

## اصطناع وتوصيف مشتق فلافونويدي جديد مثبط لإنزيم KAS III وتقييم فعاليته المضادة للجراثيم

إياد حمد اللوص<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> مدرس- قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية- كلية الصيدلة- جامعة دمشق.

lyad.allous@damascusuniversity.edu.sy

### المخلص:

**خلفية البحث وهدفه:** أصبحت المقاومة الجرثومية من المواضيع الهامة التي تشغل العديد من المنظمات الصحية عموماً ومنظمة الصحة العالمية خصوصاً، لذا كان لابد من إيجاد مجموعات دوائية جديدة مضادة للجراثيم ليس لها مقاومة جرثومية، حيث تعد الصادات الحيوية ذات المنشأ الطبيعي نقطة انطلاق هامة لتطوير وتصميم صادات حيوية جديدة تتمتع بفعالية عالية في مكافحة الإنتانات الجرثومية المختلفة وخصوصاً المقاومة منها. تعد المشتقات الفلافونويدية وأهمها الكريسين أحد أهم المنتجات الواعدة والتي يمكن الاستفادة منها في تطوير صادات حيوية جديدة ليس لها مقاومة جرثومية.

**مواد البحث وطرقه:** تم في هذا البحث إجراء محاكاة حاسوبية على أنزيم **KAS III (FabH)** باستخدام مشتق فلافونويدي جديد (أسيئات الكريسين)، الذي تم اصطناعه من خلال تفاعل الأسترة على الوظيفة الفينولية في الموقع رقم 7 في بنية الكريسين. ولإجراء المحاكاة الحاسوبية تم استخدام بنى الأنزيم البلورية المحددة بأشعة X على البروتينات **IHNJ.pdb** و **6KVS.pdb** العائدة إلى الإيشريكية القولونية والمكورات العنقودية الذهبية. بعد ذلك، جرى العمل على اصطناع المشتق الهدف (أسيئات الكريسين) انطلاقاً من الكريسين بمفاعله مع بلا ماء حمض الخل في وسط من الأسيئون بالتسخين، حيث تم الحصول على المركب الهدف كراسب أصفر والذي تمت تنقيته بالبلورة المتكررة، ووصفت بنيته باستخدام مطياف الامتصاص الضوئي في مجال الأشعة تحت الحمراء والمرئية وفوق البنفسجية، ومطياف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني والكربوني. كما جرى لاحقاً اختبار فعاليته الحيوية على جراثيم الإيشريكية القولونية والمكورات العنقودية الذهبية.

**النتائج:** أظهرت الدراسة الحاسوبية قيم هدف للمشتق الناتج (أسيئات الكريسين) أعلى من قيم الكريسين على الأنزيم الهدف. وكذلك بينت نتائج دراسة الفعالية أن للمشتق المصنع فعالية أكبر من الكريسين تجاه الجراثيم المدروسة. وبذلك تطابقت نتائج الدراسة الحاسوبية مع نتائج الدراسة المختبرية.

**الاستنتاج:** إضافة مجموعة الأستيل على الكربون رقم 7 من بنية الكريسين يؤدي إلى زيادة الفعالية المضادة للجراثيم. **الكلمات المفتاحية:** المقاومة الجرثومية، كريسين، **KAS III**، فعالية مضادة للجراثيم.

تاريخ القبول: 2024/2/15

تاريخ الإيداع: 2024/1/18

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



## Synthesis and characterization of a new flavonoid derivative that inhibits KAS III enzyme and evaluation of its antibacterial activity

Iyad Hamad Allous<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Lecturer . Faculty of Pharmacy, Damascus University.

[iyad.allous@damascusuniversity.edu.sy](mailto:iyad.allous@damascusuniversity.edu.sy)

### Abstract:

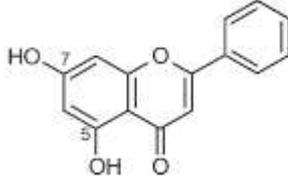
**Background and aim:** Bacterial resistance has become an important topic that concerns many health organizations in general and the World Health Organization in particular. Therefore, it was necessary to find new antibacterial drug groups that do not have bacterial resistance, as antibiotics of natural origin are an important starting point for developing and designing new antibiotics that are highly effective in combating various bacterial infections, especially resistant ones. Flavonoid derivatives, the most important of which is chrysin, are one of the most promising products that can be used to develop new antibiotics that do not have bacterial resistance.

