

Review of Applications of Tetracyclines in Ophthalmology

Shahriari M, MD*; Behnaz N, MD; Javadi MA, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: shahriarimansoor@yahoo.com

Tetracyclines are broad spectrum antibiotics which are inexpensive and widely available and have an appropriate safety profile. In addition to antibiotal effects, tetracyclines can inhibit matrix metalloproteinase and collagenase, and subsequently reduce inflammation, angiogenesis, and neovascularization. They have partial neuro-protective, anti-apoptotic and antioxidant properties. Given these properties, tetracyclines are commonly used for the management of some ocular diseases such as pterygium, blepharitis, meibomian gland dysfunction, rosacea, chemical burn, vesicant injuries, graft rejection reactions, and pterygium. Sub-antibacterial doses (20-100 mg/day) are used for the aforementioned purposes. Recently some studies investigated the neuro-protective, anti-oxidant and anti-apoptotic properties of tetracyclines which can be exploited for some neuroretinal diseases including retinopathies and ischemia-reperfusion injuries. However, more studies are needed for these new applications of tetracyclines.

Keywords: Anti-inflammation, Doxycycline, Minocycline, Ophthalmology, Tetracycline

• Bina J Ophthalmol 2015; 21 (1): 61-69.

Received: 6 August 2015

Accepted: 31 August 2015

مروری بر استفاده از داروهای خانواده تتراسیکلین در چشم پزشکی

دکتر منصور شهریاری^۱، دکتر نازنین بهناز^۲ و دکتر محمدعلی جوادی^۳

خانواده تتراسیکلین، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیفی هستند که علاوه بر دسترسی آسان، ارزان بوده و عوارض جانبی به نسبت کمی دارند. این گروه دارویی علاوه بر آثار آنتی‌بیوتیکی با مهار ماتریکس متالوپروتئینازها و کلاژناز باعث مهار التهاب، کاهش رگ‌زایی و نورگ‌زایی و اثرات نسبی Neuroprotective و Antiapoptotic و آنتی‌اکسیدان می‌شوند. مجموع این خواص باعث استفاده از این خانواده در کاربردهای غیرآنتی‌بیوتیکی از جمله بیماری‌های مزمن قرنیه مانند خشکی چشم، سوختگی‌های شیمیایی و آسیب‌های تاول‌زای چشم، بلفاریت، اختلالات غدد میومین، روزاسه، رد پیوند و درمان کمکی در ناخنک می‌شود. می‌توان از این داروها در مقادیر کم‌تر Subantibacterial (حدود ۲۰ تا ۱۰۰ میلی گرم در روز) استفاده نمود. به تازگی مطالعاتی برای استفاده از خواص Neuroprotective و Antioxidant و Antiapoptotic جهت درمان بیماری‌های نورورتنال مثل رتینوپاتی‌ها و آسیب‌های ناشی از ایسکمی انجام شده که نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۴؛ دوره ۲۱، شماره ۱: ۶۹-۶۱.

• پاسخ‌گو: دکتر منصور شهریاری (e-mail: shahriarimansoor@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۱۵ مرداد ۱۳۹۴

تایید مقاله: ۹ شهریور ۱۳۹۴

۱- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

۲- دستیار چشم‌پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

۳- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

تهران - پاسداران - بوستان نهم - خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی) - پلاک ۲۳ - مرکز تحقیقات چشم

راه‌های وابسته به انرژی و انتقال فعال وارد سلول (میکروارگانیزم) می‌شوند. تتراسیکلین‌ها به محض ورود به سلول، به صورت برگشت‌پذیر به جز S ۳۰ ریبوزوم متصل می‌شوند و اتصال mRNA-Aminoacyl-tRNA را به جایگاه پذیرنده کمپلکس mRNA-ribosome مهار می‌کنند. این امر باعث جلوگیری از اضافه شدن آمینواسیدها به پپتیدهای در حال تشکیل می‌گردد^{۱-۲}.

طیف اثر و مقاومت دارویی

تتراسیکلین‌ها همه انواع میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا به جز قارچ‌ها و ویروس‌ها را مهار می‌کنند. همه کوکسی‌های گرم مثبت و منفی به تتراسیکلین‌ها حساس هستند ولی پاسخ استرپتوکوک پنومونیه نسبت به این گروه کاهش یافته است. باسیل‌های گرم مثبت از جمله کلستریدیوم‌ها و لیستریا و کورینه باکتریوم نسبت به تتراسیکلین‌ها حساس هستند. تتراسیکلین‌ها در عفونت‌های اسپیروکتی، ریکتزایی و اکتینومایسیس کاربرد دارند و در غلظت بالا در عفونت با پلاسمودیوم‌ها و آمیب هیستولیتیکا مفید هستند. مایکوباکتریوم‌ها به جز برخی از انواع آتپیک و مایکوباکتریوم لپره که به مینوسیکلین حساس است، به داروهای این خانواده مقاوم هستند. هموفیلوس آنفلوانزا و انتروباکتریاسه‌ها و سودوموناس آئروژنوزا نیز به این داروها مقاوم شده‌اند.

مقاومت به این داروها از طریق اختلال در نفوذ آن‌ها به سلول و یا تسریع در خروج آن‌ها از میکروارگانیزم از طریق انتقال فعال (مهم‌ترین سازوکار دفاعی)، تولید پروتئین‌هایی که با اتصال دارو به ریبوزوم‌ها تداخل می‌کند و غیرفعال‌سازی مولکول آنتی‌بیوتیک توسط آنزیم‌ها انجام می‌گیرد^{۱-۲}.

