

## DENEYSEL STAPHYLOCOCCUS EPİDERMİDİS ENDOFTALMİSİNDE VİTREUS NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNE İNTRAVİTREAL TROVAFLOKSASİNİN ETKİSİ

### Effects of intravitreal trovofloxacin on vitreous nitric oxide levels in experimental Staphylococcus epidermidis endophthalmitis

Sarper KARAKÜÇÜK<sup>1</sup>, G Ertuğrul MİRZA<sup>2</sup>, İnci KARAKÜÇÜK<sup>3</sup>  
Bülent SÜMERKAN<sup>4</sup>, Turhan OKTEN<sup>5</sup>, Recep SARAYMEN<sup>6</sup>, Tamer HAYTOĞLU<sup>7</sup>

#### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada deneysel tavşan modelinde oluşturulan *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) endoftalmisinde intravitreal trovafloksasinin vitreus nitrik oksit düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmada 26 tavşan kullanıldı ve 4 gruba ayrıldı. İlk üç gruptaki 22 tavşanın sağ gözüne deneyin birinci günü intravitreal 100000 CFU *S. epidermidis* ATCC 12228 suşu, dördüncü gruptaki 4 tavşanın sağ gözlerine ise serum fizyolojik enjekte edildi. Enjeksiyonu takibeden 24. saatte birinci gruptaki 8 tavşanın sağ gözüne, 48. saatte ikinci gruptaki 8 tavşanın sağ gözüne intravitreal 100mg trovafloksasin uygulandı. Üçüncü grubu oluşturan 6 tavşanın sağ gözü, tedavi uygulanmayan kontrol grubunu oluşturdu. Yetmişikinci saatte tüm gözler enükle edildi ve klinik, histolojik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Vitreus nitrik oksit (ortanca) düzeyleri sağ ve sol gözlerde şöyle bulundu: Grup 1 Sağ: 208.5085 mmol/L, Sol: 148.6170 mmol/L ( $p=0.036$ ); Grup 2 Sağ: 254.9505 mmol/L, Sol: 220.7920 mmol/L ( $p=0.735$ ); Grup 3 Sağ: 217.8220 mmol/L, Sol: 165.8090 mmol/L ( $p=0.068$ ); Grup 4 (kontrol) Sağ: 132.6530 mmol/L, Sol: 189.1400 mmol/L ( $p=0.180$ ; Wilcoxon signed ranks testi). Gruplarda vitreus nitrik oksit düzeyleri ile klinik ve histolojik skorlar arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Grup 1'de vitreus nitrik oksit düzeyleri ve mikrobiyolojik skorlar arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.916$ ;  $p=0.001$ ; Spearman korelasyon analizi).

**Sonuç:** Vitreus nitrik oksit düzeyinin artması ile mikrobiyolojik skorların azalması, nitrik oksitin mikroorganizmanın çoğalmasını önleyici yönde etki yaptığını düşündürmektedir. Bunlar ilk sonuçlardır ve endoftalmi modellerinde vitreus nitrik oksit düzeylerine yönelik çalışmalarda peroksit düzeylerinin de saptanması, gerçek hasar hakkında bize daha ayrıntılı bilgi verebilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Endoftalmi, Nitrik oksit, *Staphylococcus epidermidis*, Trovafloksasin

#### Abstract

**Purpose:** This study was designed to test the effects of intravitreal trovafloxacin on the vitreous nitric oxide levels on an experimental rabbit model of *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) endophthalmitis.

**Material and Methods:** Among twenty-six rabbits, 22 were given intravitreal 100 000 CFU *S. epidermidis* ATCC 12228. At 24 hours, Group 1 (8 rabbits) and at 48 hours, Group 2 (8 rabbits) received 100 mg intravitreal trovafloxacin. Group 3 (6 rabbits) was used as inoculated but untreated controls. Four rabbits (Group 4) were used as uninfected controls. Clinical scores were calculated at 24, 48 and 72 hours. Microbiological and histopathological scorings were made. Vitreous nitric oxide levels were determined in challenged animals and in controls and were correlated to the microbiological and histopathological scores.