**Materials and Methods:** In this research, computer simulations were carried out on the KAS III (Fab H)enzyme using a new flavonoid derivative (chrysin acetate), which was synthesized through the esterification reaction of the phenolic function at position 7 in the chrysin structure. To achieve the computer simulations, X-ray crystal structures of the enzyme were used on the proteins 1H9J.pdb and 6KVS.pdb from Escherichia coli and Staphylococcus aureus. After that, work was done on the synthesis of the target derivative (chrysenone acetate) based on chrysenone by reacting it with acetic anhydride in a medium of acetone by heating. The target compound was obtained as a yellow precipitate, which was purified by repeated crystallization, and its structure was described using optical absorption spectroscopy. In the field of infrared, visible, ultraviolet, and proton and carbon nuclear magnetic resonance spectroscopy. Its biological effectiveness was later tested on Escherichia coli and Staphylococcus aureus bacteria.

**Conclusion:** Adding an acetate group to carbon atom 7 in chrysin structure leads to increase antibacterial activity.

**Keywords:** Bacterial Resistance, Chrysin, KAS III, Antibacterial Activity.

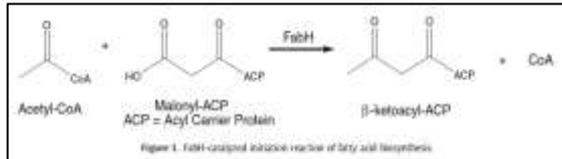




الشكل (1): الصيغة الكيميائية للكريسين

يتواجد الكريسين على نطاق واسع في البروبوليس، والعسل، وفاكهة الآلام، وفي الفطور المعدة للاستهلاك الغذائي. (5) يمتلك الكريسين العديد من التأثيرات البيولوجية المرغوبة: كالتأثير المضاد للسرطان anti-cancer effect (6) والخافض لسكر الدم (7) والمضاد للأكسدة antioxidant effect (8) بالإضافة إلى تأثيراته الإيجابية على صحة القلب والأوعية الدموية cardiovascular health (9). أضف على ذلك تأثيراته المضادة للالتهاب anti-inflammatory effect (10) والمضادة للحساسية antiallergic effect (11) ودوره في حماية الكبد hepatoprotective effect (12) وتعزيز المناعة (13) والصحة الإنجابية reproductive health (14).

هذا ويعد التأثير المضاد للجراثيم antibacterial effect من أبرز تلك التأثيرات حيث يعمل الكريسين على تثبيط أنزيم FabH المنظم لمعدل التخليق الحيوي للأحماض الدسمة المكونة للغشاء السيتوبلازمي لدى الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام حيث يقوم الأنزيم بتوسط التفاعل بين (Acetyl-coA) و (Malonyl-ACP) كما هو موضح في الشكل (2) حيث تعتبر الركيزة الخاصة به عامل أساسي في اصطناع الحموض الدسمة حيث يرمز للأنزيم أيضاً بـ KASIII وبذلك يمثل أنزيم KASIII (FabH) هدفاً واعداً لتصميم أدوية جديدة مضادة للجراثيم. (15)



