

# Clinical Implications of Azithromycin in Ophthalmology: A Review

Shahriari M, MD\*; Najdi D, MD, Asadi M, MD

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

\*Correspondence: shahriarimansoor@yahoo.com

Macrolides are a group of antibiotics which are effective against Gram-positive and Gram-negative microorganisms, as well as some sensitive species of Mycobacteria (such as *Kansasii* and *Scrofulaceum*), *Legionella pneumophila*, mycoplasma, *Rickettsia*, chlamydia and *Campylobacter*. Azithromycin is a relatively new drug from macrolides family that has extended half-life, broad spectrum, easy application and few side effects. Because of these advantages, this drug is now more frequently used by ophthalmologist. This review article deals with applications, pharmacokinetics and side effects of azithromycin.

**Keywords:** Azithromycin, Clinical Application, Ophthalmology, Pharmacokinetics, Side Effects

• Bina J Ophthalmol 2016; 22 (1): 65-74.

Received: 2 August 1395

Accepted: 29 August 1395

## مروری بر برخی کاربردهای آزیترومایسین در چشم پزشکی

دکتر منصور شهریاری<sup>۱</sup>، دکتر دانیال نجدی<sup>۲</sup> و دکتر مهسان اسدی<sup>۳</sup>

ماکروئیدها گروهی از آنتی بیوتیک‌ها هستند که بر ارگانسیم‌های گرم مثبت و گرم منفی، برخی از انواع خاص و حساس مایکوباکتری‌ها مانند مایکوباکتریوم *Kansasii*، *Scrofulaceum* و برخی از انواع ریکتزیا و گونه‌های کمپیلوباکتر، لژیونلا مایکوپلاسما و کلامیدیا موثر می‌باشد. آزیترومایسین داروی نسبتاً جدید از خانواده ماکروئیدهاست که با توجه به طیف وسیع و نیمه عمر بالای دارو و نیز عوارض جانبی بسیار کم و کاربرد آسان آن مورد استقبال چشم‌پزشکان قرار گرفته است. در این مقاله مروری، به کاربردهای این دارو و عوارض و فارماکوکینتیک آن می‌پردازیم.

• مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۹۵؛ دوره ۲۲، شماره ۱: ۶۵-۷۴.

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

دریافت مقاله: ۱۲ مرداد ۱۳۹۵

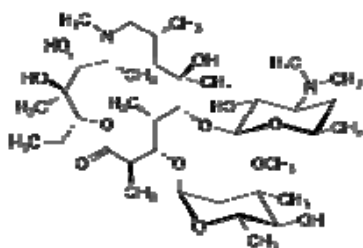
تایید مقاله: ۸ شهریور ۱۳۹۵

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

۲- فلوشیپ قرنیه- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

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

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



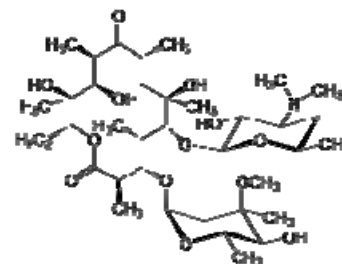
ساختار مولکولی آزیترومایسین

### مقدمه

آزیترومایسین دارویی نسبتاً جدید از خانواده ماکروئیدهاست که با توجه به طیف وسیع و نیمه عمر بالای دارو، هم‌چنین عوارض جانبی بسیار کم و کاربرد آسان آن، مورد اقبال چشم‌پزشکان قرار گرفته است. در این مقاله مروری بر کاربردهای این دارو در بیماری‌های مختلف چشم، نحوه مصرف، ساختار دارو و عوارض و فارماکوکینتیک مربوط به آن شده است.

### ساختار مولکولی

ماکرولیدها در سال ۱۹۵۲ توسط Mc Guire و همکاران، با معرفی اریترومایسین که از قارچ *Streptomyces Erythreus* مشتق شده بود به دنیا معرفی شدند. ویژگی مشترک آن‌ها، حلقه ماکروسیکلیک لاکتونی است. این حلقه به طور معمول از ۱۴ تا ۱۶ اتم تشکیل شده است. اریترومایسین عضو به نسبت جدیدی از این خانواده است که از افزودن یک مولکول نیتروژن متیله به این حلقه حاصل می‌شود. این تغییر باعث افزایش مقاومت در محیط اسیدی و نفوذ بافتی و وسیع‌الطیف‌تر شدن اریترومایسین می‌شود<sup>۱۳</sup>.



ساختار مولکولی اریترومایسین

### سازوکار، طیف اثر و مقاومت دارویی

ماکرولیدها باکتروستاتیک هستند ولی در مقادیر بالاتر به ویژه در برابر ارگانسیم‌های حساس می‌توانند به صورت باکتری‌سید عمل نمایند. این داروها از طریق اتصال به بخش 50s RNA ریبوزومال باعث مهار ساخت پروتئین می‌شوند و از نظر محل اثر، مشابه کلرامفنیکل می‌باشند<sup>۱۴</sup>.

ماکرولیدها بر ارگانسیم‌های گرم مثبت به خصوص انواع حساس پنوموکوک، استرپتوکوک، استافیلوکوک و کورینه باکتریوم‌ها و هم‌چنین بر انواع میکوپلازما پنومونیه، *Chlamydia Psittaci*, *Chlamydia Trachomatis*, *Pneumophila* و *Listeria Monocytogenes*, *H-Pylori*, *Chlamydia Pneumonia* برخی از انواع خاص و حساس مایکوباکتری‌ها مانند مایکوباکتریوم *kansasii* و *scrofulaceum* موثر هستند. ارگانسیم‌های گرم منفی نظیر گونه‌های نایسریا، *Bartonella Bordetella Pertussis*, *Treponema Pallidum*, *Bartonella Quintana*, *Henselae* انواع ریکتزیا و گونه‌های کمپیلوباکتر نیز به ماکرولیدها حساس هستند. هموفیلوس آنفلوانزا حساسیت کم‌تری به ماکرولیدها دارد<sup>۱۵</sup>.

مقاومت به ماکرولیدها از سه طریق صورت می‌گیرد و از طریق پلاسمید کدگذاری می‌شود. مقاومت غشا سلولی به ورود دارو و یا

انتشار فعال دارو به خارج، روش اول مقاومت دارویی است. روش دیگر تغییر در محل اتصال ریبوزوم‌ها (محافظت ریبوزومی) می‌باشد. این دو روش مهم‌ترین راه‌های مقاومت دارویی در گرم مثبت‌ها می‌باشند. روش دیگری که توسط انتروباکترها استفاده می‌شود، تولید استرازهایی است که ماکرولیدها را هیدرولیز می‌کنند<sup>۱۶</sup>.