فارماکوکینتیک

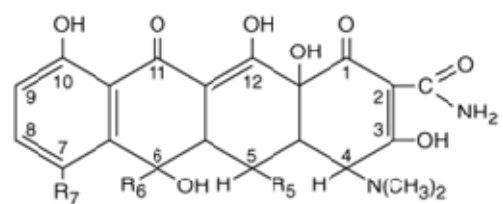
تتراسیکلین‌های قدیمی به صورت ناکامل از دستگاه گوارش جذب می‌شوند و بهتر است با معده خالی مصرف شوند، اما جذب داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین در دستگاه گوارش به طور کامل صورت می‌گیرد و مصرف غذا تداخلی در جذب آن‌ها ایجاد نمی‌کند. تفاوت عمده تتراسیکلین‌ها در جذب آن‌ها پس از استفاده به صورت خوراکی و پاک شدن آن‌ها از بدن می‌باشد. جذب خوراکی این داروها حدود ۷۰-۶۰ درصد برای تتراسیکلین و ۱۰۰-۹۵ درصد برای داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین بوده و به طور عمده از قسمت فوقانی روده کوچک انجام می‌پذیرد که با غذا (به جز داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین)، کاتیون‌های دوظرفیتی (مانند Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} و Al^{3+} ، لبنیات، آنتی‌اسیدهایی که حاوی

مقدمه

خانواده تتراسیکلین شامل تتراسیکلین، داکسی‌سیکلین، مینوسیکلین و تایگسیلین، به دلیل دارا بودن خواص آنتی‌بیوتیکی و هم‌چنین برخی ویژگی‌های دیگر از جمله مهار آنزیم ماتریکس متالوپروتیناز در چشم‌پزشکی (به ویژه بیماری‌های سطح چشم) استفاده گسترده دارند. این مقاله مروری بر نحوه استفاده از این داروها، سازوکار اثر، عوارض جانبی آن‌ها و هم‌چنین برخی از دستورالعمل‌های موجود اشاره نموده و از منابع قدیمی در آن صرف‌نظر شده است.

ساختار مولکولی

تتراسیکلین‌ها نخستین بار از اکتینومایست مشتق شدند و اولین دارو از این خانواده به نام کلرتتراسیکلین در سال ۱۹۴۸ با نام تجاری آئرومایسین وارد بازار شد. خانواده تتراسیکلین، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف باکتریوستاتیک هستند که از طریق مهار سنتز پروتئین عمل می‌کنند. آن‌ها علیه بسیاری از میکروب‌های گرم منفی، گرم مثبت، بی‌هوازی، ریکتیاها، کلامیدیاها، مایکوپلازماها و برخی پروتوزوا (مانند آمیب‌ها) فعال هستند. فعالیت آنتی‌باکتریال بسیاری از آن‌ها مشابه است ولی برخی گونه‌های مقاوم به تتراسیکلین ممکن است به سایر داروهای این خانواده حساس باشند. تفاوت اثر بالینی این داروها بر ارگانیزم‌های حساس اندک است و به طور عمده ناشی از تفاوت در جذب، توزیع و ترشح هر یک از این داروها می‌باشد^{۱-۲}.



	R ₇	R ₆	R ₅	Renal Clearance (mL/min)
Chlortetracycline	-Cl	-CH ₃	-H	35
Oxytetracycline	-H	-CH ₃	-OH	90
Tetracycline	-H	-CH ₃	-H	65
Demeclocycline	-Cl	-H	-H	35
Methacycline	-H	=CH ₂	-OH	31
Doxycycline	-H	-CH ₃	-OH	16
Minocycline	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	10

*There is no -OH at position 6 on methacycline and doxycycline.

تمامی داروهای خانواده تتراسیکلین ساختار مشترک مقابل را دارا می‌باشند.

بخشی از دارو از طریق انتشار غیرفعال و بخشی دیگر از

تتراسیکلین‌ها در افرادی که در معرض آفتاب هستند می‌توانند باعث حساسیت به نور شوند که در دمکلوسیکلین و داکسی‌سیکلین بیش‌تر دیده می‌شود. آسیب به ناخن‌ها نیز در مصرف این داروها دیده شده است^{۱-۲}.

در مواردی که بیش از ۲ گرم از این داروها به صورت تزریقی و یا مقادیر زیاد خوراکی دریافت شود، ممکن است سمیت کبدی روی می‌دهد. این سمیت به شکل انفیلتراسیون چربی در کبد و زردی بروز می‌کند که این عارضه در اکسی‌تتراسیکلین و تتراسیکلین کم‌تر رخ می‌دهد. این اثر در زنان حامله بیش‌تر دیده می‌شود. تتراسیکلین‌ها به علت اثر کاتابولیکی که دارند ممکن است باعث تشدید ازوتمی در افراد با ناراحتی کلیوی شوند. داکسی‌سیکلین عوارض کلیوی کم‌تری از سایر تتراسیکلین‌ها دارد. در مواردی که بیماران داروهای تاریخ گذشته استفاده کنند ممکن است سندرم فانکونی دیده شود که احتمالاً ناشی از اثر سمی آن‌ها روی توپول‌های پروگزیمال است^{۱-۲}.

کودکانی که تتراسیکلین‌ها برای آن‌ها تجویز می‌شود، ممکن است دچار تغییر رنگ قهوه‌ای دایمی در دندان‌ها شوند. طول مدت درمان اثر کم‌تری از میزان کل داروی دریافتی دارد. این اتفاق ممکن است وقتی که این دارو بین دو ماهگی و شش سالگی تجویز شود، روی دهد. مصرف آن در دوران بارداری موجب تغییر رنگ دندان‌های جنین می‌شود. مصرف تتراسیکلین‌ها در نوزادی و بارداری موجب اختلال رشد استخوانی به خصوص در نوزادان نارس می‌گردد، این عارضه اگر دوره مصرف کوتاه باشد قابل برگشت است^{۱-۲}.

مصرف طولانی مدت تتراسیکلین‌ها می‌تواند موجب لکوسیتوز، لنفوسیت‌های آتیپیک و پورپورای ترومبوسیتوپنیک شود. تتراسیکلین‌ها حتی در مقادیر معمول (به ویژه در همراهی با ویتامین A و قرص‌های ضد بارداری) می‌توانند موجب افزایش فشار داخل جمجمه (تومور کاذب مغزی) شوند. بیماران که مینوسیکلین دریافت می‌کنند ممکن است دچار سمیت وستیبولر شوند که با گیجی، اتاکسی، تهوع و استفراغ بروز می‌کند. علائم بلافاصله پس از دوزهای اولیه مشخص می‌شوند و ۱-۲ روز پس از قطع دارو بهبود می‌یابد^{۱-۲}.

واکنش‌های پوستی متعددی ممکن است در اثر مصرف تتراسیکلین‌ها روی دهد. از شدیدترین موارد آن می‌توان آنژیوادم و واکنش آنافیلاکسی را نام برد که حتی ممکن است در مصرف خوراکی داروها روی دهند. دیگر واکنش‌های آلرژیک شامل التهاب زبان و اطراف دهان، خارش مقعد و واژن و واژینیت است که ممکن

کاتیون‌های چندظرفیتی هستند و هم‌چنین در PH قلیایی کاهش می‌یابد^{۱،۲}.