الشكل (2): دور أنزيم Fab H في اصطناع الحموض الدسمة

## 1- المقدمة Introduction

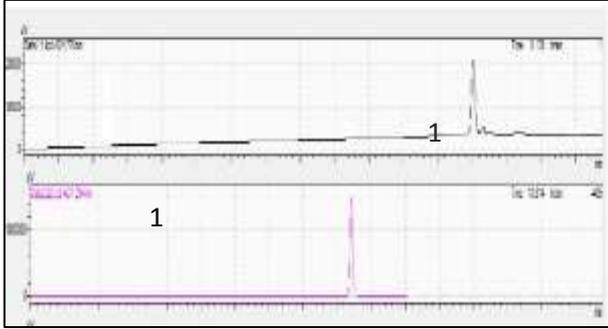
أدى ظهور المقاومة الجرثومية على الصادات الحيوية إلى البحث عن أدوية جديدة من مصادر طبيعية للتخلص من هذه المقاومة، حيث صنفت منظمة الصحة العالمية مقاومة الصادات الحيوية كواحدة من أهم التهديدات والتحديات الصحية في القرن الحادي والعشرين (1). ونظراً للانتشار الكبير لظاهرة المقاومة على الصادات الحيوية، تم الاتجاه لإيجاد أدوية جديدة بهدف التخلص من هذه المشكلة الصحية الخطيرة. وفي هذا الخصوص تمثل المملكة النباتية إحدى أهم المصادر الطبيعية للأدوية، حيث تعد الفلافونويدات من أهم المركبات ذات المنشأ الطبيعي. تنتمي الفلافونويدات إلى مجموعة عديدات الفينول، حيث استحوذت على الكثير من الاهتمام لما تتمتع به هذه المركبات الطبيعية من خصائص علاجية متعددة بما فيها تأثيراتها المضادة للجراثيم، إضافة لسميتها المنخفضة تتمتع هذه المركبات بفعالية عالية تجاه الجراثيم المقاومة للأدوية مثل المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). (2)

يمكن أن تكون الجراثيم مقاومة بطبيعتها لبعض الصادات الحيوية، لكنها قد تكتسبها عن طريق الطفرات التي تحدث في الجينوم أو بالانتقال المتصالب للجينات (3) ونظراً للانتشار الكبير لظاهرة المقاومة على الصادات الحيوية، تم الاتجاه لإيجاد أدوية جديدة بهدف التخلص من تلك المشكلة. تشكل النباتات مصدراً مهماً للأدوية، وتعد الفلافونويدات نواتج استقلاب ثانوية في أغلب النباتات، وتتمتع بخواص بيولوجية وصحية عالية الأهمية. (4)

يعتبر الكريسين من أهم المركبات الفلافونويدية الواعدة حيث يحوي في بنيته على وظيفتي فينول في الموقع 5 و7 من الحلقة A (الشكل 1).



طول موجة 268 nm



الشكل (6): مخطط الكروماتوغرافيا للمركب المصنع مع الكريسين

حيث يظهر الشكل (6) في الطيف الأول قمة الكريسين وفي الطيف رقم 2 قمة المركب الناتج بنسبة نقاوة 99.1 %، وتم إجراء التحاليل التالية للتوصيف ( $^1\text{H}$  &  $^{13}\text{C}$  UV-VIS scan, NMR, ATR-FT-IR)

**2-3-4- اختبار فعالية المشتق المقترح اسيتات الكريسين:**  
حضرت أقراص التحميل من ورق ترشيح عادي بقطر 6 مم، وعقمت بالحرارة الجافة بالدرجة  $160^\circ\text{C}$  لمدة ساعتين. تم إذابة المركب المصنع بالإيثانول، وحمل على القرص العقيم بكمية 30 ميكروغرام ومن ثم جرى تطبيق الأقراص على أطباق بتري عقيمة بوسط من الآغار المزروع بنوعين من السلالات الجرثومية (*Staphylococcus aureus* & *Escherichia coli*).

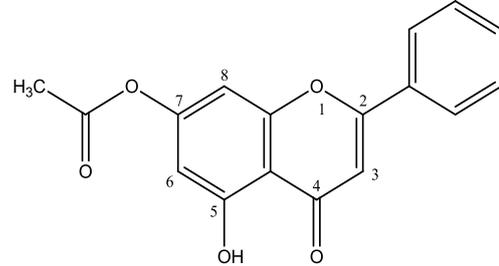
### 3. النتائج والمناقشة Results and Discussion:

#### 3-1- الإرساء الجزيئي:

أظهرت الدراسة الحاسوبية للمشتق ضمن الموقع الفعال لأنزيم KAS III قيمة هدف أعلى من تلك العائدة إلى الكريسين لكل من البنى البلورية IHNJ.pdb و 6KVS.pdb مع قيمة RMSD أقل من 2. هذا وتظهر الأشكال (7) و (8) ارتباط المشتق مع كل من البنى البلورية.

