

بررسی حساسیت آنتی بیوتیکی فلور باکتریال ملتحمه بیماران مبتلا به کاتاراکت جراحی شده در بیمارستان امام خمینی کرمانشاه-۱۳۸۳

محمد رضا انصاری^{۱*}، حمید مدنی^۲، ابراهیم قادری^۱، فریبا شیخی^۳، جلیل امیدیان^۴، فرید دانشگر^۲، بهروز نعیمی^۴

۱. چشم پزشکی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۲. متخصص میکروب شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
۳. پزشک عمومی، کارشناس گروه پیشگیری و مبارزه با بیماریهای دانشگاه علوم پزشکی کردستان
۴. دانشجوی پزشکی

* نشانی برای مکاتبه: تهران، خیابان ستارخان، چهارراه نیایش، بیمارستان حضرت رسول (ص) تلفن: ۰۲۱-۲۲۵۷۷۴۰۸

Dr_mohammadrezaansari@yahoo.com

دریافت مقاله: آبان هشتاد و پنج پذیرش برای چاپ: فروردین هشتاد و شش

چکیده

مقدمه و هدف: هر ساله آنتی بیوتیک های جدیدی تولید می شود به طوری که امروزه چشم پزشکان میتوانند در گروه وسیعی از آنتی بیوتیک ها جهت درمان بیماران دست به انتخاب بزنند. ولی با گذشت زمان و استفاده از آنتی بیوتیک ها مقاومت بوجود می آید. این مطالعه به بررسی حساسیت آنتی بیوتیکی فلور باکتریال ملتحمه بیماران مبتلا به کاتاراکت جراحی شده در بیمارستان امام خمینی کرمانشاه میپردازد.

روش کار: این مطالعه به صورت توصیفی روی بیماران مبتلا به کاتاراکت انجام شد. در این پژوهش از فورنیکس قدامی و ملتحمه پالپیرال قبل از شروع جراحی و شستشو با بتادین یا نرمال سالین سواب تهیه و کشت داده شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود عفونتهای چشمی، جسم خارجی در چشم، مصرف آنتی بیوتیک موضعی یا سیستمیک در یک هفته قبل از جراحی بود. تجزیه و تحلیل داده با استفاده از نرم افزار SPSS Ver 12 و آزمون مربع کای انجام گرفت.

یافته ها: از ۱۷۰ نمونه ۸۹ مورد (۵۲/۴٪) کشت مثبت داشتند. در ۷۹ کشت (۸۸/۸٪) استافیلوکوک کوآگولاز منفی، در ۷ کشت (۷/۹٪) استاف اورئوس، در ۲ کشت (۲/۲٪) پروتئوس و ۱ مورد (۱/۱٪) سیتروباکتر رشد کرد. در ۸۲ مورد (۹۵/۳٪) از استافیلوکوک ها نسبت به آمیکاسین، ۸۶ مورد (۱۰۰٪) نسبت به سیپروفلوکساسین و ۴۱ مورد (۴۷/۷٪) نسبت به سفتازیدیم حساسیت وجود داشت. اختلاف بین مقاومت در مردان و زنان به لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0.02$).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد مقاومت دارویی استافیلوکوک های فلور چشم در آینده به یک مشکل تبدیل خواهد شد. هرچند مقاومت کامل در مطالعه پایین بود. مقاومت نسبت به وانکومایسین و سفتازیدیم بسیار بالا بود و لازم است این مشکل مورد بررسی بیشتر قرار گیرد. در حال حاضر سیپروفلوکساسین به عنوان یک آنتی بیوتیک که کمترین مقاومت دارویی در برابر آن وجود دارد مطرح است.

واژگان کلیدی: آنتی بیوتیک، مقاومت، فلور چشم

مقدمه

استافیلوکوک است که بدون اسپور، غیر متحرک، گرم مثبت و بدون کپسول است. تعدادی از این باکتریها جزو فلور نرمال چشم بوده و میتوانند باعث بلفاریت مزمن (۵،۶)، کنژنکتیویت (۷،۸)، کراتیت (۹-۱۱) و اندوفتالمیت (۱۲،۱۳) گردند. به رغم اهمیت این گروه از پاتوژنها، هنوز مطالعات کمی در این زمینه صورت گرفته است (۱۴).