**Results:** Median vitreous nitric oxide levels were as follows: Group 1 Right eyes: 208.5085 mmol/L, Left eyes: 148.6170 mmol/L ( $p=0.036$ ); Group 2 Right eyes: 254.9505 mmol/L, Left eyes: 220.7920 mmol/L ( $p=0.735$ ); Group 3 Right eyes: 217.8220 mmol/L, Left eyes: 165.8090 mmol/L ( $p=0.068$ ); Control Right eyes: 132.6530 mmol/L, Left eyes: 189.1400 mmol/L ( $p=0.180$ ; Wilcoxon signed ranks test). Vitreous nitric oxide levels did not correlate with the clinical and histological scores in any of the groups. ( $p>0.05$ ). In group 1 right eyes, there was a negative correlation between the vitreous nitric oxide levels and the microbiological scores. ( $r=-0.916$ ;  $p=0.001$ ; Spearman's correlation analysis).

**Conclusion:** Observed increase in the vitreous nitric oxide levels despite a decrease in the number of cultured microorganism may suggest that nitric oxide has an inhibitory effect on the growth of *S. epidermidis*. These are the preliminary results and we conclude that peroxynitrite levels must also be determined to better evaluate the role of nitric oxide in experimental endophthalmitis models.

**Key Words:** Endophthalmitis, Nitric oxide, *Staphylococcus epidermidis*, Trovafloxacin,

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Göz Hastalıkları. Y.Doç.Dr.<sup>1</sup>, Prof.Dr.<sup>2</sup> Biyokimya Y.Doç.Dr.<sup>3</sup>  
Mikrobiyoloji.Doç.Dr.<sup>4</sup>, Patoloji. Prof.Dr.<sup>5</sup>, Biyokimya.Dr.<sup>6</sup>  
Göz Hastalıkları Araştırma Gör. Dr.<sup>7</sup>

Geliş tarihi: 3 Mart 1999

Göz içi operasyonlarının ve göz yaralanmalarının en çekinilen komplikasyonu, endoftalmidir. Endoftalmi gelişen bir gözde görsel prognoz ciddi bir tehdit altındadır ve pek çok vakada gözü kurtarmak mümkün olamamaktadır. *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) endoftalmi yapan ajanlar arasında en sık saptanan etkenlerden birisidir (1,2). Endoftalmi tedavisinde klasik antibiyotiklere alternatif olarak sistemik, topikal, subkonjonktival ve intravitreal sefazolin (3), vankomisin(4,5) ve kinolonlar (6,7) uygulanmış, ancak sonuçlar tam olarak yüz güldürücü olmamıştır.

Trovafloksasin, Gram pozitif mikroorganizmalara etkili yeni bir florokinolondur ve etkinliği, bu sınıfta yer alan siprofloksasin ve ofloksasin ile kıyaslanabilir düzeydedir (8). Ng ve arkadaşları (9), deneysel bir tavşan endoftalmi modelinde oral trovafloksasin kullanmışlar ancak bu antibiyotikğin oral olarak tek başına yeterli olmadığını ve bir başka ajanla birlikte kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. Biz bu çalışmada oral kullanım yerine ilaç konsantrasyonlarının optimal düzeye çıkabildiği vitreus içi uygulamayı tercih ettik ve bu uygulamanın endoftalminin seyri üzerine etkisini belirlemeyi amaçladık.

Nitrik oksit , son zamanlarda dikkat çeken bir atmosferik gazdır ve vücuttaki birçok hücre tarafından sentezlendiği ortaya konulmuştur. Nitrik oksit' in oldukça değişken etkileri vardır ve vasküler tonus, sinir iletimi, immün sistem üzerine etkileri bildirilmiştir. Gözde uveit, retinit, glokom ve retina dejeneresansında rolü olduğu öne sürülmektedir (10). Endoftalmi gibi gözün çok şiddetli bir enflamasyonunda vitreus nitrik oksit düzeyleri hakkında henüz bir çalışma yoktur. Vitreus nitrik oksit düzeyi ile endoftalminin klinik, mikrobiyolojik ve histolojik parametreleri arasındaki korelasyonun belirlenmesi, endoftalimde nitrik oksitin rolü hakkında bilgilerimizi arttıracak, muhtemel bir nitrik oksit inhibisyonu ile yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesine katkıda bulunabilecektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1) Deneysel koşulların hazırlanması