### فارماکوکینتیک

این دارو جذب خوراکی سریعی دارد و به خوبی تحمل می‌شود. اریترومایسین باید یک ساعت قبل یا دو ساعت پس از غذا مصرف شود. آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم و منیزیم *Bioavailability*، آن را تغییر نمی‌دهند ولی باعث تاخیر در جذب این دارو و کاهش بیش‌ترین (Peak) غلظت سرمی دارو می‌شوند. اثر ضد میکروبی این خانواده در محیط قلیایی افزایش و در محیط اسیدی کاهش می‌یابد به همین دلیل به شکل *Enteric Coated* استفاده می‌شوند. غذا با جذب دارو تداخل دارد. در نارسایی کلیه نیاز به تنظیم مقدار مصرفی نیست و دفع این دارو کبدی می‌باشد. اریترومایسین به صورت وریدی (داخل رگی) نیز قابل تجویز است. ماکرولیدها با دیالیز حذف نمی‌شوند و در صورت مصرف مقادیر زیاد آن، کم‌تر از ۵ درصد دارو در ادرار ترشح می‌شود. این دارو در سراسر بدن به استثنای مغز و مایع مغزی- نخاعی منتشر می‌شود. ماکرولیدها توسط گلبول‌های سفید چندهسته‌ای و ماکروفازها جذب می‌شوند. این داروها از جفت عبور می‌کنند و به جنین منتقل می‌شوند. تفاوت اصلی اریترومایسین با اریترومایسین و کلاریترومایسین در خواص فارماکوکینتیک این داروها می‌باشد. اریترومایسین در بافت‌ها و سلول‌های فاگوسیت‌کننده و هم‌چنین ترشحات بدن نفوذ می‌کند و غلظت بافتی دارو ۱۰ تا ۱۰۰ برابر غلظت سرمی آن می‌شود. دارو به آرامی از بافت‌ها آزاد می‌شود (نیمه عمر بافتی ۲-۴ روز) و نیمه عمر حذف دارو به ۳ روز می‌رسد. هم‌چنین فیروبلاست‌های بافتی به عنوان مخزن (*Reservoir*) طبیعی عمل می‌کنند. این خواص منحصر به فرد باعث می‌شود که بتوان اریترومایسین را به صورت یک بار در روز تجویز کرد و طول دوره درمان را در بسیاری از موارد کاهش داد. به عنوان مثال تک دوز ۱ گرمی آن در درمان اورتریت و سرویسیت کلامیدیایی معادل ۷ روز درمان با داکسی‌سیکلین است و یا در پنومونی‌های اکتسابی از جامعه ۵۰۰ میلی‌گرم به عنوان *Loading Dose* و سپس ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۴ روز تجویز می‌شود<sup>۱۷</sup>. تجویز موضعی اریترومایسین ۱ درصد باعث می‌شود که سطح دارو در ملتحمه تا هفت روز پس از اتمام دوره

**موارد مصرف در چشم‌پزشکی****اشکال دارویی موجود جهت مصرف در چشم‌پزشکی**

Azasisite: قطره چشمی حاوی آزیترومایسین ۱ درصد است که در سال ۲۰۰۷ تاییدیه FDA را دریافت نمود. آزیترومایسین به صورت Durasite (پلی کربوفیل، Edetate disodium و Sodium chloride) فرموله شده است. از نظر مصرف در دوران حاملگی، در گروه B قرار می‌گیرد. مقدار توصیه شده ۹ قطره برای ۷ روز است. یعنی روز اول و دوم هر ۱۲ ساعت و از روز دوم تا هفتم روزانه یک قطره (دوز توصیه شده برای موارد کونژنکتیویت باکتریال) دمای مناسب برای نگهداری این دارو، ۸-۲ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. این دارو توسط شرکت Akorn تولید شده است.

Azyter: به صورت قطره‌های چشمی تک‌دوز (Single-dose) موجود است. هر قطره حاوی ۱۵ mg/g داروی فعال است و از آنجا که هر کدام از ظرف‌های یک بار مصرف حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم محلول است، در هر یک از آن‌ها ۳/۷۵ میلی‌گرم آزیترومایسین دی‌هیدرات وجود دارد.

Optithrein: به صورت پماد چشمی ۱ درصد (Ointment) موجود است و نیاز به نگهداری در یخچال ندارد.

از بین داروهای ذکر شده تنها Azasisite تاییدیه FDA دارد. به تازگی شرکت دارویی Sandoz تاییدیه اولیه FDA جهت قطره آزیترومایسین ۱ درصد را دریافت نموده است (ophthalmic solution) ولی هنوز به صورت تجاری موجود نیست.

**خواص ضدالتهابی آزیترومایسین**

آزیترومایسین علاوه بر خواص ضد میکروبی، دارای خواص ضدالتهابی و ضدلیپازی و هم‌چنین immunomodulatory - به ویژه در حضور عفونت‌های میکروبی می‌باشد. شواهد اولیه اثر ضدالتهابی آزیترومایسین زمانی که این دارو برای کنترل عفونت‌های ریوی در بیماران مبتلا به آسم، برونشیت Obliterans و پان‌برونشیت مورد مصرف قرار گرفت و هم‌زمان التهاب راه‌های هوایی کاهش یافت، مطرح گردید.<sup>۵۶</sup> آزیترومایسین، به ویژه فعالیت NF-kB (Nuclear Factor Kappa B) را مهار می‌کند که منجر به کاهش سطح IL-6 و IL-8 می‌شود. مطالعات منتشر شده اخیر در مدل‌های حیوانی، نشان می‌دهند که درمان موش‌ها با آزیترومایسین موضعی موجب کاهش التهاب قرنیه و سیتوکین‌های التهابی می‌شود. آزیترومایسین (موضعی) باعث کاهش انفیلتراسیون لکوسیت‌ها در قرنیه، کاهش بیان messenger اینترلوکین ۱β و TNFα و ICAM-1 در قرنیه

هفت روزه درمان در حد بالا و درمانی باقی بماند اما سطح آن در مایع زلالیه با این رژیم درمانی به مقادیر کم‌تری از مقادیر درمانی می‌رسد.<sup>۳</sup>

**تداخلات دارویی**

ماکروئیدها با مهار آنزیم سیتوکروم P450 باعث افزایش سطح سرمی داروهایی نظیر تئوفیلین، وارفارین، سیکلوسپورین و متیل پردنیزولون می‌شوند ولی از آنجا که حلقه لاکتونی آزیترومایسین دارای ۱۵ کربن است، آنزیم سیتوکروم P450 را مهار نمی‌کند و به همین دلیل احتمال این تداخلات دارویی در این دارو خیلی کم‌تر است.<sup>۱۲</sup>

**عوارض جانبی**

ماکروئیدها با اثر بر کانال‌های پتاسیم، موجب طولانی شدن زمان QT می‌شوند. این مساله (به ویژه در بیماران مبتلا به هیپوکالمی، هیپومنیزیومی و برادیکاردی محتمل‌تر است) ممکن است موجب بروز نوع خاصی از آریتمی به نام torsades de pointes می‌گردد. مطالعات اخیر مطرح‌کننده افزایش اندک احتمال مرگ قلبی ناشی از این دارو می‌باشند.<sup>۴</sup> سایر عوارض جانبی کم‌اهمیت‌تر شامل اسهال، دردهای شکمی، تهوع و استفراغ، زخم‌های دهانی و زبان، خارش یا ترشح واژن، پلاک‌های سفید در دندان یا روی زبان، تب، خواب‌های پریشان، بی‌اشتهایی، افسردگی، حواس‌پرتی، آرتراژی و بثورات جلدی می‌باشند که در کودکان بیش از بزرگسالان دیده می‌شوند. سمیت کبدی در این دارو کم‌تر از اریترومایسین است. عارضه نادر ولی مهم دیگر این دارو، پاسخ حساسیت آنافیلاکتیک به آن می‌باشد. این دارو منع مصرف خاصی به جز موارد حساسیت به دارو ندارد.<sup>۱۳</sup>