جراحی کاتاراکت شایعترین جراحی چشم در دنیا است و یکی از عوارض نگران کننده در این جراحی اندوفتالمیت است. هرچند این عارضه شایع نیست ولی در صورت عدم درمان مناسب باعث ایجاد عوارض شدید در چشم میشود (۱). باکتریهای گرم مثبت مسئول حدود ۶۰٪ تا ۸۰٪ از این عفونت هستند (۲) و اکثر این باکتریها جزو فلور نرمال ملتحمه میباشند (۳،۴). یکی از گونه های باکتری که در چشم پزشکی حائز اهمیت میباشد

اطلاعات توسط نرم افزار SPSS 12 و آزمون تی و مربع کای مورد بررسی قرار گرفت و $P < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

میانگین سنی افراد شرکت کننده در این مطالعه $64/02 \pm 15/8$ سال بود. ۹۰ نفر (۵۲/۹٪) آنان مرد و ۸۰ نفر (۴۷/۱٪) زن بودند و مجموعاً ۸۲ (۴۸/۲٪) چشم راست و ۸۸ (۵۱/۸٪) چشم چپ در این مطالعه بررسی شد.

نتیجه ۸۹ نمونه (۵۲/۴٪) کشت مثبت بود. در ۲، ۷، ۷۹ و ۲ یک مورد به ترتیب استافیلوکوک کواگولاز منفی، استاف اورئوس، پروتئوس و سیتروباکتر رشد کرد. از ۸۶ کشت مثبت از نظر استافیلوکوک در ۸۲ مورد (۹۵/۳٪) به آمیکاسین و ۴۴ مورد (۵۱/۲٪) به سفنازیدیم حساسیت وجود داشت. تمام استافیلوکوک های جدا شده به سیپروفلوکساسین حساس بودند (جدول ۱). در ۷۵ مورد (۸۷/۶٪) مقاومت دارویی نسبی یا کامل یا هر دو مشاهده گردید و در ۱۱ مورد (۱۲/۴٪) هیچگونه مقاومت دارویی یافت نشد. ۲۱ ایزوله (۲۴/۴٪) فاقد مقاومت کامل بودند. این ایزوله ها یا دارای مقاومت نسبی و یا بدون مقاومت (۱۱ مورد حساس به تمام آنتی بیوتیک ها) دارویی بودند (جدول ۲). از ۲ مورد پروتئوس ۱ مورد به وانکومایسین مقاومت نسبی و ۱ مورد به تریمتوپریم مقاومت کامل داشت و نسبت به دیگر آنتی بیوتیکها حساس بود. یک مورد سیتروباکتر به کلیه آنتی بیوتیکها حساس بود.

از ۸۹ کشت مثبت ۴۶ مورد مربوط به بیماران مرد و ۴۳ مورد مربوط به بیماران زن بود. ۲۷ نمونه (۵۸/۷٪) مربوط به مردان و ۱۵ نمونه مربوط به بیماران زن دارای ارگانسیم فاقد مقاومت یا دارای مقاومت فقط به یک آنتی بیوتیک بود. ارگانسیم های دارای مقاومت به بیش از یک آنتی بیوتیک در مردان ۱۹ مورد و زنان ۲۸ مورد گزارش گردید ($P < 0/02$).

یکی از راههای جلوگیری از اندوفتالمیت استفاده از آنتی بیوتیک به صورت پروپیلاکسی قبل از جراحی است (۴-۱ و ۱۵-۱۸). هر ساله آنتی بیوتیکهای جدیدی تولید می شوند به طوری که امروزه چشم پزشکان میتوانند در گروه وسیعی از آنتی بیوتیکها جهت درمان بیماران دست به انتخاب بزنند (۱۹).

احتمال ایجاد مقاومت در این باکتریها به علت ایجاد عفونتهای مکرر و استفاده مکرر از آنتی بیوتیک زیاد است به صورتی که امروزه شاهد مقاومت آنها به فلوروکینولونهای نسل دوم هستیم (۲۰). در مطالعات گذشته بین افراط در تجویز آنتی بیوتیک و میزان مقاومت باکتریال ارتباطی مشاهده شده است ولی این ارتباط پیچیده بوده و درک آن ساده نیست (۲۱).