مقدار ۴۰-۸۰ درصد از تتراسیکلین‌ها با پروتئین‌های سرم متصل می‌شوند. تتراسیکلین‌ها به طور گسترده به بافت‌ها و مایعات بدن به جز مایع مغزی نخاعی که سطح دارو در آن حدود ۱۰-۲۵ درصد کم‌تر از سطح سرمی این دارو است، نفوذ می‌کنند. مینوسیکلین با غلظت بالا به اشک و بزاق می‌رسد و به همین دلیل برای ریشه‌کنی موارد ناقل منگوکوک مناسب است. تتراسیکلین‌ها از جفت عبور می‌کنند و در شیر مادر نیز ترشح می‌شوند. خاصیت اتصال این داروها به کلسیم باعث آسیب به استخوان‌ها و دندان‌های در حال رشد می‌شود. کاربامازپین، فنی‌توئین، باربیتورات‌ها و مصرف مزمن الکل با القای آنزیم‌های کبدی متابولیزه کننده دارو باعث کاهش نیمه‌عمر این داروها تا ۵۰ درصد می‌گردند. داکسی‌سیکلین و تاگسیکلین بر خلاف سایر تتراسیکلین‌ها از راه‌های غیرکلیوی دفع می‌شوند و بنابراین در نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز ندارند^{۱،۲}.

اشکال دارویی

کپسول خوراکی شایع‌ترین شکل از این خانواده می‌باشد. این شکل از دارو باید نیم ساعت قبل یا دو ساعت پس از غذا مصرف شود. به علت دردناک بودن و عدم جذب مناسب، تزریق عضلانی انجام نمی‌گیرد و در موارد نیاز به صورت وریدی و آهسته‌رهش مورد استفاده قرار می‌گیرد، ولی به طور کلی نوع تزریقی این داروها به ندرت مصرف می‌شود. موارد موضعی به علت واکنش‌های حساسیتی، به ندرت بر روی پوست استفاده می‌شوند و در چشم‌پزشکی کاربرد بیش‌تری دارند^{۱،۲}.

عوارض جانبی

تمام تتراسیکلین‌ها می‌توانند موجب تحریک گوارشی شوند. شایع‌ترین عارضه تتراسیکلین‌ها درد اپی‌گاستر، تهوع، استفراغ و اسهال به ویژه در مصرف نوع خوراکی می‌باشد. این مشکلات را می‌توان با تجویز دارو به همراه غذا بهبود بخشید، ولی باید از استفاده این داروها همراه با لبنیات و آنتی‌اسید پرهیز نمود. از عوارض مصرف تتراسیکلین، ازوفازیت (به علت باز شدن کپسول درون مری) و پانکراتیت می‌باشد. هم‌چنین امکان کولیت غشای کاذب ناشی از رشد بیش از حد کلستریدیوم دیفیسیل نیز وجود دارد که عارضه خطرناکی است. این دارو ممکن است باعث رشد قارچ‌ها و میکروبهایی شوند که به تتراسیکلین‌ها مقاوم هستند^{۱-۲}.

تتراسیکلین‌ها (به جز داکسی‌سیکلین و تایگسیکلین) دفع کلیوی دارند و در بیماران با نارسایی کلیه نیاز به تنظیم دوز دارند و باید با احتیاط مصرف شوند^{۱،۲}.

کاربرد بالینی

تتراسیکلین‌ها داروهای انتخابی در عفونت‌های میکوپلازما پنومونیه، کلامیدیا، ریکتزیا و اسپروکت‌ها هستند. در این مقاله، به برخی کاربردهای متفاوت این دسته دارویی در چشم‌پزشکی می‌پردازیم^{۱-۲}.

تتراسیکلین‌ها خاصیت برداشت‌کنندگی (Chelator) یون‌های فلزی را دارند و علاوه بر خواص آنتی‌بیوتیکی دارای خاصیت ضدالتهابی می‌باشند که به همین دلیل در درمان بیماریهای التهابی مزمن نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند^{۳-۵}. در غلظت‌های بالا تتراسیکلین‌ها، سیتوکین‌ها و کموکین‌های ایجاد شده ناشی از آگزوتوکسین استافیلوکوک‌ها را مهار می‌کند. این داروها فعالیت کلاژناز، فسفولیپاز A2 و چندین ماتریکس متالوپروتیناز (MMP) را کاهش می‌دهند. هم‌چنین تولید IL-1 α و TNF- α را در طیف وسیعی از بافت‌ها از جمله اپی‌تلیوم قرنیه کم می‌کنند. مهار عملکرد لنفوسیت‌های B برانگیخته شده، مهار تولید NO (نیتروز اکسید) توسط ماکروفاژهایی که به وسیله لیپوپلی‌ساکارید برانگیخته شده‌اند و مهار سنتز کلاژن توسط کندروسیت‌ها نیز از جمله خواص جانبی این داروها می‌باشد^{۳-۵}. نشان داده شده که حداقل غلظت داکسی‌سیکلین مورد نیاز برای مهار فعالیت MMPs در قرنیه (100 μ M) مشابه غلظت مورد نیاز برای مهار آن در سایر بافت‌ها می‌باشد. اگر این غلظت در اشک بیماران که به علت بیماری‌های Ocular Surface با داکسی‌سیکلین سیستمیک درمان شده‌اند حاصل شود، علاوه بر مهار MMPs که به صورت پاتولوژیک فعال شده است، ممکن است کراتوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های مهاجری که باعث ایجاد اسکار در بافت‌ها می‌شوند را بکشد و پوشش کامل سطح چشم با اپی‌تلیوم بازال سل و در نتیجه ایجاد اپی‌تلیوم باثبات و مطبق را بهبود بخشد^{۳-۵}.

در فرآیند ترمیم بافت قرنیه، حضور اپی‌تلیوم قرنیه در کنار تتراسیکلین‌ها باعث نظم بخشیدن به اندازه فیبریل‌های کلاژن استروما می‌شود و آن‌ها در حضور این دو عامل (اپی‌تلیوم قرنیه و تتراسیکلین‌ها) کوچک‌ترین اندازه ممکن (نزدیک‌ترین اندازه طبیعی) را به دست می‌آورند، گرچه حضور اپی‌تلیوم قرنیه نسبت به حضور تتراسیکلین عامل مهم‌تری در این بازآرایی بافت در حال ترمیم است^۶.