ثم طبقت عملية الإرساء الحاسوبي induced fit للمركب

المقترح الشكل (5)



الشكل (5): بنية المركب المقترح اصطناعه

5-hydroxy-4-oxo-2-phenyl-4H-chromen-7-yl acetate

#### 2-3-2- اصطناع وتنقية المشتق الهدف:

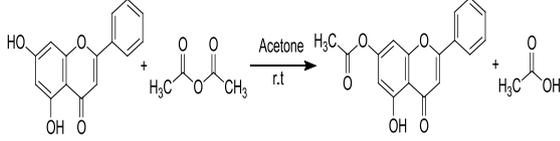
أذيب 1 ميلي مول (0.25g) من الكريسين، و 1.5 ميلي مول (0.5g) من بلا ماء حمض الخل في الأسيتون كل على حدة. بعد ذلك أضيف محلول الكريسين ويضع قطرات من حمض الكبريت (حفاز لتفاعل الأسترة) إلى دورق تفاعل سعة 100 mL، بعد ذلك أضيف محلول بلا ماء حمض الخل قطرة فقطرة إلى دورق التفاعل خلال مدة زمنية قدرها ساعة وبوجود محرك مغناطيسي وسُخِّن المزيج إلى الدرجة  $50^\circ\text{C}$  بوجود مبرد صاعد. تمت مراقبة التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC باستخدام صفائح السيليكا ويطور متحرك يتألف من الهكسان وولات الإيثيل والميثانول بنسبة (0.05 : 0.7 : 9.2) أُوقِف التفاعل بعد اختفاء بقعة الكريسين وذلك بعد مضي 5 ساعات على بدء التفاعل. ظهر في الدورق راسب أصفر كثيف، تم ترشيحه وغسله بالأسيتون ومن ثم إعادة بلورته مرتين متتاليتين باستخدام الأسيتون للحصول على نقاوة عالية. جفف الراسب بعدها بالفرن لمدة 24 ساعة بدرجة حرارة  $40^\circ\text{C}$ .

#### 2-3-3- التحقق من نقاوة المشتق الهدف وتوصيفه:

تم التأكد من نقاوة المشتق عن طريق HPLC-UV حيث كان الطور المتحرك (خلات الأمونيوم: ميثانول بنسبة 75:25) وعمود C8(150\*4.6\*5) وبسرعة تدفق 1.1 mL/min وعند

## 3-2- اصطناع المشتق:

يظهر الشكل (9) معادلة تفاعل اصطناع المشتق الهدف والشروط المستخدمة لإجرائه



الشكل (9): معادلة التفاعل لتشكل خلاص الكريسين

أجري التفاعل باستخدام الأسيتون كوسط ملائم وعلى مبرد صاعد، وتمت إضافة بلا ماء حمض الخل نقطة فنقطة.

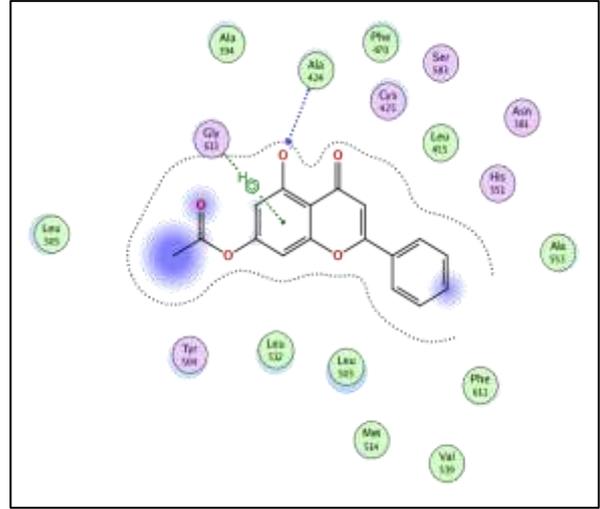
## 3-3- توصيف المشتق الهدف :