با توجه به مقاومت باکتریهای تشکیل دهنده فلور چشم به آنتی بیوتیکها و عدم اطلاع از وضعیت حساسیت آنها، لازم است وضعیت مقاومت دارویی مشخص شده و بر اساس آن درمان شروع گردد. این مطالعه به هدف تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی فلور باکتریال ملتحمه بیماران مبتلا به کاتاراکت انجام گرفت.

روش کار

این مطالعه توصیفی روی بیماران مبتلا به کاتاراکت انجام شد و در آن از فورنیکس قدامی و ملتحمه پالپبرال در ۱۷۰ بیمار نیازمند به جراحی کاتاراکت قبل از شروع جراحی و شستشو با بتادین یا نرمال سالین سوپ تهیه و کشت داده شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود عفونتهای چشمی، جسم خارجی در چشم، مصرف آنتی بیوتیک موضعی یا سیستمیک در یک هفته قبل از جراحی بود.

روش انجام کشت ها به این قرار بود: در مرحله اول جهت گرفتن نمونه و ارسال آن به آزمایشگاه، سوپها در محیط مغذی Triptycasein Soy Broth قرار گرفت. پس از ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه به محیطهای بلاداگار و ائوزین متیلن بلو انتقال یافت و نتایج ثبت گردید. کشت های مثبت از نظر آنتی بیوگرام بررسی گردیدند. بعد از جمع آوری داده ها،

جدول ۱: توزیع استافیلوکوکهای رشد کرده از فورنیکس قدامی و ملتحمه مبتلایان به کاتاراکت بر اساس نمای حساسیت آنها.

نوع باکتری	استافیلوکوک کواگولاز منفی			استافیلوکوک اورئوس			مجموع استافیلوکوکها		
	حساس	مقاومت نسبی	مقاوم	حساس	مقاومت نسبی	مقاوم	حساس	مقاومت نسبی	مقاوم
آمیکاسین	۷۶(۹۶/۲)	۲(۲/۵)	۱(۱/۳)	۶(۸۵/۷)	۱(۱۴/۳)	۰	۸۲(۹۵/۳)	۳(۳/۵)	۱(۱/۲)
سیپروفلوکساسین	۷۹(۱۰۰)	۰	۰	۷(۱۰۰)	۰	۰	۸۶(۱۰۰)	۰	۰
جنتامایسین	۷۱(۸۹/۹)	۵(۶/۳)	۳(۳/۸)	۶(۸۵/۷)	۱(۱۴/۳)	۰	۷۷(۸۹/۵)	۶(۷)	۳(۳/۵)
سفتراکسون	۶۲(۷۸/۵)	۱۱(۱۳/۹)	۶(۷/۶)	۷(۱۰۰)	۰	۰	۶۹(۸۰/۲)	۱۱(۱۲/۸)	۶(۷)
وانکومایسین	۴۶(۵۸/۲)	۲۶(۳۲/۹)	۷(۸/۹)	۲(۲۸/۶)	۴(۵۷/۱)	۱(۱۴/۳)	۴۸(۵۵/۸)	۳۰(۳۴/۹)	۸(۹/۳)
سفنازیدیم	۳۶(۴۵/۶)	۳(۳/۸)	۴۰(۵۰/۶)	۵(۷۱/۴)	۰	۲(۲۸/۶)	۴۱(۴۷/۷)	۳(۳/۵)	۴۲(۴۸/۸)
تریمتوپریم	۲۳(۲۹/۱)	۲۲(۲۷/۸۳)	۳۴(۴۳)	۲(۲۸/۶)	۰	۵(۷۱/۴)	۲۸(۳۲/۶)	۲۲(۲۵/۶)	۳۶(۴۱/۹)
سفتی زوکسیم	۶۸(۸۶/۱)	۵(۶/۳)	۶(۷/۶)	۶(۸۵/۷)	۱(۱۴/۳)	۰	۷۴(۸۶)	۶(۷)	۶(۷)

تعداد (درصد)

جدول ۲: توزیع استافیلوکوکهای رشد کرده از فورنیکس قدامی و ملتحمه مبتلایان به کاتاراکت بر اساس نمای مقاومت آنها.