است تا ماه‌ها پس از قطع دارو هم ادامه یابد. تب ائوزینوفیلی و آسم هم گزارش شده است. واکنش متقاطع بین انواع تتراسیکلین‌ها نیز رایج است^{۱-۲}.

تداخلات دارویی

مصرف هم‌زمان تتراسیکلین‌ها با داروهای ضدانعقاد خوراکی مثل وارفارین باعث افزایش اثر این داروها می‌شود. هم‌چنین مصرف هم‌زمان این گروه دارویی با لیتیوم خطر مسمومیت با آن (لیتیوم) را افزایش می‌دهد. تتراسیکلین‌ها اثرات داروهای ضد بارداری خوراکی و هم‌چنین داروهای حاوی استروژن را کاهش می‌دهند و هنگام مصرف این داروها بهتر است از روش‌های جایگزین برای جلوگیری از بارداری استفاده نمود. تتراسیکلین‌ها باعث افزایش غلظت تتوفیلین و دیگوکسین در سرم شده و احتمال مسمومیت با این داروها افزایش می‌یابد. مصرف این داروها هم‌چنین باعث افزایش اثر متوترکسات و آلكالوئیدهای ارگوت می‌شود. مصرف هم‌زمان این داروها با دیورتیک‌ها سمیت کلیوی تتراسیکلین‌ها را افزایش می‌دهد. مصرف مکمل‌های آهن و سایر داروهای حاوی کاتیون‌های ۲ یا ۳ ظرفیتی (۲ ساعت قبل یا ۳ ساعت بعد از تتراسیکلین‌ها) و مصرف سولفات روی و بی‌کربنات سدیم خوراکی باعث جلوگیری از جذب تتراسیکلین‌ها و کاهش اثر آن‌ها می‌شود. هم‌چنین مصرف هم‌زمان تتراسیکلین‌ها با داروهای نظیر فنی‌توبین، باربیتورات‌ها، کاربامازپین و سایمتیدین باعث افزایش متابولیسم تتراسیکلین‌ها و کاهش اثر آن‌ها می‌شود. مصرف هم‌زمان این دارو با ویتامین A و سایر مشتقات رتینوئید مثل آکوتان باعث بیش‌تر شدن احتمال افزایش فشار داخل جمجمه می‌شود. این داروها در مصرف هم‌زمان با آمفوتریسین باعث افزایش اثر ضدقارچی (اثر سینرژستیک) آن می‌شود. مصرف هم‌زمان این داروها با آنتی‌بیوتیک‌های باکتریوسید موثر بر دیواره سلولی مثل پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها باعث کاهش اثر این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود^{۱،۲}.

موارد منع مصرف

این دارو در کودکان زیر ۸ سال به علت تغییر رنگ دائمی دندان‌ها و تداخل با رشد استخوانی منع مصرف دارد. هم‌چنین به علت ترشح آن دارو در شیر مصرف آن در دوران شیردهی ممنوع است. این دارو از جفت عبور می‌کند و در نیمه دوم دوران بارداری به علت رسوب در استخوان‌ها و تداخل با رشد استخوانی، منع مصرف دارد.

موارد مصرف تتراسیکلین در چشم پزشکی**بیماری روزاسه**

آکنه روزاسه یک بیماری مزمن و شایع پوستی می‌باشد که به صورت تلائنکتازی، اریتم، پاپول و پوسچول و هیپوتروفی غدد سباسه بر روی صورت به ویژه گونه‌ها و بینی و سر دیده می‌شود. علائم و نشانه‌های چشمی در این بیماری شایع هستند که به صورت احساس جسم خارجی، ترس از نور، تلائنکتازی لبه پلک و التهاب غدد میومین، کاهش زمان شکست لایه اشکی (TBUT)، پرخونی ملتحمه، زخم حاشیه‌ای قرنیه و رگ‌زایی بروز می‌کند.^{۷،۹} میزان شیوع روزاسه چشمی، ۵۰-۳۰ درصد کل مبتلایان به روزاسه می‌باشد که در ۲۰ درصد از مبتلایان علائم چشمی، اولین شکایت است.^۸ در مطالعات انجام شده افزایش سطح IL-1- α و MMP-9 در اشک بیماران مبتلا به روزاسه دیده می‌شود که با توجه به اثر مهارکنندگی MMP-9 تتراسیکلین‌ها در درمان روزاسه کاربرد دارند.^{۸-۹} تتراسیکلین‌ها آنژیوژنز ایجاد شده را در بیماری‌های خوش‌خیم مانند روزاسه و بیماری‌های بدخیمی مانند سرطان‌ها مهار می‌کنند (هم‌چنین نشان داده شده که داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین رگ‌زایی را در تومورهای قرنیه در مدل‌های حیوانی مهار می‌کند). مهار MMPs توسط تتراسیکلین‌ها استفاده از آن‌ها را در روزاسه منطقی می‌کند و به طور گسترده در این بیماری استفاده می‌شوند. روزاسه یک بیماری التهابی است که به طور عمده در بالغین (با حداکثر شدت در دهه ۳۰ و ۴۰) روی می‌دهد. بی‌ثباتی وازوموتور (Flushing) در ناحیه صورت، گردن و قسمت فوقانی سینه از مشخصات روزاسه است. التهاب مزمن صورت ممکن است موجب قرمزی دائم صورت و ایجاد تلائنکتازی و در نهایت بدشکلی قابل توجه قسمت مرکزی صورت گردد. در حال حاضر توصیه‌های درمانی برای روزاسه شامل مصرف داکسی‌سیکلین، مینوسیکلین، تتراسیکلین و اریترومايسين با مدت زمان طولانی است. به تازگی در گزارش‌هایی مطرح شده است که ممکن است خطر سرطان سینه و مرگ و میر ناشی از آن در زنانی که آنتی‌بیوتیک طولانی‌مدت مصرف می‌کنند افزایش یابد و به همین علت ممکن است در آینده این توصیه‌ها تغییر یابد، گرچه این گزارش‌ها نیازمند مطالعات بیش‌تر و دقیق‌تر است.^{۷-۹}