**کاربردهای بالینی**

طیف اثر و کاربرد آزیترومایسین مشابه اریترومایسین و کلاریترومایسین می‌باشد. آزیترومایسین علیه M avium و T gondii فعال است و اثر مختصر کم‌تری از اریترومایسین و کلاریترومایسین بر استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها دارد ولی بر روی هموفیلوس آنفلوانزا بیش‌تر موثر است. ماکروئیدها داروی جایگزین در درمان سلولیت و بادسرخ در مواردی که بیمار به پنی‌سیلین‌ها حساسیت دارد، می‌باشند. آزیترومایسین، داروی بسیار مناسبی در درمان عفونت‌های کلامیدیایی است و هم‌چنین یکی از درمان‌های انتخابی اولیه در درمان M. avium-intracellulare منتشر در مبتلایان به ایدز به شمار می‌رود.<sup>۱۴</sup>

آنتی‌بیوتیک‌های موضعی در عوارض جانبی کمتر، تحمل بهتر توسط بیماران و نحوه تجویز آن به صورت یک بار در روز است. نوع موضعی که تاییدیه FDA را دریافت کرده است، آزاسایت ۱ درصد (AzaSite) است که علاوه بر مزایای فوق، از ماتریکس Bio adhesive خاصی استفاده می‌کند و در نتیجه باعث ثبات بهتر دارو بر سطح چشم و پلک‌ها و همچنین خاصیت آهسته‌رهشی بیش‌تر آن می‌شود<sup>۱۱</sup>. شکل ۵/۱ درصد قطره آزیترومایسین (Azyter, Laboratoires THEA) نیز موجود است که فاقد ماده نگه‌دارنده می‌باشد. در مطالعه‌ای که خصوصیات فارماکوکنتیک قطره Azasite ۱ درصد را با Moxifloxacin ۰/۵ درصد مقایسه کرده بود، بعد از ریختن یک قطره از هر یک از داروها در ملتحمه سالم، غلظت بافتی آزیترومایسین ۳۰ دقیقه بعد از استفاده، به حداکثر رسید و غلظت درمانی آن بعد از ۲۴ ساعت در حداکثر باقی مانده بود در حالی که غلظت موکسی‌فلوکسازین بعد از ۲ ساعت به حداکثر رسید و در ۲۴ ساعت بعد از ریختن، قابل ردیابی نبود<sup>۴۶</sup>. آزیترومایسین موضعی علاوه بر خواص ضد میکروبی دارای خاصیت قوی ضد التهابی نیز می‌باشد. مزیت استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های موضعی این است که به طور مستقیم روی بافت هدف اثر می‌کنند، سمیت سیستمیک کم‌تری دارند، شروع اثرشان سریع‌تر و دوز مورد نیاز کم‌تر است.<sup>۱۳</sup> در موارد شدیدتر و یا در اطفال که نباید تتراسیکلین‌ها را استفاده کنند و همچنین در موارد عدم تحمل تتراسیکلین‌ها، مصرف آزیترومایسین خوراکی انتخاب مناسبی است. Igami و همکاران<sup>۱۴</sup> مطالعه‌ای در مورد اثر آزیترومایسین خوراکی در درمان بلفاریت خلفی انجام دادند و دریافتند که آزیترومایسین خوراکی به صورت ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت سه روز و تکرار آن به فاصله یک هفته و تا سه الی چهار بار (پالس تراپی) در بهبود علائم بلفاریت موثر است و پس از یک ماه، باعث بهبود وضعیت لایه اشکی و کاهش غلظت آن می‌شود. در این زمینه، اثر آزیترومایسین خوراکی با آزیترومایسین موضعی برابری می‌کند<sup>۱۴</sup>. روش دیگر، تجویز ۱ گرم آزیترومایسین در هفته به مدت ۳ هفته می‌باشد<sup>۱۵</sup>. در مطالعه دیگری که توسط دکتر بهمنی کشکولی و همکاران<sup>۱۶</sup> انجام شد، آزیترومایسین خوراکی با داکسی‌سیکلین مقایسه گردید و نتیجه‌گیری شد آزیترومایسین خوراکی اثر بهتر و عوارض جانبی کم‌تری نسبت به داکسی‌سیکلین دارد. البته در تجویز خوراکی آزیترومایسین باید عوارض سیستمیک آن در نظر گرفته شوند. در مارس ۲۰۱۳، FDA اطلاعیه‌ای صادر کرد مبنی بر این که تجویز آزیترومایسین خوراکی می‌تواند منجر به آریتمی‌های خطرناک قلبی شود<sup>۱۷</sup>.

موش‌های مورد مطالعه می‌شود<sup>۵-۷</sup>. در مطالعه دیگری هم که در مدل حیوانی سوختگی شیمیایی با قلیا انجام شد، استفاده از آزیترومایسین موضعی باعث کاهش بیان TNF $\alpha$  و کاهش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیال در موش‌های صحرایی مورد مطالعه شد. در مطالعه ذکر شده، این احتمال می‌رود تجویز آزیترومایسین موضعی موجب کاهش عوارض حاد و تحت‌حاد سوختگی شیمیایی از قبیل Epithelial Defect و Stromal Melting گردد و در کنترل عوارض دیررسی از قبیل بقای قرنیه پیوندی مفید باشد<sup>۸</sup>.

یک مطالعه آزمایشگاهی، نشان داد که آزیترومایسین موضعی (Azasite) در مهار MMP‌های اپی‌تلیوم و اندوتلیوم قرینه به اندازه داکسی‌سیکلین در سلول‌های انسانی و سلول‌های گاو موثر است<sup>۴۵</sup>.

شکل خوراکی آزیترومایسین موجب مهار تولید واسطه‌های (مدیاتورها) پیش‌التهابی مانند اینترلوکین ۱ $\beta$  و TNF $\alpha$  کم‌کین‌ها و ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP-1, MMP-3, MMP-9) می‌گردد. ترکیب اثر ضد التهابی و ضد میکروبی به طور ویژه‌ای تجویز این دارو را در درمان باکتری‌هایی که پاسخ التهابی شدیدی در بافتهای میزبان ایجاد می‌کند، موثر می‌کند<sup>۵-۸</sup>.

#### اختلال عملکرد غدد میومین (MGD) و بلفاریت

MGD یکی از شایع‌ترین وضعیت‌هایی است چشم‌پزشکان با آن مواجه می‌شوند و در مطالعات گوناگون شیوع آن از ۷۰-۳۸ درصد گزارش شده است. MGD شایع‌ترین علت خشکی چشم ناشی از تبخیر اشک (Evaporative Dry Eye; EDE) است که می‌تواند با نقص در تولید اشک (Aqueous-deficient dry eye) همراه باشد. آزیترومایسین یکی از داروهایی است که از مراحل اولیه بیماری در درمان کاربرد دارد. در مراحل ابتدایی این دارو به صورت موضعی (قطره چشمی که اکنون در ایران در دسترس نیست) به کار می‌رود. آزیترومایسین موضعی در دو روز اول به صورت دوبار در شبانه روز و پس از آن هر شب یک بار به مدت دو هفته تا مدت یک ماه در بازایی وضعیت چربی لایه اشک بسیار موثر است<sup>۹-۱۲</sup>. این اثر احتمالاً به علت فعالیت‌های آنتی‌لیپازی و ضد التهابی این دارو است<sup>۹</sup>. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که اثر آزیترومایسین موضعی بیش از اریترومایسین موضعی است، همچنین بیماران که با آزیترومایسین درمان می‌شوند پاسخ بالینی بیش‌تری را در زمان کوتاه‌تری نشان می‌دهند<sup>۹</sup>. آزیترومایسین نسبت به اریترومایسین نفوذ بافتی بهتر، نیمه عمر طولانی‌تر و طیف اثر بیش‌تری دارد<sup>۹</sup>. مزیت منحصر به فرد آزیترومایسین موضعی نسبت به سایر