#### a) Mikrobiyoloji:

Bu çalışmada *S.epidermidis* ATCC 12228 suşu kullanıldı. E-test yöntemiyle trovafloksasin'in MIC değeri 0.03mg/L olarak tespit edildi. İntravitreal inokülasyon öncesinde suş 18 saat süre ile 35° C de 'tryptic soy broth' sıvı besi yerinde inkübe edildi. Üreyen bakteri suspansiyonu dakikada 3200 devirde 10 dakika santrifüj edildi, üst sıvı döküldükten sonra serum fizyolojikle resuspense edildi. Bakteri suspansiyonunun türbiditesi 625 nm dalga boyunda 0.08-0.1 absorbans verecek şekilde ayarlandı (11). Bu absorbansta türbidite veren bir bakteri suspansiyonu, yaklaşık olarak mililitrede 108 canlı bakteri içermektedir [12]. Seri dilüsyonlar yapıldıktan sonra mililitrede 106 canlı bakteri içeren solüsyonlar intravitreal enjeksiyon için hazırlandı. Gerçek konsantrasyonu belirlemek için koloni sayımları yapıldı.

Trovafloksasin, üretici firma tarafından sağlandı (Pfizer Inc, CP-099, 219-27; Lot#25381-070-04) ve distile suda aseptik olarak eritilerek 1 mg/mL konsantrasyonda solüsyon elde edildi; bu solüsyonun 0.1 mL si (100 mg trovafloxacin) vitreus kavitesine enjekte edildi.

#### b) Deneysel hayvanlar ve klinik gözlem:

Bu çalışmada ağırlıkları 3-3.5 kg arasında değişen 26 adet albino Yeni-Zelanda cinsi erişkin tavşan kullanıldı ve birinci grupta 8, ikinci grupta 8, üçüncü grupta 6 ve dördüncü grupta 4 tavşan olmak üzere dört gruba ayrıldı. İndirekt oftalmoskop ile muayeneden önce topikal uygulanan 1% atropin sülfat ve %10 fenilefrin HCl ile pupillalar dilate edildi. İntravitreal enjeksiyondan önce hayvanlar 1:1 ketamin HCl (30mg/kg) ve xylazine HCl (10mg/kg) karışımı ile sedatize edildi. Tüm intravitreal enjeksiyonlar, inspektif olarak 1 mL lik tüberkülin enjektörünün ucuna takılan 27- gauge' luk iğne ile üst-nazal limbustan 2 mm uzaklıktan, iğnenin kesik ucu retinadan uzak olacak tarzda ve

orta vitreus boşluğuna yavaşça yapıldı.

Her enjeksiyonda vitreusa toplam olarak 0.1 mL sıvı verildi. Enjekte edilecek sıvının göz içi basıncı nedeni ile yara dudağından geri gelmemesi için intravitreal enjeksiyonlardan önce 0.1 mL vitreus aspire edildi. Tüm intravitreal enjeksiyonlar sağ gözlerle yapıldı. Sol gözler, herhangi bir bakteri inokülasyonu yapılmamış ve anatomik yapısı bozulmamış kontrol gözlerini oluşturdu.

İlk üç gruptaki 22 tavşanın sağ gözüne deneyin birinci günü saat 9.00 da intravitreal olarak 100 000 CFU *S.epidermidis* ATCC 12228 suşu enjekte edildi, dördüncü gruptaki 4 tavşanın sağ gözlerine ise kontrol grubunu oluşturmak üzere serum fizyolojik enjekte edildi.

Intravitreal *S.epidermidis* enjeksiyonunu takip eden 24. saatte birinci gruptaki 8 tavşanın sağ gözüne, 48. saatte ikinci gruptaki 8 tavşanın sağ gözüne intravitreal 100mg trovafloksasin enjekte edildi. Bu enjeksiyonlar sırasında da üçüncü grubu oluşturan 6 tavşandan üçünün sağ gözüne 24. saatte ve üçünün sağ gözüne ise 48. saatte serum fizyolojik enjekte edildi.