خواص ضدالتهابی تتراسیکلین‌ها که قبلاً ذکر شد، بخشی از اثر مفید این داروها را در درمان روزاسه توضیح می‌دهد. مهار آنژیوژنز ممکن است عاملی باشد که اثر درمانی تتراسیکلین‌ها در این دسته از بیماری‌ها را توجیه کند. عواملی که آنژیوژنز را ایجاد می‌کند، ممکن است در تلائنکتازی ناشی از روزاسه دخیل باشد. این عوامل

شامل رهاسازی عوامل آنژیوژنیک ذخیره شده در ماتریکس خارج سلولی است که توسط پروتئازهای تحریک شده انجام می‌گیرد، غیرفعال‌سازی مهارکننده‌های عامل رشد اندوتلیالی و آزادسازی عوامل آنژیوژنیک از ماکروفاژهای فعال می‌باشد. آثار تتراسیکلین‌ها بر روزاسه به تدریج و طی چند هفته بروز می‌کند و ممکن است میزان اثر آن اندک باشد. هم‌چنین تصور رایج از اثر این داروها بر این بیماری ممکن است باعث سوگرایی و تخمین بیش از حد اثر درمانی این داروها هم در بیماران و هم در ارائه‌کنندگان خدمات پزشکی به بیماران گردد.^{۷،۸،۱۰}

دستورالعمل جدید جهت درمان روزاسه چشمی به صورت تجویز ۱۰۰-۵۰ میلی گرم داکسی‌سیکلین خوراکی دو بار در روز همراه با درمان موضعی با لوبریکانت و رعایت بهداشت چشمی می‌باشد. هر چند استفاده از مقادیر ضدالتهابی داکسی‌سیکلین که کم‌تر از مقادیر ضدباکتریایی می‌باشد هم می‌تواند مفید واقع شود. مطالعات نشان داده‌اند استفاده از ۴۰ میلی‌گرم داکسی‌سیکلین روزانه که ۳۰ میلی‌گرم آن سریع آزاد می‌شود و ۱۰ میلی‌گرم آن آهسته رهش می‌باشد، دارای تاثیر مناسب و عوارض کم‌تر نسبت به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم می‌باشد. مقدار ۴۰ میلی‌گرم داکسی‌سیکلین روزانه با ۱۶ هفته درمان تنها مقدار پذیرفته شده توسط FDA می‌باشد و باعث مقاومت باکتریایی نیز نمی‌گردد.^۸

اختلال عملکرد غدد میومین (MGD) و بلفاریت

تتراسیکلین‌ها در درمان اختلال عملکرد غدد میومین نیز کاربرد دارند. اثر درمانی تتراسیکلین‌ها بر MGD نیز به مهار MMP-9 مربوط می‌شود که از طریق مهار تولید لیپاز توسط باکتری‌های کلونیزه شده در غدد مانع از تولید اسید چرب آزاد سمی می‌شود. بنابراین تتراسیکلین‌ها به صورت غیرمستقیم با مهار بلفاریت خلفی و مهار لیپاز باکتری‌ها باعث بهبود عملکرد غدد میومین می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که مصرف تتراسیکلین‌ها علاوه بر اثرات مفید در بهبود عملکرد غدد، باعث افزایش سطح تری‌گلیسرید در سلول‌های اپی‌تلیال غدد و تولید قطرات لیپیدی غیرلیزوزومی می‌شود و این بر خلاف عملکرد مناسب غدد میومین می‌باشد.^{۱۱} بنابراین در مطالعات جدیدتر ماکرولیدها که ترکیبات کاتیونیک آمفی‌فیلیک هستند نقش بهتری در بهبود عملکرد غدد دارند، زیرا موجب تولید لیزوزوم‌های حاوی لیپید و در نتیجه آزاد شدن قطرات لیپیدی به صورت هولوکورین در غدد می‌شوند.^{۱۱}

به دلیل بهبودی مشاهده شده در کارآزمایی‌های بالینی در

و در نتیجه کاهش سلول‌های جدا شده از اپی‌تلیوم قرنیه می‌شود. بر همین اساس ترکیب موضعی جدیدی از داکسی‌سیکلین برای درمان خشکی چشم در فاز ۳ کارآزمایی بالینی توسط FDA قرار دارد.^۴

Corneal Stromal Ulceration

در آسیب‌های شیمیایی قرنیه با اسید و باز و آسیب‌های پس از عمل جراحی، مرحله جبرانی با ترشح کلاژن از کراتوسیت‌ها انجام می‌شود، اما در کنار تولید کلاژن عوامل التهابی مانند MMP موجب حل شدن ماتریکس بین سلولی و آسیب به کلاژن می‌شود که خود موجب کموتاکسی نوتروفیل‌ها به محل و ترشح بیش‌تر MMP و رادیکال‌های آزاد می‌شود، بنابراین جهت جلوگیری از پیش‌رفت زخم قرنیه و بهبود آن استفاده از مهارکننده‌های MMP و کلاژناز مفید است، هم‌چنین با مهار تولید ژلاتیناز از سلول‌های اپی‌تلیال قرنیه باعث اثر محافظتی بر غشای پایه و بافت همبند ساب‌اپی‌تلیال می‌شوند. α_1 آنتی‌تریپسین و α_2 ماکروگلوبولین در بدن باعث مهار MMP می‌شوند اما α_1 آنتی‌تریپسین خود توسط کلاژناز مهار و از بین می‌رود. استفاده از تتراسیکلین‌ها باعث مهار کلاژناز و مهار MMP از طریق حفظ α_1 آنتی‌تریپسین نیز می‌شود.^{۱۴} هم‌چنین تتراسیکلین‌ها با از بین بردن رادیکال‌های آزاد اکسیژن و مهار اکسیداسیون مانع از فعال شدن کلاژناز نوتروفیل‌ها می‌شوند. بنابراین در زخم‌های Melting قرنیه تتراسیکلین‌ها به عنوان یک انتخاب قوی درمانی جایگاه ویژه‌ای دارند.