يوضح الجدول (1) الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب المحضر:

الجدول (1): الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب المحضر

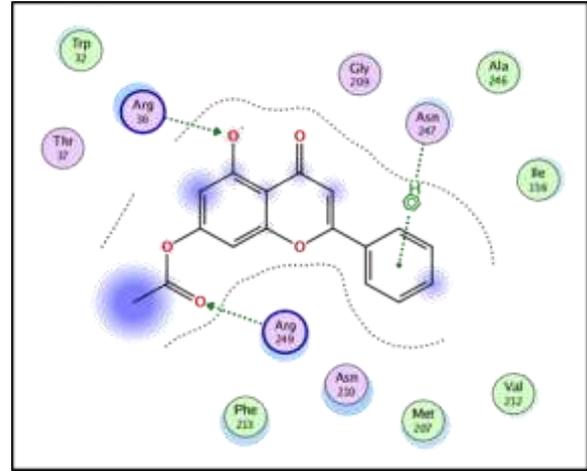
$C_{17}H_{12}O_5$	الصيغة الجزيئية
296 غ/مول	الوزن الجزيئي
$180-181^{\circ}C$	درجة الانصهار
70	مردود التفاعل %
أصفر فاتح	اللون
أسيون	مذيب البلورة المتكررة

أظهر التحليل الطيفي بمطيافية (FT-IR) للمركب المحضر ظهور عصابة امتصاص عند العدد الموجي  $1749\text{ cm}^{-1}$  تعود لامتصاص لمجموعة كربونيل الوظيفة الإستيرية كما هو موضح في الشكل (10) التي لم تكن موجودة في طيف الكريسين الشكل (11)



الشكل (7): ارتباط المشتق مع 6KVS.pdb

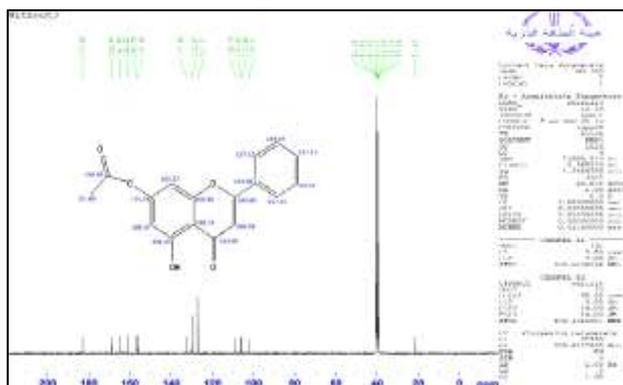
يظهر الشكل (7) ارتباط المشتق مع الأنزيم في المكوّنات العنقودية الذهبية برابط متقبل هيدروجيني مع (424 ALA) وبقيمة (score:-6.2) و(RMSD:0.9)



الشكل(8): ارتباط المشتق مع 1HNJ

يظهر الشكل (8) ارتباط المشتق مع الأنزيم في الإيشريكية القولونية برابط معطي هيدروجيني (أرجينين 36) رابطة متقبل هيدروجيني مع (أرجينين 249) بقيمة (SCORE (-5.8) وقيمة RMSD(1.5)، وهذا ما يجعل المشتق المصنوع أكثر فعالية من الكريسين حاسوبياً.

مع طيف الكريسين المعياري) بسبب ارتباط جذر الاستيل في هذا الموقع، وبقاء الانزياح الكيميائي للكربون رقم 5 عند نفس القيمة 161.2. مما يؤكد حدوث تفاعل الاسترة على المجموعة الفينولية في الموقع 7 فقط دون حدوث أي تفاعل على المجموعة الفينولية في الموقع 5 (بسبب الإعاقة الفراغية).