Tüm hayvanların sağ ve sol gözleri, deneyin başladığı andan itibaren 24 saatlik aralıklarla, herhangi bir enjeksiyon yapılmadan önce düzenli olarak ve pupillalar dilate edilerek indirekt oftalmoskopi ile muayene edildi. Enjeksiyonlar, aynı oftalmolog tarafından yapıldı. Günlük klinik bulgular, tavşanların hangi gruba ait olduğu konusunda önceden bilgilendirilmeyen iki oftalmolog tarafından derecelendirildi. Klinik skorlamada Pleyer ve arkadaşlarının yöntemi kullanıldı (13).

Yetmişikinci saatte son klinik muayeneden sonra hayvanlar sedatize edilerek mikrobiyolojik ve biyokimyasal analiz için iki ayrı insülin iğnesiyle gözlerden 0.1'er mL vitreus aspire edildi. Daha sonra histolojik inceleme için gözler enükle edildi ve tavşanların yaşamı intrakardiyak pentotal ile sonlandırıldı. Çalışma protokolü için Erciyes

Üniversitesi etik kurulunun onayı alındı.

## 2) Alınan numunelerin değerlendirilmesi

### a) Mikrobiyoloji:

Alınan vitreus örnekleri (0.1mL), seri olarak seyreltildi ve kantitatif analiz için kanlı agar besi yerine ekim yapılarak 35° C de 48 saat inkübe edildi. İnkübasyon periyodunun sonunda oluşan koloniler sayıldı ve *S. epidermidis* olarak tanımlı yapıldı (14). Mikrobiyolog, aspiratların hangi gözlerden elde edildiği konusunda önceden bilgilendirilmedi.

### b) Histoloji:

Enükle edilen gözler, ayrı ayrı numaralandırıldı, %10 luk tamponlu formaldehitte 96 saat süreyle tespit edildi ve daha sonra %50 etanole alınarak, koronal ve sagittal planda kesitler yapılarak rutin histolojik takibe alındı. Doku takibinden sonra parçalar parafine gömüldü ve 5 mikronluk kesitler elde edilerek hematoxylin-eosinle boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Patolog, gözlerin hangi gruptaki tavşanlara ait olduğu konusunda önceden bilgilendirilmedi. Histopatolojik bulgular, Meredith' in yöntemine göre ön kamara reaksiyonu, korneal ve limbal reaksiyon, siliyer cisim infiltratları, vitreus bulguları, koroidal engojman, hücre infiltrasyonu, retina dekolmanı, nekroz, reseptör hasarı gibi bulgular esas alınarak 0-3 arasında derecelendirildi (15).

### c) Biyokimya:

Nitrik oksit son ürünleri olan nitrat ve nitritler, spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Vitreus numuneleri vortekslenerek Eppendorf tüpleri içinde 0.5 M NaOH ve %10 ZnSO<sub>4</sub> çözeltisi ile deproteinize edildi (16), 25000 g' de +4 C° de 5 dakika süre ile santrifüjü takiben elde edilen berrak süpernatant, kör ve standartlarda analizler yapıldı (17). İlk önce nitratlar, nitrat redüktaz (0.05 U/mL) ve kofaktörler ile (NADPH, 90 mmol/L ve FAD, 3.12 mmol/L) nitritlere dönüştürüldü. Daha sonra total nitritler Greiss reaktifi ile tespit edilerek absorbanslar Vmax kinetic microplate okuyucuda 550 nm' de okundu. Konsantrasyon hesaplamaları

*Deneyssel staphylococcus epidermidis endoftalmisinde vitreus nitrik oksit düzeylerine intravitreal trovafloksasinin etkisi*

sodyum nitrit standartlarına göre yapıldı ve sonuçlar standart eğriden mmol/L olarak belirlendi.

İstatistiksel olarak nitrit ve nitrat düzeylerine (mmol/L) ait medyan değerler hesaplandı. Sağ ve sol gözler arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığını saptamak amacı ile de Wilcoxon signed ranks testi kullanıldı. Vitreus nitrik oksit düzeyleri ile klinik ve histolojik skorlar arasındaki korelasyon Spearman'ın korelasyon analizi ile araştırıldı;  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### SONUÇLAR:

*S. epidermidis* enjekte edilen grupların çoğunda 72. saat sonunda klinik olarak endoftalmi bulguları gözlemlendi (Şekil 1). Histolojik bulguların şiddeti,