**روزاسه چشمی**

روزاسه یک بیماری مزمن و شایع پوستی است که شیوع و شدت متفاوتی دارد. این بیماری، ممکن است از اوایل کودکی تا دوران کهنسالی بروز نماید ولی به طور معمول در بالغین میانسال قابل مشاهده است. روزاسه به طور ابتدایی، عروق و واحدهای پیلوسباسه پوست نواحی مرکزی صورت مانند چانه، گونه، بینی و پیشانی را درگیر می کند و موجب اریتم گذرا یا دایمی، پاپول، پوسچول، تلانژکتازی و تغییرات فیما توز می گردد. گرچه روزاسه یک بیماری پوستی است، ولی در ۷۲-۵۸ درصد بیماران درگیری چشمی به صورت التهاب پلک ها و سطح چشم دیده می شود و حدود یک سوم از این موارد درگیری قرنیهای دارند که می تواند خطرناک باشد. روزاسه و به ویژه نوع چشمی آن گرچه شایع است ولی به راحتی نادیده گرفته می شود. علائم و نشانه های روزاسه چشمی ممکن است خفیف بوده و تا ۹۰ درصد بیماران درگیری پوستی خفیفی داشته باشند. در ۲۰ درصد موارد، درگیری چشمی قبل از درگیری پوستی بروز می نماید. بیماران به طور معمول در درمانگاه های پوست، علائم چشمی خود را بیان نکرده و هنگام معاینات چشم پزشکی به طور معمول، معاینه پوست صورت نمی گیرد، بنابراین تعداد قابل توجهی از بیماران تشخیص داده نمی شوند. روزاسه در خانم ها بیش از آقایان تشخیص داده می شود، شاید به این دلیل که زودتر و بیش تر برای معاینه مراجعه می نمایند ولی تغییرات فیما توز در آقایان بیش تر است. روزاسه چشمی در هر دو جنس به یک نسبت دیده می شود<sup>۱۸-۲۲</sup>.

شایع ترین نشانه های چشمی روزاسه شامل بلفاریت، پرخونی ملتحمه، MGD، تلانژکتازی و نامنظمی لبه های پلک، sty و شالازیون های مکرر می باشد. درگیری قرنیهای روزاسه شامل Marginal Corneal Infiltration و Superficial Punctate Keratitis و اولسر و زخم تا نورگ زایی و نازکی و سوراخ شدن قرنیه است. فلیکتول ها و انفیلتراسیون های قرینه ناشی از واکنش افزایش حساسیتی تاخیری تیپ ۴ (به واسطه سلولی) هستند. خشکی، خارش، سوزش، قرمزی، اشک ریزش، نورگریزی و احساس جسم خارجی علائم شایع و غیراختصاصی روزاسه می باشد<sup>۱۸-۲۲</sup>.

تا چندی پیش، تتراسیکلین ها اساس درمان روزاسه را تشکیل می دادند ولی در مطالعات اخیر مشخص شد آزیترومايسين خوراکی (۵۰۰ میلی گرم روزانه به مدت سه روز در هفته و برای چهار هفته) با توجه به خواص ضدالتهابی آن، به خصوص در مواردی که منع مصرف یا عدم تحمل تتراسیکلین ها وجود دارد، انتخاب بسیار مناسبی است. آزیترومايسين باعث بهبود اساسی

ضایعات التهابی پوست و علائم و نشانه های چشمی می شوند. در مواردی که بلفاروکراتوکونژنکتیویت ناشی از روزاسه وجود دارد یا منجر به فلیکتینول شده باشد، به ویژه در اطفال، می توان از نوع موضعی آزیترومايسين به صورت منقطع ولی طولانی مدت (حداقل ۴ هفته) استفاده کرد<sup>۲۰</sup>. این درمان می تواند جایگزین آنتی بیوتیک های خوراکی شده و یا به آن ها اضافه شود<sup>۲۰</sup>.

**عفونت های کلامیدیایی**

کلامیدیاها از سه گونه C. Trachomatis, C. Pneumonia & C. Psittaci تشکیل شده اند. انسان میزبان طبیعی گونه های C. Trachomatis و Pneumonia و پرندگان و برخی پستانداران، میزبان طبیعی نوع Psittaci می باشند ولی با این وجود، هر سه نوع می توانند موجب تظاهرات بالینی در انسان شوند. در انسان، بیش تر درگیری های چشمی ناشی از نوع Trachomatis می باشد. C. Trachomatis یک باکتری داخل سلولی اجباری است. سروتیپ های A-C موجب تراخم و سروتیپ های D-K باعث Conjunctivitis بالغین و نوزادان و هم چنین عفونت های تناسلی می گردند. سروتیپ های L1-3 باعث لنفوگرانولوم و نروم می شوند. نوع Psittaci (به ویژه زیرگونه پرندگان آن) با شیوع خیلی کم تر، ممکن است تظاهرات چشمی داشته باشد. نوع پنومونیه گرچه تظاهرات سیستمیک واضحی دارد ولی تاکنون درگیری چشمی از آن گزارش نشده است<sup>۲۷-۲۹</sup>.

تراخم، یکی از شایع ترین علل عفونی نابینایی در دنیا می باشد. این بیماری، در سنین ۵-۱ سال شایع تر است. هرچند گمان می رود بیش تر عفونت ها به طور مستقیم از چشم به چشم منتقل می شود، ولی راه های دیگر انتقال مانند حشرات و لوازم آرایش نیز محتمل است. عفونت ملتحمه با کلامیدیا تراکوماتیس موجب کونژنکتیویت می شود که ویژگی آن فولیکول های لنفوییدی و پاپیلا می باشد. رینیت، لنفادنوپاتی پری اوریکولار و عفونت راه های فوقانی تنفسی نیز در مرحله حاد ممکن است رخ دهند. فولیکول ها تجمع بافت های لنفویید زیر ملتحمه تارسال می باشند و فقط موارد بزرگ تر یا مساوی ۰/۵ میلی متر در تقسیم بندی WHO محسوب می گردد. موارد شدید و فعال تراخم با وجود پاپیلا مشخص می گردد. موارد شدید تراخم با ضخیم شدن آشکار و التهابی ملتحمه تارسال فوقانی که بیش از نصف عروق آن را محو کند، مشخص می گردد. Herbert Pit (ناشی از نکروز و اسکار فولیکول های اطراف لیمبوس) خطوط Arlt (خطی که بر اثر پیوستن اسکارهای خطی یا ستاره ای در پلک فوقانی ایجاد

در اطفال ۹-۱ سال بیش از ۱۰ درصد باشد درمان با تک دوز آزیترومایسین هر شش ماه به مدت سه سال بسیار موثر است و ارزیابی مجدد پس از پایان این دوره سه ساله صورت می‌گیرد.<sup>۹،۲۵،۲۷،۲۸</sup>