تعداد آنتی بیوتیکها	مقاومت کامل	مقاومت نسبی
۵ آنتی بیوتیک	۱ (۱/۲)	۲ (۲/۳)
۴ آنتی بیوتیک	۲ (۲/۳)	۰ (۰)
۳ آنتی بیوتیک	۴ (۴/۷)	۶ (۷)
۲ آنتی بیوتیک	۱۹ (۲۲/۱)	۱۳ (۱۵/۱)
۱ آنتی بیوتیک	۳۹ (۴۵/۳)	۲۷ (۲۱/۴)
بدون مقاومت به آنتی بیوتیک	۲۱ (۲۴/۴)	۳۸ (۴۴/۲)
جمع	۸۶ (۱۰۰)	۸۶ (۱۰۰)

* اعداد داخل پرانتز به درصد است .

بحث

مقاومت دارویی با استفاده طولانی و مکرر از آنتی بیوتیکها افزایش می یابد. بر این اساس اطلاع از فلور باکتریال چشم و الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی این ارگانیسرها جهت استفاده مناسب جراح از آنتی بیوتیکها بسیار مهم میباشد (۲۲ و ۲۳).

در مطالعه ما ۱۲/۴٪ نمونه ها نسبت به تمام آنتی بیوتیکها حساس بودند و در ۲۵/۸٪ موارد مقاومت کامل وجود نداشت که تقریباً مشابه مطالعه Pinna (۱۴) و همکاران است که در آن ۱۵٪ از استافیلوکوکها از منفی به تمام آنتی بیوتیکها حساس بودند. در این مطالعه ۵۲/۴٪ کشت ها مثبت بودند. چنین موردی در یک مطالعه ۸۶٪ (۲۳)، در مطالعه Yang (۱۵) ۴۵/۵٪ و در مطالعه Herd (۲۴) ۱۸/۴٪ گزارش شده است.

در این مطالعه نیز همانند سایر مطالعات شایعترین جرم جدا شده استافیلوکوک کوآگولاز منفی بود. این ارگانیسرها جزو مهمترین فلور چشم محسوب میشود و در حال حاضر نیز شایعترین ارگانیسرها جدا شده از بیماران مبتلا به اندوفتالمیت پس از جراحی است و به عنوان عامل بلفاریت مزمن، اندوفتالمیت، کنژکتیویت و کراتیت شناخته شده است (۱۳-۵ و ۲۳).

در این مطالعه مقاومت نسبت به سیپروفلوکساسین وجود نداشت ولی در مطالعه Pinna (۱۴) مقاومت به سیپروفلوکساسین حدود ۷٪ بود. در مطالعات دیگر نیز مقاومت در همین حدود و حتی بیشتر گزارش گردیده است (۱۴، ۲۵ و ۲۶) و در کشورهای اروپایی نیز با هم تفاوت داشته است (۲۷، ۲۸). طی بررسیهای انجام شده مقاومت نسبت به اوفلوکساسین در سطح جهان از سال ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۹ تقریباً ۲،۵ برابر شده است (از ۳۲،۵٪ به ۳۲،۸٪ رسیده است) (۲۶) و این در حالی است که فلوروکینولونها به عنوان پروفیلاکسی در برابر اندوفتالمیت استفاده میشوند (۲۲ و ۲۹-۳۳).

بنظر میرسد میزان مقاومت فلور باکتریال چشم نسبت به سیپروفلوکساسین (و در کل مقاومت به فلوروکینولونها) در ایران هنوز بسیار کم است و برای پیشگیری و درمان اندوفتالمیت این دارو میتواند موثر باشد.

در مطالعه ای (۳۲) وانکومایسین به عنوان داروی موثر در استافیلوکوکهای مقاوم به تمام باکتریها توصیه شده است و در مطالعه Seppala (۳۳) و همکارانش مقاومت نسبت به وانکومایسین یافت نشد. در مطالعه Mino (۲۵) مقاومت نسبت به این دارو کمتر از ۱۰٪ و در مطالعه دیگری (۲۳) مقاومت ۱۰/۵٪ گزارش گردید. در صورتی که در مطالعه ما مقاومت به این دارو بالا بوده و فقط ۵۵/۸٪ باکتریها به وانکومایسین کاملاً حساس بودند. این مسئله باید مورد تحقیق بیشتری قرار گیرد و علت آن مشخص شود. این مسئله در مورد سفنازیدیم که در ۴۷/۷٪ نمونه ها حساسیت نسبت به آن وجود داشت نیز صدق میکند. زیرا در مطالعات دیگر حساسیت نسبت به سفنازیدیم بالاتر گزارش شده است (۲۵). این دو دارو هنوز به طور وسیعی در ایران مورد استفاده قرار نگرفته اند ولی علت این میزان مقاومت بالا مشخص نیست.