مقدار لازم در درمان این نوع از زخم‌های قرنیه به صورت تتراسیکلین خوراکی ۲۵۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز یا داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز یا مینوسیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز یا بدون تتراسیکلین موضعی به صورت پماد ۳ درصد یا سوسپانسیون ۱ درصد می‌باشد.^{۱۴}

Recurrent Corneal Erosion Syndrome

خراش راجعه قرنیه (RCE) یکی از موارد شایع در چشم‌پزشکی است که در بسیاری از موارد سابقه‌ای از آسیب و اپی‌تلیزاسیون مجدد غیرطبیعی باعث پیش‌رفت متناوب و از دست دادن اپی‌تلیوم می‌شود.^{۱۲} بررسی اشک این بیماران نشان‌دهنده بالا بودن سطح انواع ۲ و ۹ از MMP نسبت به گروه شاهد است که باعث تخریب کلاژن‌های تیپ ۴ و ۷ می‌شوند که کلاژن‌های مهم در غشای پایه هستند. علاوه بر درمان‌های ثابت شده مانند اشک مصنوعی و آنتی‌بیوتیک و محلول NaCl، استفاده از مهارکننده‌های MMP مانند داکسی‌سیکلین و استروئید در درمان RCE مفید هستند. در

بیماران مبتلا به التهاب میومین، آکادمی چشم‌پزشکان آمریکا توصیه می‌کند که به طور مزمّن از داکسی‌سیکلین یا تتراسیکلین در درمان آن استفاده شود.^{۳،۴،۹}

چندین کارآزمایی بالینی اثرات مفید تتراسیکلین‌ها را در درمان بلفاریت مزمّن نشان داده‌اند. در این مطالعات تغییرات مفید واضح در اشک از قبیل میزان و حجم اشک را پس از درمان با تتراسیکلین‌ها مشخص شده است. در یک کارآزمایی بالینی برای مقایسه دو دوز متفاوت از داکسی‌سیکلین (200mg/daily & 20mg/daily)، مشخص شد که هر دو باعث بهبودی واضح در TBUT پس از درمان می‌شوند.^{۳،۴،۹}

براساس دستورالعمل‌های منتشر شده از سوی آکادمی چشم‌پزشکان آمریکا استفاده از تتراسیکلین‌ها در بهبود میزان و ترکیب میوم، احتمالاً به دلیل مهار لیپاز که چربی طبیعی را به دی‌گلیسریدهای کوچک‌تر تجزیه می‌کند، موثر است. هم‌چنین استفاده از تتراسیکلین‌ها را در مراحل شدیدتر بیماری که علائم بیمار و درگیری لبه پلک‌ها (تغییر شکل لبه پلک‌ها و تغییرات عروقی لبه‌های پلک به شکل تغییرات تلائزکتازی) شدیدتر است، توصیه می‌کند.^{۳،۴،۹}

سندرم خشکی چشم (Dry eye syndrome)

در سندرم خشکی چشم، لایه اشکی هیپراسمولار باعث فعال شدن لنفوسیت‌های T می‌شود. لنفوسیت‌های T باعث تحریک تولید سیتوکین‌های التهابی مانند TNF- α و IL-1 و IL-8 و به دنبال آن تحریک MMP می‌گردد. پروتئازهای تولید شده باعث بالا رفتن نفوذپذیری سلول‌های اپی‌تلیال قرنیه می‌شوند که با تخریب بیش‌تر غشای پایه و در نتیجه ایجاد سیکل معیوب در ترشح مجدد سیتوکین‌ها همراه است. این سیکل معیوب موجب ایجاد خشکی در چشم می‌گردد. تتراسیکلین‌ها با مهار MMP-۱، MMP-۲، MMP-۳ و ژلاتیناز حتی در مقادیر در حد ۱۰ میلی‌گرم می‌توانند مفید واقع شوند.^{۱۲} بنابراین با کاهش تولید NO و کاهش ترشح سیتوکین‌های التهابی باعث افزایش تعداد سلول‌های گابلت می‌شوند که با تولید موسین موجب افزایش و حفاظت از لایه اشکی می‌شوند.^{۱۳} داکسی‌سیکلین به طور موثری در بیماری خشکی چشم (Dry Eye) باعث کاهش فعالیت Gelatinolytic در اپی‌تلیوم سطح چشم و کاهش سطح نسخه‌های MMP-۹ mRNA و جلوگیری از افزایش سیتوکین‌های التهابی IL-1 و TNF- α ناشی از Dry Eye می‌شود.^{۴،۷،۹} داکسی‌سیکلین هم‌چنین موجب افزایش نظم سلول‌های اپی‌تلیال و پروتیین Occluding در Tight-junction

تریکیاز راجعه ناشی از تراخم را ایجاد می‌کند، بنابراین می‌توان از تتراسیکلین‌ها در پیش‌گیری از عود تریکیاز پس از جراحی پلک استفاده کرد. بر همین اساس گزارش‌هایی از استفاده از این داروها در بلفاروشالازی نیز وجود دارد. استفاده از داکسی‌سیکلین باعث کاهش چشم‌گیر حملات و بهبود علائم بلفاروشالازی شده است. تتراسیکلین‌ها Remodeling و انقباض ماتریکس خارج سلولی ناشی از فیبروبلاست‌های مشتق از تریکیاز را مهار می‌کنند. همین سازوکار اساس استفاده از این داروها برای پیشگیری از اسکار در جراحی‌های گلوکوم می‌باشد و استفاده بالینی آن‌ها به عنوان درمان ضد اسکار را منطقی می‌سازد^{۱۸،۱۹}.

سایر موارد

گزارش‌هایی از استفاده از تتراسیکلین‌ها در درمان آسیب‌های تاول‌زای سطح چشم (به ویژه تماس با گاز خردل) نیز وجود دارد. چشم حساس‌ترین عضو به آسیب ناشی از گاز خردل می‌باشد در حدی که با غلظت‌هایی در حد ۱۰ برابر کم‌تر از مقادیری که باعث آسیب و تحریک مجاری تنفسی می‌شود، آسیب می‌بیند. این مواد در پوست باعث تاول می‌شوند ولی در سطح قرنیه موجب جدا شدن میکروسکوپی در سطح Basement Membrane Zone (BMZ) بین اپی‌تلیوم و استروما می‌گردند. در معرض گاز خردل قرار گرفتن باعث آسیب سطح چشم از کونژنکتیویت خفیف تا بیماری شدید قرنیه می‌شود. پس از قربانیان فراوان گاز خردل در جنگ ایران و عراق در دهه ۱۹۸۰، خطرات ناشی از احتمال استفاده تروریست‌ها از این گاز مجدداً مورد توجه قرار گرفته است. ترکیبات آن ارزان هستند و دستورالعمل ساخت به نسبت ساده‌ای دارد). تاکنون هیچ درمان مورد تایید FDA برای این آسیب توصیه نشده است. تتراسیکلین‌ها می‌توانند باعث کاهش نورگ‌زایی و ملتحمه‌ای شده (Conjunctivalization) قرنیه و هم‌چنین کاهش میزان اپی‌تلیوم از دست رفته قرنیه در ۲۴ ساعت اول پس از تماس با گاز خردل و جلوگیری از فقدان سلول‌های بنیادی قرنیه گردند^{۲۰،۲۱}.