#### Ophthalmia Neonatorum یا Inclusion Conjunctivitis

نوزادان (NIC) یکی از علل ناشایع و درمان‌پذیر نابینایی می‌باشد.<sup>۹</sup> تشخیص سریع بیماری، کلید جلوگیری از پیشرفت است. میزان بروز در کشورهای صنعتی حدود ۵-۰/۴ درصد می‌باشد.<sup>۹،۲۹</sup> کلامیدیا تراکوماتیس به تنهایی مسوول ۴۰ درصد موارد این بیماری است. علل دیگر شامل *Neisseria Gonorrhoeae*، هرپس، سایر عفونت‌های باکتریایی و مواد شیمیایی می‌باشد. به علت عوارض وخیم، گنوکوک باید رد شود و زمان‌بندی بروز علائم، از کلیدهای اساسی تشخیص است (جدول زیر).<sup>۹</sup>

افتالمی نوزادی (بعد از تولد) : اتیولوژی و زمان شروع	
اتیولوژی	زمان
کمیکال	۱-۳۶ ساعت
نایسریا گونوره	۱-۲ روز
باکتریال (استافیلوکوک، استرپتوکوک و هموفیلوس)	۲-۵ روز
ویرال	۳-۱۵ روز
کلامیدیا	۵-۱۴ روز

برخلاف تراخم که با سروتیپ‌های A-C همراه بود، NIC در اثر سروتیپ D-K روی می‌دهد. شواهد نشان می‌دهند که ابتلا به این عفونت معمولاً حین عبور از کانال زایمانی صورت می‌گیرد.<sup>۹،۲۴،۲۹</sup> علاوه بر NIC، عفونت‌های کلامیدیایی موجب پنومونی و اوتیت مدیا و عفونت‌های نازوفارنکس و رکتوم و واژن می‌گردند. مادری که میزبان این میکروارگانیسم است، در ۷۵-۵۰ درصد موارد، یکی از این عفونت‌ها را به نوزاد خود منتقل می‌کند و احتمال بروز NIC حدود ۵۰-۳۰ درصد است. بروز این عفونت پس از سزارین نادر است ولی در شرایطی مانند پارگی زودرس کیسه آب، احتمال آن افزایش می‌یابد.<sup>۹</sup>

نخستین علامت آن، پرخونی دوطرفه ملتحمه ۱۴-۵ روز پس از تولد است. سایر علائم عبارتند از ترشح موکویید یا موکوسی چرکی (Mucopurulent)، تورم پلک‌ها، تشکیل غشا کاذب و واکنش پایلری (نه فولیکولر) در همان محدوده زمانی می‌باشد. گرچه بیش‌تر موارد خودمحدود هستند ولی تشخیص و درمان صحیح برای رد سایر بیماری‌ها و درمان عفونت‌های هم‌زمان بسیار مهم است. آزمایش‌های میکروبی برای تایید تشخیص و رد سایر

می‌شود) هم از نشانه‌های دیگر آن می‌باشند. این بیماری در صورتی که بدون درمان رها شود، می‌تواند برای هفته‌ها باقی بماند و طی سال‌ها دوره‌های عود داشته باشد. شیوع و طول دوره این بیماری در کودکان سنین قبل از مدرسه بیش‌تر است و با افزایش سن کاهش می‌یابد. دوره‌های عود موجب بروز اسکارهای ملتحمه و تریکیاژیس و انتروبیون و کدورت قرنیه ناشی از تحریک مکانیکی می‌شود. در سال ۱۹۹۷، سازمان بهداشت جهانی (WHO) برنامه ریشه‌کنی تراخم تا سال ۲۰۲۰ را با استراتژی (SAFE Surgery , SAFE Antibiotics , Facial Cleanliness , Environmental Improvement) ارائه کرد.<sup>۹،۲۲-۲۷</sup>

آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت خوراکی یا موضعی در درمان عفونت کلامیدیایی به کار می‌روند. اثر آزیترومایسین به صورت تجویز تک‌دوز (Single Dose) با شش هفته درمان موضعی (تتراسیکلین یا اریترومایسین موضعی) و یا دو هفته درمان خوراکی با داروهای خانواده تتراسیکلین برابری می‌کند، بنابراین آزیترومایسین در درمان موارد فعال و حاد و هم در برخی مناطق اندمیک برای کاهش موارد بیماری به کار می‌رود. درمان آنتی‌بیوتیکی، میزان کونژنکتیویت ناشی از تراخم را کاهش می‌دهد. درمان سنتی تراخم، استفاده از داروهای گروه تتراسیکلین است که در کودکان به صورت پماد تتراسیکلین چشمی به کار می‌رود. درمان سیستمیک نیز در موارد شدید توصیه می‌شود.<sup>۹،۲۲-۲۷</sup> به دلایل متعددی، درمان با تتراسیکلین‌ها جذابیت کم‌تری دارند. تتراسیکلین موضعی ناخوشایند و پردردسر است و استفاده از آن در کودکان با تاری دید و ناراحتی همراه می‌باشد. بنابراین به محض بهبود علائم، ادامه درمان قطع می‌شود. هنوز کاملاً مشخص نیست که درمان موضعی موجب ریشه‌کنی کانون‌های عفونی خارج چشمی مانند نازوفارنکس شود.<sup>۲۲-۲۷</sup> درمان با آزیترومایسین ضمن این که تحمل‌پذیری بهتر و عوارض جانبی کم‌تری دارد، دارای اثر قابل مقایسه‌ای با درمان‌های سنتی می‌باشد.<sup>۲۲-۲۷</sup> در واقع در شرایط عملی، آزیترومایسین موثرتر است که این تاثیر بیش‌تر، ناشی از پذیرش بهتر درمان می‌باشد.<sup>۲۴</sup> مطالعات بر روی جوامع مختلف نشان می‌دهند چون میزان عفونت مجدد بر اثر تماس‌های فردی در برخی مناطق بالاست درمان پیش‌گیرانه و گسترده جامعه با آزیترومایسین، میزان شیوع تراخم فعال و عفونت‌های کلامیدیایی چشم را می‌کاهد، در برخی مطالعات تجویز وسیع و همگانی آزیترومایسین، هر ۶ ماه یک دوز باعث ریشه‌کنی عفونت‌های چشمی کلامیدیایی در جوامع به شدت آلوده شده است.<sup>۲۲-۲۷</sup> بر اساس دستورالعمل‌های WHO، اگر میزان تراخم فعال

C. Psittaci می‌تواند از میزبان طبیعی خود (پرندگان و پستانداران) و از راه تنفس به انسان منتقل گردد. به درگیری انسان با این میکروارگانسیم، Psittacosis می‌گویند. این ارگانسیم گرچه موجب پنومونی می‌شود ولی علایم چشمی به صورت کونژنکتیویت مزمن دو طرفه که به صورت برابر موجب درگیری هر دو ملتحمه فوقانی و تحتانی می‌شود، بروز می‌کند. فولیکول‌های بولبار و ماکروپانوس و کراتیت اپی‌تلیال Punctate نیز ممکن است وجود داشته باشد. برخلاف AIC، تماس جنسی، نکته تشخیصی نیست و تماس‌های شغلی و محیطی در بروز این بیماری مهم‌تر هستند. با توجه به واکنش متقاطع گونه‌های مختلف کلامیدیا در آزمایش‌های سرولوژیک، PCR بهترین ابزار تشخیصی است. درمان این بیماری هم مانند AIC می‌باشد.<sup>۹۳۰</sup>

#### کونژنکتیویت

کونژنکتیویت باکتریال یک بیماری رایج و به طور معمول حاد و خودمحدود است و بدون عارضه بهبود می‌یابد ولی با توجه به شیوع فراوان، بیماری مهمی محسوب می‌شود. آنتی‌بیوتیک‌ها موجب تسریع روند بهبودی و ریشه‌کنی میکروبی و کاهش انتشار میکروبا و عود می‌گردند. کونژنکتیویت مزمن به طور معمول ناشی از کلامیدیا و کونژنکتیویت تحت حاد ناشی از گنوکوک می‌باشند.