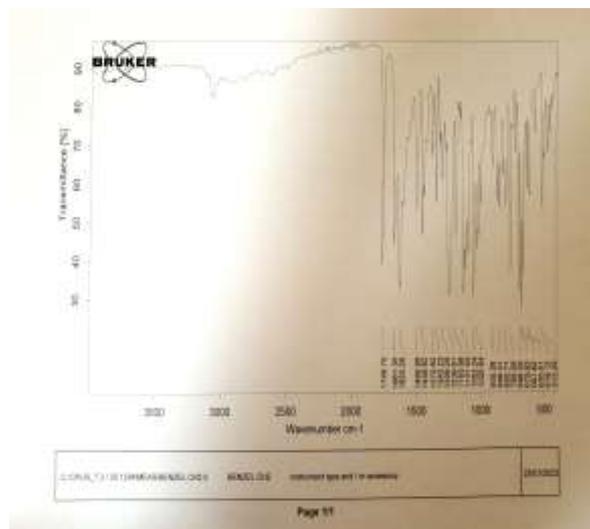
الشكل (12): طيف الطنين النووي المغناطيسي الكربوني  $^{13}\text{C}$  NMR للمركب المصطنع

هذا وأظهرت نتائج طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني لهذا المركب المصطنع، أضاف إلى ذلك غياب قمة

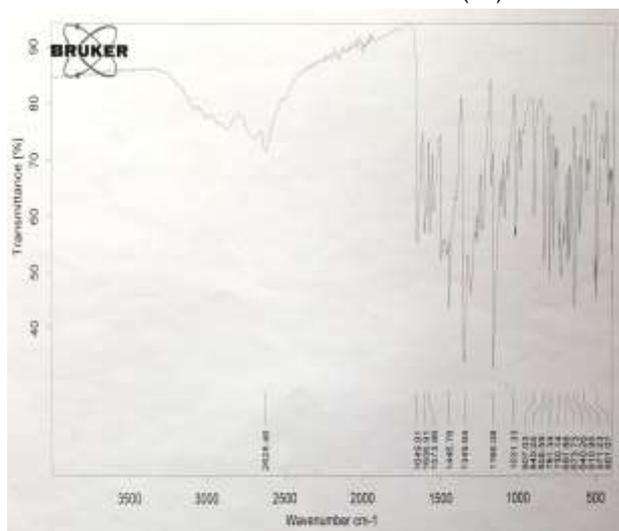
الشكل (13) الانزياحات الكيميائية التالية:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, deuterated DMSO)  $\delta$  12.82 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.58-7.568 (m, 3H), 7.184 (d, J = 2.4, 1H), 6.68 (d, J = 2.35, 1H), 6.522 (s, 1H), 2.3 (s, 3H).

حيث يلاحظ أن عدد البروتونات يبلغ 12 وهو يتوافق مع البنية المقترحة للمركب المصطنع، أضاف إلى ذلك غياب قمة البروتون للمركب في الموقع 7 وبقائها في الموقع 5 (بالمقارنة مع طيف الكريسين المعياري)، مما يثبت مرة ثانية أيضاً حدوث التفاعل عند الوظيفة الفينولية في الموقع رقم 7 دون الموقع رقم 5.



الشكل (10): طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب المحضر



الشكل (11): طيف الأشعة تحت الحمراء للكريسين

كما أظهرت نتائج طيف الرنين النووي المغناطيسي لذرة الكربون  $^{13}\text{C}$  NMR الشكل (12) الانزياحات الكيميائية التالية:

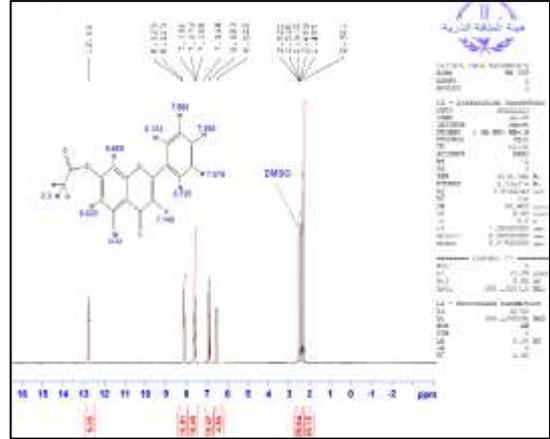
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  183.08 (1C), 168.9 (1C), 164.68 (1C), 161.23 (1C), 156.7 (1C), 156.38 (1C), 132.88 (1C), 129.67 (2C), 127.11 (3C), 108.73 (1C), 106.23 (1C), 105.88 (1C), 102.17 (1C), 21.5 (1C).