در مورد جنتامایسین ۸۹/۵٪ ایزوله های مطالعه حاضر به جنتامایسین حساس بودند. حساسیت به این آنتی بیوتیک در مطالعات دیگر نیز تقریباً در همین حد بوده است (۱۴، ۲۳) و هنوز این آنتی بیوتیک میتواند جایگاه ویژه ای در درمان عفونتهای معمول چشم داشته باشد.

در مطالعه Pinna ۲۹٪ استافیلوکوکها به سه آنتی بیوتیک یا بیشتر مقاوم بودند و در مطالعه دیگری این میزان ۲۵٪ گزارش گردیده است (۵). در یک مطالعه ای (۲۳) مقاومت به ۴ دارو و بیشتر در ۱۰/۵٪ وجود داشت. در مطالعه ما مقاومت کامل به سه دارو و بیشتر در ۸/۲٪ و هر نوع مقاومت (مقاومت نسبی یا مقاومت کامل) در ۳۳/۸٪ نمونه ها وجود داشت. بنظر میرسد که مقاومت دارویی در استافیلوکوک فلور چشم در ایران نیز در آینده به یک معضل تبدیل شود.

احتمال مقاومت باکتریال در افراد دارای عوامل خطر ی مانند بلفاریت مزمن، کنژکتیویت، ترشح، دیابت، بیماریهای اتوایمیون، بیماریهای پوستی، آسم و بیماران دریافت کننده داروهای سرکوب کننده ایمنی بیشتر است (۲۵) و به همین دلیل احتمال اندوفتالمیت در این افراد بیشتر است.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد مقاومت دارویی استافیلوکوک های فلور چشم در آینده به یک معضل تبدیل خواهد شد. هرچند میزان مقاومت کامل در مطالعه پایین بود. مقاومت نسبت به وانکومایسین و سفنازیدیم باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد و مطالعات مشابه در استانهای دیگر نیز انجام شود تا این مشکل مورد بررسی بیشتر قرار گیرد. در حال حاضر سیپروفلوکساسین به عنوان یک آنتی بیوتیک قوی که کمترین مقاومت دارویی در برابر آن وجود دارد مطرح است.

REFERENCES

1. Javitt JC, Kendix M, Tielsch JM, Steinwachs DM, Schein OD, Kolb MM, et al. Geographic variation in utilisation of cataract surgery. *Med Care* 1995;33(1): 90-105.
2. Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2002;109(1):13-24.
3. Kanellopoulos AJ, Dreyer EB. Postoperative infection following current cataract extraction surgery. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36(3):97-107.
4. Sunaric-Megevand G, Pournaras CJ. Current approach to postoperative endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 1997;81(11):1006-15.
5. Dougherty JM, McCulley JP. Comparative bacteriology of chronic blepharitis. *Br J Ophthalmol* 1984;68:524-8.
6. McCulley JP, Dougherty JM. Bacterial aspects of chronic blepharitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986;105:314-8.
7. Soukiasian SH, Baum J. Bacterial conjunctivitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. St Louis, Mosby-Year Book, 1996; vol 2: chap 63.
8. Leibowitz HM. Antibacterial effectiveness of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution in the treatment of bacterial conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:29S-33S.
9. McCulley JP, Dougherty JM, Denau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89:1173-80.
10. O'Brien TP, Maguire MG, Fink NE, et al. efficacy of ofloxacin vs cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1257-65.
11. Hyndiuk RA, Eiferman RA, Caldwell DR, et al. Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0.3% to fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcers. *Ophthalmology* 1996;103:1854-63.
12. Kattan HM, Flynn HW, Pflugfelder SC, et al. Nosocomial endophthalmitis survey: current incidence of infection after surgery. *Ophthalmology* 1991;98:227-38.
13. Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991;98:639-49.
14. Pinna A, Zanetti S, Sotgiu M, Sechi L.A, Fadda G, Carta F. Identification and antibiotic susceptibility of coagulase negative staphylococci isolated in corneal/external infections. *Br J Ophthalmol* 1999;83:771-773.
15. Yang W, Kuang L, Deng F, Xiong J. Study on bacterial strains in conjunctival sac before and after intraocular surgery. *Yan Ke Xue Bao* 1999 Dec;15(4):267-9.
16. Dickey JB, Thompson KD, Jay WM. Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1991;112(3):278-82.
17. Samad A, Solomon LD, Miller MA, Mendelson J. Anterior chamber contamination after uncomplicated phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1995;120(2):143-50.