FDA در سال ۲۰۰۷ یک فرمولاسیون آزیترومايسين ۱ درصد موضعی (AzaSite) را برای درمان کونژنکتیویت‌های باکتریال تایید نمود. این دارو بر ارگانسیم‌های گرم مثبت، گرم منفی و باکتری‌های آتیپیک موثر است.

در مطالعات صورت گرفته بر روی بیماران مبتلا به کونژنکتیویت باکتریال در محدوده‌های سنی متفاوت، آزیترومايسين موضعی (هر ۱۲ ساعت برای دو روز و سپس روزی یک مرتبه برای سه روز) با قطره توبرامایسین ۰/۳ درصد روزی چهار مرتبه مقایسه گردید.<sup>۳۱</sup> و<sup>۳۲</sup> در این مطالعات مشخص شد که اثربخشی آزیترومايسين در ریشه‌کنی میکروبی مشابه توبرامایسین است و به خوبی توسط بیماران تحمل می‌شود.<sup>۳۱</sup> و<sup>۳۲</sup> در مطالعه دیگری، اثر آزیترومايسين موضعی در بهبود کونژنکتیویت چرکی بهتر و سریع‌تر از توبرامایسین موضعی بود و به خاطر مصرف دو بار در روز، راحتی بیشتری داشت.<sup>۳۳</sup>

کراتوکونژنکتیویت فلکتینولار، یک التهاب ندولار قرنیه و ملتحمه ناشی از واکنش افزایش حساسیت به یک آنتی‌ژن بیگانه می‌باشد. در گذشته بسیاری از این موارد ناشی از بیماری سل و

علل از اهمیت زیادی برخوردارند. برای این منظور از محیط کشت تایر مارتین (محیط مناسب برای رشد گنوکوک‌ها) و رنگ‌آمیزی گیمسا و به تازگی PCR استفاده می‌شود. درمان موضعی در موارد قطعی نباید به تنهایی استفاده شود چون احتمال درگیری سیستمیک هم‌زمان وجود دارد. مثلاً نوزاد با تشخیص NIC به احتمال ۱/۳ دچار پنومونی کلامیدیایی می‌شود. به همین دلیل درمان باید سیستمیک باشد. درمان سنتی اریترومايسين، ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو در روز (در چهار دوز) به مدت ۱۴-۱۰ روز می‌باشد ولی کارآزمایی‌های جدید در حال بررسی تجویز آزیترومايسين تک دوز هستند.<sup>۹</sup>

Adult Inclusion Conjunctivitis (aic) برخلاف تراخم در کشورهای توسعه یافته شایع‌تر است. سروتیپ‌های D-K مسوول این بیماری اوروژنیتال می‌باشند. کلامیدیا هم‌چنان شایع‌ترین بیماری منتقله از راه جنسی است و به طور معمول در بالغین فعال جنسی بروز می‌کند. AIC که تظاهر چشمی این بیماری است، در ۲-۳٪ درصد بیماران مبتلا به درگیری اوروژنیتال رخ می‌دهد. گرچه بروز AIC در عفونت سیستمیک نادر است ولی موارد مبتلا به AIC به طور معمول، درگیری سیستمیک هم دارند (۵۴ درصد در مردان و ۷۴ درصد در زنان) بنابراین منطقی است که AIC را یک بیماری سیستمیک در نظر بگیریم. درگیری چشمی ۱۴-۵ روز پس از آلودگی به صورت کونژنکتیویت فولیکولر دوطرفه بروز می‌کند. این موارد سرانجام مزمن می‌شوند. درگیری فولیکولار معمولاً در ملتحمه و فورنیکس تحتانی واضح‌تر است. قرمزی چشم، ترشح اندک Muco-purulent و نمای مضرس پلک‌ها واضح است. در معاینات، به طور معمول یک غده لنفاوی بدون درد در ناحیه پری‌اوریکولار وجود دارد. برخلاف بیش‌تر عفونت‌ها که یک‌طرفه شروع می‌شوند، این بیماری به صورت دوطرفه بروز می‌کند و در نهایت درگیری قرنیه به صورت انفیلتراسیون ساب‌اپی‌تلیال و میکروپانوس، بیش‌تر در ملتحمه فوقانی، روی می‌دهد و با درمان مناسب، بدون هیچ عارضه‌ای برطرف می‌شوند. در صورت شک به این بیماری، نمونه ملتحمه (Conjunctival Scraping) و رنگ‌آمیزی گیمسا و کشت در محیط مک‌کوی (Mc Coy) و به تازگی PCR برای تایید تشخیص استفاده می‌شود. باید تمام بیماران AIC و شرکای جنسی آن‌ها به صورت سیستمیک درمان شوند. درمان سنتی استفاده از داکسی‌سیکلین ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای سه هفته می‌باشد که تجویز تک دوز آزیترومايسين همان اثر را نشان داده است و استفاده از آن به منظور جایگزین کردن، تحت بررسی است.<sup>۹</sup>

کاهش کلونیزاسیون لبه پلک‌ها و بهبود وضعیت ترشحات غدد میبومین، در کاهش میزان خشکی چشم ناشی از MGD و بلغاریت کمک‌کننده است. در مطالعه‌ای که تاثیر و بی‌خطری آزیترومايسين موضعی ۱ درصد (AzaSite) در درمان خشکی چشم ناشی از لنزهای تماسی (contact lens-related dry eye, CLDE) را با اشک مصنوعی مقایسه نمود، نشان داده شد که اثر آزیترومايسين در این مورد بهتر از اشک مصنوعی می‌باشد. در این مطالعه در دو روز اول، آزیترومايسين دو بار و ۲۹ روز بعدی روزی یک بار تجویز گردید و در گروه کنترل اشک مصنوعی (Visine)، هر روز چهار بار تجویز شد. گرچه میزان اسمولاریته اشک و کنتراست بینایی بیماران یکسان بود ولی ارزیابی بیماران از بهبودی و خشکی چشم در پایان هفته‌های دوم و سوم و چهارم به صورت واضح در گروه دریافت‌کننده آزیترومايسين بهتر بود<sup>۳۵</sup>.