حيث يتوافق عدد ذرات الكربون الكلي 17 مع عدد ذرات كربون المركب المصطنع مع تغير واضح ومميز في قيمة الانزياح كيميائي الموافق للكربون رقم 7 إلى 156.7 (بالمقارنة

محمل فقط بالإيتانول ووضعه على الطبق



الشكل (14): اختبار فعالية المشتق على الإيشريكية القولونية



الشكل (13): طيف الطنين النووي المغناطيسي البروتوني  $^1\text{H NMR}$  للمركب المصنوع

### 3-4- اختبار الفعالية الحيوية:

يظهر الجدول (2) الأقطار الوسطية مقدرة بالـ (mm) لهالات التنبيت على السلالات الجرثومية المدروسة بالمقارنة مع الصادات الحيوية المرجعية حيث تم إجراء الاختبار ثلاث مرات.

الجدول (2): أقطار اختبار الفعالية الجرثومية

الجدول (3): أقطار اختبار الفعالية الجرثومية

المشتق	RSD%	SD	average	Staphylococcus aureus (mm)
Chrysin	0.89	0.1154	12.86	13-12.8-12.8
Chrysin Acetate	0.55	0.1154	20.86	21-20.8-20.8
IPM	-	-	-	NA
CXM	-	-	-	NA
AK	-	-	-	NA
CFM	-	-	-	NA
AMC	-	-	-	0 (R)
TEC	0	0	0	12-12-12 (R)
TE	0.28	0.0577	20.3	20-20-20 (S)
NIT	0.76	0.1154	15.3	15-15.2-15.2 (I)

يظهر الشكل (15) اختبار فعالية المشتق أسيتات الكريسين على جرثومة المكورات العنقودية الذهبية مقارنة مع قرص شاهد محمل فقط بالإيتانول.

المشتق	RSD%	SD	average	Escherichia coli (mm)
Chrysin	0	0	12	12-12-12
Chrysin Acetate	0.71	0.1154	16.06	16-16-16.2
IPM	0.85	0.1527	19.03	19-19.2-18.9 (S)
CXM	4.03	0.5033	12.46	12-13-12.4 (R)
AK	0	0	0	15-15-15 (I)
CFM	-	-	-	NA
AMC	-	-	-	NA
TEC	-	-	-	NA
TE	-	-	-	NA
NIT	0	0	0	14-14-14 (I)

يظهر الشكل (14) اختبار فعالية المشتق أسيتات الكريسين على جرثومة الإيشريكية القولونية مقارنة مع قرص شاهد

تم في هذا البحث اصطناع مشتق فلافونويدي بعد دراسته بالبرامج الحاسوبية (MOE)، وذلك بالانطلاق من الكريسين الذي تمت أسترتته بالطريقة غير المباشرة (مقارنة بالطريقة المباشرة Fischer esterification) وذلك باستخدام بلا ماء حمض الخل. تم الحصول على المركب الهدف بشكل راسب أصفر والذي تمت تنقيته بالبلورة المتكررة حيث بلغ مردود التفاعل (70%).

أثبتت نتائج التحاليل الطيفية المختلفة (UV-VIS, NMR, IR) تشكل المركب وحدوث التفاعل على الوظيفة الفينولية في الموقع رقم 7. هذا وأظهر المشتق المحضر فعالية حيوية أعلى من الكريسين تجاه سلالات Staphylococcus aureus و E.Coli.