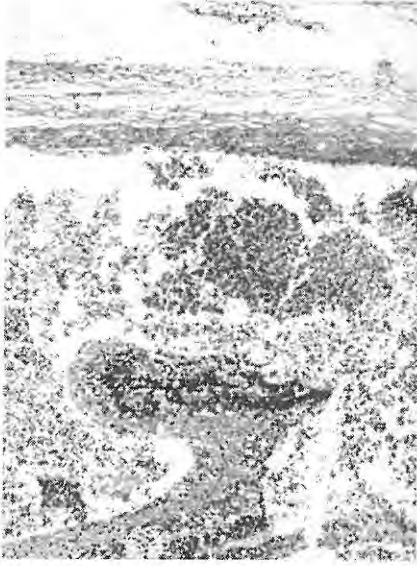
**Şekil 1.** *S. epidermidis* enjekte edilen tavşan gözünde 72 saat sonunda gelişen endoftalmiye bağlı olarak kapak kenarlarında mukopürülan sekresyon, konjonktivalarda ve iriste hiperemi, korneada ödem ve vitreusta bulanıklık görülmektedir.

gruplar içerisinde 0 (Şekil 2) ile 3 (Şekil 3) arasında değişkenlik gösterdi. Mikrobiyolojik olarak da aspiratlarda 0-10 000 arasında değişen miktarlarda koloni üremesi gözlemlendi.

Vitreus nitrik oksit (ortanca) düzeyleri şöyle bulundu: Grup 1 Sağ gözler: 208.5085 mmol/L, Sol gözler: 148.6170 mmol/L ( $p=0.036$ ); Grup 2 Sağ gözler: 254.9505 mmol/L, Sol gözler: 220.7920 mmol/L ( $p=0.735$ ); Grup 3 Sağ gözler: 217.8220 mmol/L, Sol gözler: 165.8090 mmol/L ( $p=0.068$ ); Grup 4 (kontrol) Sağ gözler: 132.6530 mmol/L, Sol gözler: 189.1400 mmol/L ( $p=0.180$ ; Wilcoxon signed ranks testi). Hiç bir grupta vitreus nitrik oksit düzeyleri ile klinik ve histolojik skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ). Grup 1 de vitreus nitrik oksit düzeyleri ve mikrobiyolojik skorlar arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.916$ ;  $p=0.001$ ; Spearman korelasyon analizi).



**Şekil 2.** Serum fizyolojik enjekte edilmiş kontrol grubuna ait normal histolojik görünüm. Hematoxylin-eosin, X400.



**Şekil 3.** *Stahylococcus epidermidis* (100 000 CFU) enjeksiyonu yapılmış ancak trovafloksasin enjeksiyonu yapılmamış tavşan gözünün histolojik kesitinde 3. derecede enflamasyon gözlenmektedir. Retinada nekroz ve yoğun polimorf çekirdekli lökosit infiltrasyonu göze çarpmaktadır. Hematoxylin-eosin, X200.

## TARTIŞMA

Endoftalmi tedavisinde kullanılan antibiyotikler konusunda genelde kabul gören görüş, optimal etki için bu ajanların vitreus içine verilme zorunluluğudur. Bugüne kadar çeşitli kinolonlar vitreus içerisine uygulanmış, kısmen başarı elde edilmiştir (18-21).

Bu çalışmada trovafloksasin, vitreus içerisine enjeksiyonu takip eden 24 ve 48. saatlerde uygulandı. Burada amaçlanan klinik olarak endoftalmi tanısının genellikle operasyon ya da yaralanma üzerinden 24 saat geçtikten sonra konulabildiği ve en erken tedaviye 24 saat sonra başlanabilmesidir. Gecikilmiş durumlarda 48 saat geçtikten sonra bile tedaviye başlanabildiği bildirilmiştir (2).

Gerek nitrik oksit, gerekse süperoksitler gibi radikallerin uveitlerde rolü olduğuna dair yayımlar mevcut olmasına rağmen vitreus nitrik oksit düzeyleri ile ilgili bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Nitrik oksit, biyolojik sistemlerde süperoksitlerle birleşince peroksinitritler oluşmaktadır. Bu bileşiklerin de rolü hakkında pek az şey bilinmekte, ancak yüksek oranda oksidan bileşikler oldukları ve membran lipidlerini okside edebildikleri bilinmektedir (22).