لنفانژیوژنز در بیماری‌زایی بیماری‌هایی مانند رد پیوند، متاستاز، کراتیت ناشی از هرپس، سوختگی شیمیایی و خشکی چشم اهمیت دارد. تتراسیکلین‌ها با مهار VEGF-C Signaling و فعالیت MMPs و ماکروفاژها در مهار لنفانژیوژنز و بیماری‌های مرتبط با آن نقش دارند. ماکروفاژها سلول‌های مهمی در ایمنی ذاتی هستند که می‌توانند طی لنفانژیوژنز به فنوتیپ‌های لنفاتیک اندوتلیال تمایز یابند و VEGF-C و VEGF-D که عوامل

بیمارانی که به درمان‌های رایج RCE پاسخ نمی‌دهند استفاده از داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز و استروئید موضعی FML ۴ بار در روز) باعث کاهش ۷۰ درصد در فعالیت MMP-۹ و پاسخ مناسب‌تر می‌شود^{۱۲}.

مهار آنژیوژنز

همانگونه که قبلاً ذکر شد تتراسیکلین‌ها باعث مهار آنژیوژنز می‌شوند. در چشم آنژیوژنز در بیماری‌زایی بسیاری از بیماری‌ها از جمله رتینوپاتی دیابتی و دژنراسانس ناشی از سن ماکولا و بسیاری از بیماری‌های قرنیه مانند سوختگی شیمیایی و تومورها موثرند و تتراسیکلین‌ها با مهار آن می‌توانند در درمان کمک‌کننده باشند. این خاصیت هم از طریق مهار فعالیت MMPs و هم از مسیر مستقل از MMPs انجام می‌گیرد. این مسیر مستقل ناشی از تعدیل در مسیر PI3K/Akt-eNOS می‌باشد. NO مشتق از eNOS یک واسطه کلیدی در ازدیاد سلول‌های اندوتلیال و آنژیوژنز می‌باشد و مهار این مسیر و مهار MMPs تتراسیکلین‌ها می‌توانند اندازه و میزان Corneal Neovascularization (CNV) را کاهش دهند^{۱۵،۱۶}.

CNV هم‌چنان یک چالش درمانی برای چشم‌پزشکان است. به تازگی از بواسیزوماب برای این مساله استفاده شده که نتایج امیدبخشی داشته است و می‌تواند جایگزین مناسبی برای استروئید در درمان CNV باشد. ولی برخی مطالعات نشان می‌دهند که استفاده موضعی از بواسیزوماب می‌تواند باعث نازکی قرنیه و تاخیر در ترمیم زخم قرنیه شود. هم‌چنین گرچه اثر این دارو در مهار CNV چشم‌گیر است ولی این اثر کافی نیست زیرا مسیر VEGF تنها مسوول ۵۰ درصد از محرک‌های آنژیوژنز است و عامل آنژیوژنیک دیگری از جمله MMPs و فاکتور رشد فیبروبلاستی و Transforming Growth Factor در این فرآیند دخیل هستند. استفاده از تتراسیکلین‌ها می‌تواند با مهار مسیرهای اشاره شده اثر ترکیبی مناسبی با بواسیزوماب داشته باشد^{۱۵،۱۶}.

اثر گاهنده اسکارها

در برخی مطالعات از داکسی‌سیکلین برای کاهش اندازه و میزان التهاب در بیماران مبتلا به ناخنک استفاده شده است. مشاهده شده که حداقل می‌توان از این داروها به عنوان داروی کمکی (Adjunctive Therapy) در درمان ناخنک استفاده نمود^{۱۷}.

اثر بالقوه ضدالتهابی تتراسیکلین‌ها و اثر آن‌ها در مهار MMPs به ویژه MMP-۹ باعث کارآیی آن‌ها در کاربردهای مختلف بالینی می‌شود. آن‌ها باعث مهار روند ایمونوفیبروزنیک می‌شوند که زمینه

مهار Neuroinflammation و لکوستاز و نشت عروقی می‌شود، هرچند در نهایت بر دژنراسیون نورونی ناشی از این استرس تأثیری ندارد. در مطالعات حیوانی، مینوسیکلین اندازه انفارکتوس‌های هموراژیک و ایسکمیک را کاهش می‌دهد، در بیماری‌های موتونورون، پارکینسون و هانتینگتون باعث تاخیر در پیش‌رفت بیماری می‌شود و در بیماری‌هایی مانند سکته مغزی و مولتیپل اسکلروزیس مقداری اثر Neuroprotective دارد^{۲۷-۲۳}.

تلاش بر این بود که از این اثر Neuroprotective تتراسیکلین‌ها در بیماری‌هایی مانند Progressive External Ophthalmoplegia استفاده شود که مطالعات اولیه اثر چندانی نشان نداده است^{۲۴}. باید در نظر داشت که تجویز موضعی تتراسیکلین‌ها ممکن است روی فلور باکتریال نازوفارنکس تأثیر بگذارد و باعث رشد سوش‌های مقاوم (از جمله پنوموکوک) شود. هم‌چنین گزارش‌هایی از پیگمانتاسیون قرنیه و ملتحمه، در اثر مصرف موضعی تتراسیکلین ارائه شده است^{۲۸-۳۰}.

پرولفلانژبیوتز هستند ترشح کنند که این عوامل باعث تقسیم سلول‌های دیواره اندوتلیال لنفاوی و مشارکت ماکروفاژهای بیش‌تری در روند التهاب یا تومورها می‌شوند. هم‌چنین IL-1 β و TNF- α تولید شده توسط ماکروفاژها بیان VEGF-C و مشارکت ماکروفاژها در التهاب و تومورهای بافتی را بیش‌تر می‌کند. داکسی‌سیکلین احتمالاً با تعدیل مسیر P13K/Akt/NF-Kb فعالیت ماکروفاژها را مهار می‌کند^{۲۲}.