وهو ما يدعم نتائج الدراسة الحاسوبية المجراة. وبذلك يتضح توافق الدراسة الحاسوبية النظرية مع الدراسة العملية المختبرية (In-vitro In-silico correlation).



الشكل (15): اختبار فعالية المشتق على جرثومة المكورات العنقودية الذهبية

#### 4- الخاتمة Conclusion:

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

## References:

1. Fisch A, Salvanet A, Prazuck T, Forestier F, Gerbaud L, Coscas G, *et al.* Epidemiology of infective endophthalmitis in France. *Lancet* 1991; 338: 1373-6.
2. Javitt JC, Vitale S, Conner JK, Street DA, Krakauer H, McBean AM, *et al.* Endophthalmitis rates for more than 30000 cataract extractions. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1085-9.
3. Du DT, Wagoner A, Barone SB, *et al.* Incidence of endophthalmitis after corneal transplant or cataract surgery in a medicare population. *Ophthalmology*. 2014;121(1):290e8
4. Miller JJ, Scot IU, Flynn HW Jr, *et al.* Acute-onset endophthalmitis after cataract surgery (2000–2004): incidence, clinical settings, and visual acuity outcomes after treatment. *Am J Ophthalmol* 2005;139:983–7.
5. Nagaki Y, Hayasaka S, Kadoi C, *et al.* Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery: effect of incision placement and intraocular lens type. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:20–6.
6. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, *et al.* Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol* 2005;123:613–20.
7. Callegan MC, Engelbert M, Parke DW, Jett BD, Gilmore MS. Bacterial endophthalmitis: epidemiology, therapeutics, and bacterium-host interactions. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15(1):111–124. [PubMed: 11781270]
8. Hemang K Pandya, MD; Chief Editor: Hampton Roy, Sr, MD. Postoperative endophthalmitis Jan 15, 2019 [www.emedicine.com/oph/topic394.htm](http://www.emedicine.com/oph/topic394.htm).
9. Graham RO, Peyman GA. Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of
10. experimentally induced endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1974;92:149e54.
11. Apt L, Isenberg SJ, Yoshimori R, Spierer A: Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. *Ophthalmology* 96:289–92, 1989
12. Endophthalmitis Vitrectomy Study; a randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 113: 1479-1496, 1995
13. DANIEL B. ROTH, MD, AND HARRY W. FLYNN, JR., MD Antibiotic Selection in the Treatment of Endophthalmitis: The Significance of Drug Combinations and Synergy. *Survey Ophthalmol* 41:395-401, 1997.
14. Relhan N, Albin TA, Pathengay A, Kuriyan AE, Miller D, Flynn HW. Endophthalmitis caused by Gram-positive organisms with reduced vancomycin susceptibility: literature review and options for treatment. *Br J Ophthalmol.* 2016; 100(4):446–452. [PubMed: 26701686]
15. Judy I. Ou, MD1, Christopher N. Ta, MD. Endophthalmitis Prophylaxis. *Ophthalmol Clin N Am* 19 (2006) 449–456
16. Han D, Wisniewski SR, Wilson LA, *et al.* Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(1):1e1
17. 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):473e6
18. Meredith TA. Antimicrobial pharmacokinetics in endophthalmitis treatment: studies of ceftazidime. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1993;91:653e99
19. Yannuzzi NA, Si N, Relhan N, *et al.* Endophthalmitis after clear corneal cataract surgery: outcomes over two decades. *Am J Ophthalmol.* 2017;174:155e9
20. Falavarjani KG, Nekoozadeh S, Modarres M, *et al.* Isolates and antibiotic resistance of culture-proven endophthalmitis cases presented to a referral center in Tehran. *Middle East*
21. *Afr J Ophthalmol.* 2012;19(4):361e3.

22. Shilpa Kodati, MD, Andrew W Eller, MD, and Regis P Kowalski, MS, M(ASCP. The Susceptibility of Bacterial Endophthalmitis Isolates to Vancomycin, Ceftazidime, and Amikacin: a 23 Year-Review. *Ophthalmol Retina*. 2017 ; 1(3): 206–209.