18. Höfling-Lima AL, Farah ME, Montenegro L, Alvarenga LS, Chalita MRC, You MCZ. Alterações da microbiota conjuntival e palpebral após uso tópico de lomefloxacin e tobramicina na cirurgia de catarata e cirurgia refrativa. *Arq Bras Oftalmol* 2002;65(1):21-9.
19. Leopold IH. Update on antibiotics in ocular infections. *Am J Ophthalmol* 1985 Jul 15;100(1):134-40.
20. Kowalski RP, Karenchak LM, Romanowski EG. Infectious disease: changing antibiotic susceptibility. *Ophthalmol Clin North Am* 2003 Mar;16(1):1-9.
21. Finch R. Bacterial resistance--the clinical challenge. *Clin Microbiol Infect* 2002;8 Suppl 3:21-32; discussion 33-5.
22. Ta CN, Chang RT, Singh K, Egbert PR, Shriver EM, Blumenkranz MS, et al. Antibiotic resistance patterns of ocular bacterial flora. *Ophthalmology* 2003; 110(10):1946-51.
23. Arantes T.E.F, Cavalcanti R.F, Diniz M.D.F.A, Severo M.S, Neto J.L, Castro C.M.M.B. Conjunctival bacterial flora and antibiotic resistance pattern in patients undergoing cataract surgery. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69 (1):
24. Herde J, Tost M, Wilhelms D, Hohne C, Thiele T. Perioperative conjunctival flora .*Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996 Jul;209(1):13-20
25. Mino de Kaspar H, Shriver EM, Nguyen EV, Egbert PR, Singh K, Blumenkranz MS, Ta CN. Risk factors for antibiotic-resistant conjunctival bacterial flora in patients undergoing intraocular surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003 Sep;241(9):730-3.
26. Kurokawa N, Hayashi K, Konishi M, Yamada M, Noda T, Mashima Y. Increasing ofloxacin resistance of bacterial flora from conjunctival sac of preoperative ophthalmic patients in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2002 Sep-Oct;46(5):586-9.
27. Morrissey I, Burnett R, Viljoen L, Robbins M. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other antimicrobials in Europe during 2001/2002. *Journal of Infection* 2004; 49: 109–114.
28. Ly C.N, Pham J.N, Badenoch P.R, Bell S.M, Hawkins G, Rafferty D.L, McClellan K.A. Bacteria commonly isolated from keratitis specimens retain antibiotic susceptibility to fluoroquinolones and gentamicin plus cephalothin. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; 34: 44–50.
29. Ta CN, Egbert PR, Singh K, Shriver EM, Blumenkranz MS, Mino De Kaspar H. Prospective randomized comparison of 3-day versus 1-hour preoperative ofloxacin prophylaxis for cataract surgery. *Ophthalmology* 2002;109(11):2036-40.
30. Snyder-Perlmutter LS, Katz HR, Melia M. Effect of topical ciprofloxacin 0.3% and ofloxacin 0.3% on the reduction of bacterial flora on the human conjunctiva. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(11):1620-5.
31. Graves A, Henry M, O'Brien TP, Hwang DG, Van Burskirk A, Trousdale MD. In vitro susceptibilities of bacterial ocular isolates to fluoroquinolones. *Cornea* 2001;20(3):301-5.
32. Degener JE, Heck MEOC, van Leeuwen WJ, et al. Nosocomial infection by *Staphylococcus haemolyticus* and typing methods for epidemiological study. *J Clin Microbiol* 1994;32:2260–5.

33. Seppala H, Al-Juhaish M, Jarvinen H, Laitinen R, Huovinen P. Effect of prophylactic antibiotics on antimicrobial resistance of viridans streptococci in the normal flora of cataract surgery patients. *Dermatology* 2002; 204 Suppl 1 :92-5.