#### توکسوپلاسموز چشمی

حدود یک‌سوم جمعیت جهان به توکسوپلاسم آلوده می‌باشند. عفونت در بیش‌تر افراد با ایمنی کافی، بدون علامت است ولی در افراد دچار نقص ایمنی، می‌تواند منجر به عواقب وخیمی شود. در زنان بارداری که تماس اخیر داشته و یا ایمنی در برابر توکسوپلاسموز ندارند، عفونت با این ارگانسیم می‌تواند منجر به مرگ جنین و یا ناهنجاری و نقص عضو گردد. داروهایی که تجویز می‌شوند، علیه تاکی زوئیت‌ها که شکل تکثیرشونده و فعال انگل می‌باشند وارد عمل می‌شوند. این داروها اثری بر شکل نهفته (کیست و برادی زوئیت) ندارند و به همین دلیل، عود شایع است. داروهای رایج در درمان توکسوپلاسموز عبارتند از: پیریمتامین، سولفادایزین، کلیندامایسین، نری متوپریم و سولفامتوکسازول، کلاریترومايسين و آزیترومايسين. با افزایش AIDS و موارد فزاینده مبتلا به توکسوپلاسموزیس منتشر، نیاز فوری به داروهای موثرتر احساس می‌شود. آزیترومايسين یکی از داروهایی است که ممکن است بر روی کیست‌ها موثر باشد. آزیترومايسين، آنتی‌بیوتیکی با سمیت اندک است که به داخل سلول‌های فاگوسیت‌کننده نفوذ کرده و به غلظت بالایی در بافت‌ها و داخل سلول می‌رسد. آزیترومايسين به صورت‌های *in vivo* و *in vitro* بر روی *T. gondii* موثر است و اگر برای بیش از چهار هفته تجویز گردد، بر شکل کیستیک آن نیز موثر است گرچه شیوع موارد مقاوم و یا عود نشان می‌دهد که هنوز نیاز به مطالعات بیش‌تر بر روی این دارو وجود دارد. آزیترومايسين از سد خونی- مغزی عبور می‌کند و در بافت مغز منتشر می‌شود این در حالی است که نفوذ پیریمتامین،

پروتیین‌های توبرکولین بود ولی به تازگی از میزان این بیماری کاسته شده و در بسیاری از موارد ناشی از استافیلوکوک اورئوس است. سایر ارگانسیم‌های مطرح در این بیماری شامل کلامیدیا و استرپتوکوک ویریدنس می‌باشند. در درمان این بیماری علاوه بر کاهش التهاب که اساس درمان است، حذف عامل اصلی مولد آنتی ژن بسیار مهم می‌باشد. در مواردی که ناشی از بلغاریت یا عفونت‌های کلامیدیایی و یا استافیلوکوکی است، درمان با آزیترومايسين در کاهش حجم آنتی‌ژن‌ها مفید می‌باشد<sup>۳۴</sup>.

کونژنکتیویت پاپیلری حاد همیشه باکتریال است. کونژنکتیویت فوق حاد به احتمال زیاد ناشی از گونوکوک یا مننگوکوک بوده و با روند به سرعت پیش‌رونده و ترشحات واضح چرکی مشخص می‌گردد. زخم قرنیه و اسکار ناشی از آن، علت اصلی کاهش بینایی است و می‌تواند منجر به سوراخ شدن قرنیه گردد<sup>۹</sup>. به استثنای کونژنکتیویت نوزادی تقریباً همه کونژنکتیویت‌های گونوکوکی همراه با عفونت ژنیتال می‌باشند که از راه تماس دست آلوده فرد از ناحیه ژنیتال به چشم منتقل می‌شوند. کونژنکتیویت گونوکوکی شایع‌تر از کونژنکتیویت مننگوکوکی است ولی افتراق بالینی این دو ممکن نیست<sup>۹</sup>. گسترش سیستمیک مانند سپسیس در هر دو میکروارگانسیم امکان‌پذیر است. رنگ‌آمیزی اسمیر ملتحمه باید به دقت از نظر وجود دیپلوکوک‌های گرم منفی داخل سلولی بررسی شوند. درمان این نوع کونژنکتیویت شامل شستشوی قرنیه و فورنیکس‌ها با سالیین و درمان با آنتی‌بیوتیک موضعی و تزریقی می‌باشد. آزیترومايسين یکی از درمان‌های (خوراکی یا تزریقی) عفونت‌های ناشی از نایسریا است<sup>۹-۱۰</sup>.

کونژنکتیویت حاد پاپیلری با ترشحات Mucopurulent یا Catarrhal، ویژگی بیش‌تر کونژنکتیویت‌های باکتریال است. سایر علائم عبارتند از هاپروتروفی پاپیلاها، احتقان ملتحمه، ترشحات Mucopurulent و کراسته شدن مژه‌ها. هموفیلوس آنفلوانزا، استافیلوکوک اورئوس و گونه‌های استرپتوکوک، شایع‌ترین ارگانسیم‌های جدا شده می‌باشند. تشخیص قطعی با کشت بوده و در رنگ‌آمیزی انجام شده، غلبه PMN قابل مشاهده است. آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف موضعی در درمان به کار می‌روند. با توجه به سهولت استفاده و ایمنی مناسب و عوارض جانبی اندک آزیترومايسين، استفاده از آن در درمان پیشنهاد می‌شود<sup>۲۳-۳۱ و ۳۹-۳۰</sup>.

#### خشکی چشم

آزیترومايسين به علت خواص ضد میکروبی و ضد التهابی و با



آن از آزیترومایسین تزریقی است. به این منظور یک ویال ۵۰۰ میلی گرمی از آزیترومایسین وریدی را با ۴/۸ سی سی آب مقطر حل کرده و محلول حاصل را با ۲۵۰ میلی لیتر سالین رقیق می کنیم تا ترکیبی با غلظت ۲ mg/ml حاصل شود. این ترکیب به خوبی به صورت موضعی تحمل شده و قابل استفاده است<sup>۴۲</sup>. علاوه بر این، دو نوع موضعی این دارو در غلظت‌های ۱ درصد (AzaSite) و ۱/۵ درصد (Azyter, Laboratoires THEA, France) نیز در دسترس هستند.

#### ملاحظات

در مورد استفاده از آنتی بیوتیک‌ها (سیستمیک و یا موضعی) باید به مسائلی از قبیل مقاومت میکروبی توجه داشت. استفاده از آنتی بیوتیک‌ها حتی به صورت موضعی می تواند منجر به ایجاد مقاومت میکروبی در نواحی اکسترااکولار از قبیل نازوفارنکس شود، بنابراین تجویز بی رویه و بدون اندیکاسیون آنتی بیوتیک‌های موضعی می تواند منجر به گسترش نمونه‌های مقاوم باکتری‌ها گردد<sup>۴۳،۴۴</sup>.

سولفانامیدها، تری متوپریم، کلیندامایسین و اتوواکون در مایع مغزی نخاعی و داخل چشمی اندک و یا نامشخص است. در مطالعه‌ای که آزیترومایسین به همراه پیریمتامین با سولفادiazین و پیریمتامین مقایسه گردید مشخص شد که اثر آزیترومایسین و پیریمتامین مشابه اثر سولفادiazین و پیریمتامین بوده و میزان و شدت عوارض جانبی به طور واضحی کم تر است<sup>۳۶-۴۰</sup>.

مطالعاتی که در مورد تجویز داخل زجاجیه آزیترومایسین صورت گرفته اند، نشان دهنده اثر سمی این دارو بر لایه‌های گیرنده نوری و دوقطبی و سلول‌های گانگلیونی بود. بنابراین در حال حاضر این دارو به صورت داخل زجاجیه استفاده نمی شود<sup>۴۱</sup>.