Nitrik oksit, daha çok endotoksin ile oluşturulmuş deneysel uveit modellerinde araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda ise retina dokusunda peroksinitritler tespit edilmiştir (23). L-NAME gibi nitrik oksit antagonistlerinin ise deneysel uveit seyrini hafiflettikleri bildirilmiştir (24-28).

*S. epidermidis* enjeksiyonu yapılan gözlerde nitrik oksit düzeyi, enjeksiyon yapılmayan gözlerle karşılaştırıldığında genelde daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yalnızca birinci grupta görülmüştür. Grup 1' deki gözlerde daha erken (24. saat) antibiyotik enjeksiyonuna rağmen vitreus nitrik oksit düzeylerinin diğer gruplara göre daha yüksek olması çelişkili görülebilir. Bu, antibiyotik uygulanmasına ve mikroorganizma sayısı azalmasına rağmen nitrik oksit düzeylerinin aynı hızla azalmadığının bir göstergesi olabilir. Nitrik oksit düzeylerinin daha ileri dönemlerde de belirlenmesi ve zamana karşı ne gibi bir değişkenlik gösterdiğinin saptanması, aydınlatıcı olacaktır.

Grup 1 de vitreus nitrik oksit düzeyleri ve mikrobiyolojik skorlar arasında negatif korelasyon saptandı ( $r = -0.916$ ;  $p = 0.001$ ; Spearman korelasyon analizi). Mikrobiyolojik skorların azalmasına rağmen vitreus nitrik oksit düzeyinin yükselmesi dikkat çekici bir korelasyondur. Bu, artan nitrik oksit konsantrasyonlarının mikroorganizmanın çoğalmasını önleyici yönde etki yaptığını akla getirebilmektedir. Hayashi ve arkadaşları da (29) benzer bir çalışmada nitrik oksitin toksoplazmosis enjeksiyonuna karşı koruyucu rolü olduğunu belirlemişlerdir. Böyle bir koruyucu etkinin varlığı, daha geniş serilerde yapılacak araştırmalarla

belirlenebilecektir.

Bizim çalışmamızda da nitrik oksit düzeylerinde artışa rağmen mikroorganizma sayısındaki azalma, nitrik oksitin son derece kararsız bir molekül olmasıyla ve bazı antibakteriyel etkilerinin bulunmasıyla açıklanabilir.

Biyolojik sistemlerde nitrik oksit düzeylerine yönelik çalışmalarda peroksinitrit düzeylerinin de saptanması, gerçek hasar hakkında bize daha ayrıntılı bilgi verebilecektir.

Bu bir ön çalışmadır. Daha geniş serilerde değişik suşlar kullanılarak yapılacak çalışmalarda endoftalimde vitreustaki nitrik oksitin rolü daha iyi belirlenebilecektir.

