD. Microbial endophthalmitis resulting from ocular trauma. *Ophthalmology* 1987; 94: 407-13.
2. Shah CP, McKey J, Spurr MJ, Maguire J. Ocular candidiasis: a review. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 466-8.
3. Lamaris GA, Esmaili B, Chamilos G, et al. Fungal endophthalmitis in a tertiary care cancer center: a review of 23 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 343-7.
4. Khan FA, Slain D, Khakoo RA. *Candida* endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1711-21.
5. Gönüllü N, Küçükbaşmacı Ö, Kır N, Anç Ö. *Candida albicans* endoftalmisi olgusu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002; 32: 127-9.
6. Narang S, Gupta A, Gupta V, et al. Fungal endophthalmitis following cataract surgery: clinical presentation, microbiological spectrum, and outcome. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 609-17.
7. Najmi NG, Song HF, Ober RR. Presumed *Candida* endogenous fungal endophthalmitis: a case report and literature review. *Optometry* 2007; 78: 454-9.
8. Williams MA, McMullan R, Hedderwick S, Mulholland DA, Best RM. Diagnosis and treatment of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmologica* 2006; 220: 134-6.
9. Schiedler V, Scott IU, Flynn JR, Davis JL, Benz MS, Miller D. Culture-proven endogenous endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 725-31.
10. Binder MI, Chua J, Kaiser PK, Procop GW, Isada CM. Endogenous endophthalmitis. An 18-year review of culture-positive cases at a tertiary care center. *Medicine* 2003; 82: 97-105.
11. Teichmann KD. Intravitreal injections: does globe size matter? *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 1886-9.
12. Akler ME, Vellend H, McNeely DM, Walmsley SL, Gold WL. Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 657-64.
13. 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.
14. Martinez-Vazquez C, Fernandez-Ulloa J, Bordon J, et al. *Candida albicans* endophthalmitis in brown heroin addicts: response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1130-3.
15. Osthoff M, Hilge R, Schulze-Döbold C, Bogner JR. Endogenous endophthalmitis with azole-resistant *Candida albicans*-case report and review of the literature. *Infection* 2006; 34: 285-8.

16. Gregori NZ, Flynn HW, Miller D, et al. Clinical features, management strategies, and visual acuity outcomes of *Candida* endophthalmitis following cataract surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007; 38: 378-85.
17. Tremblay C, Barza M, Szoka F, Lahav M, Baum J. Reduced toxicity of liposome-associated amphotericin B injected intravitreally in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 711-8.
18. Axelrod A, Peyman G. Intravitreal amphotericin B treatment of experimental fungal endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1973; 76: 584-8.
19. Drouhet E, Dupont B. Evolution of antifungal agents: past, present, and future. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 4-10.
20. Pflugfelder SC, Flynn HW, Zwickey TA, et al. Endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 1988; 95: 19-30.
21. Liu KR, Peyman GA, Khoobehi B. Efficacy of liposome-bound amphotericin B for the treatment of experimental fungal endophthalmitis in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1527-34.
22. Smiddy WE. Treatment outcomes of endogenous fungal endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9: 66-70.
23. Wykoff CC, Flynn HW, Miller D, Scott IU, Alfonso EC. Exogenous fungal endophthalmitis: microbiology and clinical outcomes. *Ophthalmology* 2008; 115: 1501-7.
24. Baldinger J, Doft BH, Burns SA, Johnson B. Retinal toxicity of amphotericin B in vitrectomised versus non-vitrectomised eyes. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 657-61.
25. Barza M, Baum J, Tremblay C, Szoka F, D'Amico DJ. Ocular toxicity of intravitreally injected liposomal amphotericin B in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 259-63.
26. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al; for the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
27. Velpandian T, Narayanan K, Nag TC, Ravi AK, Gupta SK. Retinal toxicity of intravitreally injected plain and liposome formulation of fluconazole in rabbit eye. *Indian J Ophthalmol* 2006; 54: 237-40.
28. Özdamar A, Aras C, Öztürk R, Akın E, Karaçorlu M, Ercikan C. In vitro antimicrobial activity of silicone oil against endophthalmitis-causing agents. *Retina* 1999; 19: 122-6.
29. Samiy N, D'Amico DJ. Endogenous fungal endophthalmitis. *Int Ophthalmol Clin* 1996; 36: 147-62.
30. Schulman JA, Peyman GA. Intravitreal corticosteroids as an adjunct in the treatment of bacterial and fungal endophthalmitis: a review. *Retina* 1992; 12: 336-44.