برخی از اعضای خانواده تتراسیکلین‌ها (مینوسیکلین) علاوه بر اثرات ضدالتهابی، دارای خواص ضدآپوپتوز و Neuroprotective و آنتی‌اکسیدان هستند. مینوسیکلین از سد خونی مغزی عبور می‌کند و در برخی مطالعات حیوانی باعث مهار Neurodegeneration در بعضی مدل‌های رتینوپاتی مانند آسیب ناشی از نور، Axotomy، گلوکوم، دژنراسانس گیرنده‌های نوری، رتینوپاتی دیابتی و Ischemia-reperfusion می‌شود. تجویز مینوسیکلین پس از استرس Retinal Ischemia-reperfusion باعث

منابع

1. Basic & Clinical Pharmacology, 11e. Bertram G. Katzung, Chapter 44, McGraw-Hill Medical, San Francisco, 2011.
2. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e, McGraw-Hill Medical, New York, 2011 Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann CHAPTER 46.
3. Smith V A, Cook S D, Doxycycline-a role in ocular surface repair. Br J Ophthalmology 2004; 88:619-625.
4. De Pavica CS, Pflugfelder SC, Rationale for anti-inflammatory therapy in dry eye syndrome. Arq Bras Oftalmol. 2008; 71(6 Supl):89-95.
5. Pflugfelder SC, Perspective Anti-inflammatory Therapy for Dry Eye. Am J Ophthalmol 2004; 137:337-342.
6. Nicolas B, Virginie J, Valerie A, Reconstructed Corneas Effect of Three-dimensional Culture, Epithelium, and Tetracycline Hydrochloride on Newly Synthesized Extracellular Matrix. Cornea 2007; 26:1239-1248.
7. Donald U. S, James C, Oral Tetracyclines for Ocular Rosacea: An Evidence-Based Review of the Literature. Cornea 2004; 23:106-109.
8. Bianka S, Deshka D, Christoph D, et al. Treatment of Ocular Rosacea with Once-Daily Low-Dose Doxycycline. Cornea 2014; 33:257-260.
9. Weinkle AP, Dotor V, Emer J, et al. Update on the Management of Rosacea. Clin cosmet Investig Dermatol 2015;8:159-77.
10. Gary N. F, Focal Points, Clinical Modules for Ophthalmologists, Meibomian Gland Dysfunction, Volume xxxii number 12, December 2014.
11. Yang Liu, Wendy R. Kam, Juan Ding David A. Sullivan, et al, Can Tetracycline Antibiotics Duplicate the Ability of Azithromycin to Stimulate Human Meibomian Gland Epithelial Cell Differentiation?. Cornea 2015;34:342-346.
12. Medhat W. Shafaa, Laila H. El shazly, Amany H. El shazly, et al, Efficacy of topically liposome-bound tetracycline in the treatment of dry eye model. Veterinary Ophthalmology 2011;14(1):18-25.
13. Zhen Zhang, Wen-Zhao Yang, Zhen-Zhen zhu, et al. Therapeutic Effects of Topical Doxycycline in a Benzalkonium Chloride-induced Mouse Dry Eye Model. Cornea 2014;55(5):2963-2974.
14. Ralph RA, et al, Tetracycline and the Treatment of Corneal Stromal Ulceration: a review. Cornea 2000;19(3):274-7.
15. Su W, Li Z, Li F, Chen X, Wan Q, Liang D. Doxycycline-Mediated Inhibition of Corneal Angiogenesis: An MMP-Independent Mechanism. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54:783-788.
16. Su W, Li Z, Li Y, et al, Doxycycline Enhances the Inhibitory Effects of Bevacizumab on Corneal Neovascularization and Prevents Its Side Effects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52:9108-9115.
17. Oscar R, Ignacio M, Maria T, et al. Oral Doxycycline Reduces Pterygium Lesions; Results from a Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial. Plos ONE 7(12): e52696.
18. Li H, Ezra DG, Burton MJ, Bailly M. Doxycycline prevents matrix remodeling and contraction by trichiasis-derived conjunctival fibroblasts. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54: 4675-4682.
19. Tanya K, Brent S, Nick D, et al. Doxycycline for Treatment of Blepharochalasis via Inhibition of Matrix Metalloproteinases. Ophthalm Plast Reconstr Surg, Vol. 28, No. 3, 2012: e76-e78.
20. Marion K. G, Andrea D, Manjeet D, et al. Doxycycline Hydrogels as a Potential Therapy for Ocular Vesicant

- Injury. Journal of ocular pharmacology and therapeutics. Volume 26, number 5, 2010, 407-419.
21. Javadi M. A, Yazdani S, Sajjadi H, et al. Chronic and delayed-onset mustard gas keratitis: report of 48 patients and review of literature. *Ophthalmology* 112:617-625, 2005.
 22. Han L, Su W, Huang J, Zhou J, Qiu S, et al. (2014) Doxycycline Inhibits Inflammation-Induced Lymphangiogenesis in Mouse Cornea by Multiple Mechanisms. *PloS ONE* 9(9): e108931.
 23. Abcouwer S. F, Lin C, Shanmugam S, et al, Minocycline prevents retinal inflammation and vascular permeability following ischemia-reperfusion injury. *Journal of Neuroinflammation* 2013, 10:149.
 24. Mancuso M, Orsucci D, Calsolaro V, et al. Tetracycline treatment in patients with progressive external ophthalmoplegia. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 417-423.
 25. Alejandra B, Denise M. I, Michael R. S, et al, Reduced Retina Microglial Activation and Improved Optic Nerve Integrity with Minocycline Treatment in the DBA/2J Mouse Model of Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, April 2008, Vol. 49, No. 4.
 26. Levkovitch-Verbin H, Waserzoog Y, Vander S, Minocycline upregulates pro-survival genes and downregulates pro-apoptotic genes in experimental glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2014) 252:761-772.
 27. Sun c, Li X, He X, Zhang Q, Tao Y, Neuroprotective effect of minocycline in a rat model of branch retinal vein occlusion. *Xperimental Eye Research* 113 (2013) 105-116.
 28. Gaynor B D, Chidambaram J D, Cevallos V, et al. Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extraocular sites. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1097-1099.
 29. Lapid-Gortzak R, Nieuwendaal C. P, Slomovic A. R, Spanjaard L, Corneal Staining After Treatment With Topical Tetracycline. *Cornea* 2006; 25:969-970.
 30. Bradfield YS, Robertson DM, Salomao DR, et al. Minocycline-induced ocular pigmentation. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121:144-145.