#### تهیه آزیترومایسین موضعی از آزیترومایسین تزریقی

از کاربردهای آزیترومایسین، استفاده آن به صورت موضعی در درمان کراتیت‌هایی است که عامل آن یکی از سوش‌های مایکوباکتریایی (بخصوص انواع غیرتوبرکولوزی) می باشد. در صورتی که کشت نمونه و یا PCR نمونه به دست آمده مطرح کننده این موارد باشد می توان از آزیترومایسین موضعی استفاده کرد<sup>۹</sup>. یکی از راه‌های استفاده از آزیترومایسین به صورت موضعی، تهیه

#### منابع

- Katzung BG, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology, 13e; San Francisco, McGraw-Hill Medical, 2015.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, et al. The Pharmacological basis of therapeutics; 12e; New York; McGraw-Hill Medical, 2011.
- William C, Crean CS, Zink RC, et al. Pharmacokinetics of Azithromycin and Moxifloxacin in Human Conjunctiva and Aqueous humor during and after the approved dosing regimens. *Am J Ophthalmol* 2010;150:744-751.
- Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-1890.
- Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:156-163.
- Aghai ZH, Kode A, Saslow JG, et al. Azithromycin suppresses activation of nuclear factor-kappa B and synthesis of pro-inflammatory cytokines in tracheal aspirate cells from premature infants. *Pediatr Res* 2007;62:483-488.
- Sadrai Z, Hajrasouliha AR, Chauhan S. Effect of Topical Azithromycin on Corneal Innate Immune Response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2525-2531.
- Arikan S, Karaca T, Ertekin YH, et al, Effect of Topically Applied Azithromycin on Corneal Epithelial and Endothelial Apoptosis in a Rat Model of Corneal Alkali Burn. *Cornea* 2016;35:543-549.
- Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea; fundamentals, diagnosis and management. 3e, MOSBY, Elsevier Inc. 2011.
- John T, Shah AA. Use of azithromycin ophthalmic solution in the treatment of chronic mixed anterior blepharitis. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2008;40:68-74.
- Veldman P, Colby K. Current evidence for topical azithromycin 1% ophthalmic solution in the treatment of blepharitis and blepharitis-associated ocular dryness. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51:43-52.
- Jodi Luchs, Efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1% in the treatment of posterior blepharitis. *Advances in Therapy* 2008;25:858-870.
- Richard L; BLEPHARITIS; Update on Research and Management; A CME MONOGRAPH, A review of literature and expert insights; last review July 25, 2010.
- Igami TZ1, Holzchuh R, Osaki TH, et al. Oral azithromycin for treatment of posterior blepharitis. *Cornea*. 2011 Oct; 30:1145-1149.
- Greene JB, Jeng BH, Fintelmann RE. Oral Azithromycin for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Ophthalmology*, 2014;132:121-122.
- Kashkoul MB, Fazel AJ, Kiavash V, et al. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomised double masked open label, Br J Ophthalmol. 2015;99:199-204.
- FDA Drug Safety Communication. Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. U. S. Food and Drug Administration: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm.

- Accessed April 5, 2013.
18. Cabreira Vieira AC, Hofling -Lima AL, Mannis MJ; Ocular rosacea – a review. *Arq Bras Oftalmol.* 2012; 75:363-369.
  19. Bakar O, Demircay Z, Toker E, et al. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. *J EADV* 2009, 23, 544-549.
  20. Doan S, Gabison E, Chiambarett F, et al. Efficacy of azithromycin 1. 5% eye drops in childhood ocular rosacea with phlyctenular blepharo keratoconjunctivitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013;3:38.
  21. Mantelli F, Di Zazzo A, Sacchetti M et al, Topical Azithromycin as a novel treatment for ocular rosacea. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:371-377.
  22. Evans JR, Solomon AW. Antibiotics for trachoma. *Cochrane Database of systematic reviews.* John Wiley & Son, 2011.
  23. Bailey R L, Arullendran P, Whittle H C, et al Randomised controlled trial of single-dose azithromycin in treatment of trachoma. *Lancet* 1993; 342 :453-456.
  24. Burton MJ, Frick KD, Bailey RL. Azithromycin for the treatment and control of trachoma, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2002;3: 113-120.
  25. Biebesheimer JB, House J, Hong KC. Complete local elimination of infectious trachoma from severely affected communities after six biannual mass azithromycin distributions, *Ophthalmology.* 2009;116:2047-2050.
  26. Dawson C. Flies and the elimination of blinding trachoma. *Lancet.* 1999; 353:1376-1377.
  27. Report of the second meeting of the WHO alliance for the Global Elimination of Trachoma. *World Health Organization; Geneva Switzerland* 1998.
  28. Jean-Jacques DeLaey ; ICO International Clinical Guidelines Trachoma, International Council of Ophthalmology / International Federation of Ophthalmological Societies, Ghent University Hospital, de Pintelaan 185, B-9000 Ghent, Belgium, April 2007.
  29. Yip T, Chan WH, Yip KT, et al. Incidence of neonatal chlamydial conjunctivitis and its association with nasopharyngeal in a Hong Kong hospital assessed by polymerase chain reaction. *Hong Kong Med j.* 2007;13:22-26.
  30. Johnston WB. Compendium of measures to control chlamydia psittaci infection among humans (psittacosis) and pet birds (avian chlamydiosis), 2000, Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR Recomm Rep* 2000;14:3-17.
  31. Protzko E, Bowman L, Abelson M, et al. Phase 3 safety comparisons for 1. 0% azithromycin in polymeric mucoadhesive eye drops versus 0. 3% tobramycin eye drops for bacterial conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3425-3429.
  32. Abelson M, Protzko E, Shapiro A, et al. A randomized trial assessing the clinical efficacy and microbial eradication of 1% azithromycin ophthalmic solution vs tobramycin in adult and pediatric subjects with bacterial conjunctivitis. *Clin Ophthalmol* 2007;1:177-182.
  33. Bremond-Gignac D, Nezzar H, Bianchi PE, et al. Efficacy and safety of azithromycin 1. 5% eye drops in pediatric population with purulent bacterial conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2014;98:739-745.
  34. Doan S, Gabison E, Chiambarett F. Efficacy of azithromycin 1. 5% eye drops in childhood ocular rosacea with phlyctenular blepharo keratoconjunctivitis. *J Ophthalmic Inflamm Infec* 2013;3:38.
  35. Nichols JJ, Bickle KM, Zink RC, et al. Safety and efficacy of topical azithromycin ophthalmic solution 1. 0% in the treatment of contact lens-related dry eye. *Eye Contact Lens.* 2012. 38(2):73-79.
  36. Ryan S , Schachat A , Wilkinson C, Section 4: Inflammatory Disease/Uveitis Retina., 5e, Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2013, 81, 84
  37. Rothova A, Bosch-Driessen L, van Loon N H. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1998, 82: 1306-1308.
  38. Huskinson-Mark J, Fausto G. Jack S. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of toxoplasma gondii. *J Infect Dis Ther* 1991;164:170-177.
  39. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttrop-Schulten MS, et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:34-40.
  40. Wei H-X, Wei S-S, Lindsay DS, Peng HJ. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of anti-toxoplasma gondii medicines in humans. *PLOS ONE* 2015, 10(9).
  41. Cam D, Saatci A O, Micili S C, et al. The Effect of Intravitreal Azithromycin on the Albino Newborn Rabbit Retina. *The Open Ophthalmology Journal,* 2016;10:12-16.
  42. Kuehne JJ, Yu ALT, Holland GN, et al, Corneal pharmacokinetics of topically applied azithromycin and clarithromycin. *Am J Ophthalmol* 2004;138:547-553.
  43. Gaynor BD, Chidambaram JD, Cevallos V, et al. Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extraocular sites. *Br J Ophthalmol* 2005, 89: 1097-1099.
  44. Kim SJ, Toma HS. Ophthalmic Antibiotics and Antimicrobial Resistance A Randomized, Controlled Study of Patients Undergoing Intravitreal Injections. *Ophthalmology* 2011;118:1358-1363.