**Teşekkür:** Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Trovafloksacin, Pfizer Inc. USA tarafından sağlanmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Puliafito CA, Baker AS, Haaf J, Foster CS. Infectious endophthalmitis: review of 36 cases. *Ophthalmology* 1982; 89:921-929.
2. Strmen P, Hlavackova K, Ferkova S, Vavrova K, Jakabovicova E, Vrastilova M. Endophthalmitis after intraocular interventions. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 211:245-9.
3. Alfaro DV, Runyan T, Kirkman E, Tran VT, Liggett PE. Intravenous cefazolin in penetrating eye injuries. *Retina* 1993; 13:331-334.
4. Donahue SP, Kowalski RP, Eller AW, DeVaro JM, Jewart BH. Empiric treatment of endophthalmitis. Are aminoglycosides necessary? *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 45-47.
5. Smith MA, Sorenson JA, D'Aversa G, Mandelbaum S, Udell I, Harrison W. Treatment of experimental methicillin-resistant staphylococcus epidermidis endophthalmitis with intravitreal vancomycin and intravitreal dexamethasone. *J Infect Dis* 1997; 175: 462-466.
6. Marrakchi-Benjaafar S, Cocheran I, Pocardo JJ, Carbon C. Systemic prophylaxis of experimental staphylococcal endophthalmitis: comparative efficacy of sparfloxacim, pefloxacim, imipenem, vancomycin, and ampicillin. *J Infect Dis* 1995; 172:1312-1316.
7. Madu AA, Mayers M, Perkins R, et al.: Aqueous and vitreous penetration of ciprofloxacin following different modes of systemic administration. *Exp Eye Res* 1996; 63:129-136.
8. Olsson-Liljequist B, Hoffman BM, Hedlund J: Activity of Trovafloxacin against blood isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:671-675.
9. Ng EW, Samiy N, Ruoff KL, Cousins FV, Hooper DC, von Gunten S, D'Amico DJ, Baker AS. Treatment of experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis with oral trovafloxacin. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:278-287.
10. Becquet F, Courtois Y, Goureau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes. *Surv Ophthalmol* 1997; 42: 71-82.
11. Hindler J. Antimicrobial susceptibility testing. In: Isenberg HD (ed): *Clinical Microbiology Procedures handbook*. American Society for Microbiology. Washington DC, 1992, p. 5.16.27.
12. Barry AL. Procedures and Theoretical Considerations for testing Antimicrobial Agents in Agar Media. In: Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Williams and Wilkins. Baltimore, 1991. pp 1-16.
13. Pleyer U, Mondino BJ, Adamu SA, Pitchejian-Halabi H, Engstrom RE, Glasgow B. Immune response to *Staphylococcus epidermidis* in a rabbit model. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2650-2663.
14. Coudron PE, Jones DL, Dalton HP, Archer GL. Evaluation of laboratory tests for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 764-9
15. Meredith TA, Trabelsi A, Miller MJ, Aguilar E, Wilson LA. Spontaneous sterilization in experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 1990;

- 31:181-186.
16. Davidge ST, Stranko CP, Roberts JM. Urine but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1008-1013.
  17. Diaz J, Serrano E, Acosta F, Carbonell LF. Reference interval for human plasma nitric oxide end products. *Clinical Biochemistry* 1998; 31: 513-515.
  18. Sakai H, Mochizuki K, Torisaki M, Yamashita Y, Komatsu M, Tanahashi T. Nontoxic intravitreal dose of ofloxacin for rabbit retina. *Ophthalmic Res.* 1994; 26:344-351.
  19. Meredith TA, Aguilar HE, Miller MJ, Gardner SK, Trabelsi A, Wilson LA. Comparative treatment of experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 857-860.
  20. Maxwell DP Jr, Brent BD, Orillac R, Baber WB, Majeux PA. A natural history study of experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis. *Curr Eye Res* 1993; 12:907-912.
  21. Maxwell DP Jr, Brent DB, Diamond JG, Wu LW. Effect of intravitreal dexamethasone on ocular histopathology in a rabbit model of endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98:1370-1375.
  22. Wu GS, Zhang J, Rao NA. Peroxynitrite and oxidative damage in experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1333-1333.
  23. Gritz DC, Montes C, Attala LR, Wu GS, Sevanian A, Rao NA. Histochemical localization of superoxide production in experimental autoimmune uveitis. *Curr Eye Res* 1991; 10: 927-931.
  24. Allen JB, McGahan MC, Ferrell JB, Adler KB, Fleisher LN. Nitric oxide synthase inhibitors exert differential time-dependent effects on LPS-induced uveitis. *Exp Eye Res* 1996; 62:21-28.
  25. Behar-Cohen FF, Savoldelli M, Parel JM, et al. Reduction of corneal edema in endotoxin-induced uveitis after application of L-NAME as nitric oxide synthase inhibitor in rats by iontophoresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 897-904.
  26. Parks DJ, Cheung MK, Chan CC, Roberge FG. The role of nitric oxide in uveitis. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 544-546.
  27. Mandai M, Yoshimura N, Yoshida M, Iwaki M, Honda Y. The role of nitric oxide synthase in endotoxin-induced uveitis: effects of NG-nitro L-arginine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3673-3680.
  28. Tilton RG, Chang K, Corbett JA, et al. Endotoxin-induced uveitis in the rat is attenuated by inhibition of nitric oxide production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3278-3288.
  29. Hayashi S, Chan CC, Gazzinelli RT, Pham NT, Cheung MK, Roberge FG. Protective role of nitric oxide in ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 644-648.