

Efficacy of Topical Tacrolimus 0.05% Suspension on Treatment of Steroid Resistant Refractory Vernal Keratoconjunctivitis

Baradaran-Rafii AR, MD; Akbari M, MD*; Sadooghi MM, MD

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

*Corresponding Author: mitra.akbari20@gmail.com

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of topical tacrolimus 0.05% suspension for the treatment of long standing steroid resistant vernal keratoconjunctivitis (VKC).

Methods: In this interventional case series, patients with refractory VKC were included. All patients had active symptomatic disease despite conventional medical therapy including topical steroids. After discontinuation of all the medications, patients were treated with topical 0.05% tacrolimus eye drop four times a day for at least 6 months. Changes in subjective symptoms and objective signs scores after treatment were evaluated one week, one month and 6 months after treatment. Development of possible ocular and systemic complications were also assessed.

Results: Twenty-eight eyes of 14 patients, 11 male and 4 female were included. Mean age of the patients was 22 ± 8 years (11 to 38 years). Mean duration of VKC was 12 ± 6 years (5 to 23 years). Patients were followed for 10 ± 2 months (6-12 months). All symptoms including itching, redness, photosensitivity, foreign body sensation and mucus discharge improved in all follow-up periods ($P < .001$). Conjunctival hyperemia was the first sign, which improved 1 week after treatment. Other objective signs including conjunctival papillary hypertrophy, limbal hypertrophy (including Horner-Trantas dots), corneal punctate epithelial erosions and corneal pannus decreased at least one month after treatment. There was no changes in corneal opacity during follow-up period ($p > 0.05$). No ocular or systemic complications was observed.

Conclusion: Topical 0.05% tacrolimus is a safe and effective medication for steroid-resistant refractory VKC. It might be better to apply it earlier in these cases before occurrence of the complications including irreversible limbal stem cell deficiency and corneal opacity and steroid-induced complications. However, long-term use was needed to control the disease.

Keywords: Refractory, Steroid Resistant, Tacrolimus, Vernal Keratoconjunctivitis, VKC

• Bina J Ophthalmol 2013; 19 (2): 99-109.

Received: 13 May 2013

Accepted: 13 July 2013

تاثیر درمانی قطره تاکرولیموس ۰/۰۵ درصد در کراتوکونژنکتیویت بهاره مقاوم به استروئید موضعی

دکتر علیرضا برادران رفیعی^۱، دکتر میترا اکبری^{۲*} و دکتر محمدمهدی صدوقی

هدف: بررسی تاثیر درمانی قطره تاکرولیموس ۰/۰۵ درصد در بیماران مبتلا به کراتوکونژنکتیویت بهاره مقاوم به درمان‌های متداول (مانند استروئید موضعی).

روش پژوهش: در این مطالعه که به صورت "گزارش موارد" و مداخله‌ای به صورت قبل و بعد صورت گرفت، بیماران مبتلا به کراتوکونژنکتیویت بهاره که با مصرف حداکثر میزان دارویی از جمله استروئید موضعی، هنوز علائم و نشانه‌های بیماری در آن‌ها فعال بود انتخاب شده و پس از قطع سایر درمان‌ها و شروع قطره ۰/۰۵ درصد تاکرولیموس چهار بار در روز، حداقل به مدت شش ماه پی‌گیری شدند. نمره‌بندی علائم و نشانه‌های بیماری قبل از شروع درمان با تاکرولیموس موضعی و در فواصل زمانی یک هفته، یک ماه و شش ماه از شروع درمان ثبت شد. همه بیماران از نظر بروز عوارض احتمالی موضعی و سیستمیک این دارو با معاینات کامل چشمی و آزمایشات پاراکلینیکی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: بیست و هشت چشم از ۱۴ بیمار مبتلا به نوع طولانی‌مدت و مقاوم به استروئید موضعی کراتوکونژنکتیویت بهاره برای این طرح

تحقیقاتی انتخاب شدند. ۷۱/۴ درصد بیماران مرد و ۲۸/۶ درصد زن بودند. میانگین سن بیماران 22 ± 8 سال بود. میانگین مدت ابتلا به کراتوکونژنکتویت بهاره 12 ± 6 سال بود و پی‌گیری بیماران ۶ تا ۱۲ ماه به طول انجامید. در تمامی علائم بیماری به فاصله زمانی یک هفته از شروع درمان، بهبود قابل ملاحظه‌ای مشاهده شد ($P < 0.001$). از نشانه‌های بیماری تنها در پرخونی ملتحمه در هفته اول شروع درمان از نظر آماری بهبود قابل ملاحظه‌ای روی داد ($P < 0.001$) و در سایر نشانه‌ها شامل هایپرتروفی ملتحمه تارسال، لیمبال، اپی‌تلیوپاتی قرنیه و پانوس قرنیه در هفته اول درمان بهبودی قابل ملاحظه‌ای حاصل نشد ولی با فاصله زمانی یک ماه از شروع درمان پاسخ درمانی از نظر آماری قابل ملاحظه بود. در میزان کدورت قرنیه در طول دوره پی‌گیری بیماران تغییر آماری معنی‌داری حاصل نشد. هم‌چنین عارضه چشمی و سیستمیک مربوط به مصرف تاکرولیموس موضعی رخ نداد. هیچ یک از بیماران در تحمل داروی مذکور مشکلی نداشتند.

نتیجه‌گیری: استفاده از تاکرولیموس موضعی ۰/۰۵ درصد در درمان موارد مقاوم کراتوکونژنکتویت بهاره کاملاً موثر و بی‌خطر بوده و استفاده از این دارو قبل از این که التهاب طولانی‌مدت منجر به آسیب دائمی و غیرقابل برگشت سطح چشم (نقصان سلول‌های بنیادی لیمبوس و کدورت قرنیه) شود و آسیب ناشی از استفاده مکرر از استروئید ایجاد گردد توصیه می‌شود. اگرچه درمان طولانی‌مدت برای کنترل علائم و نشانه‌های بیماری مورد نیاز است.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۲؛ دوره ۱۹، شماره ۲: ۱۰۹-۹۹.

• پاسخ‌گو: دکتر میترا اکبری (e-mail: mitra.akbari20@gmail.com)

دریافت مقاله: ۲۳ اردیبهشت ۱۳۹۲

تایید مقاله: ۲۲ تیر ۱۳۹۲

۱- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- فلوشیپ بیماری‌های قرنیه- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

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

مقدمه

کراتوکونژنکتویت بهاره (VKC) یک بیماری التهابی مزمن و دوطرفه ملتحمه می‌باشد و اغلب در بیماران با زمینه اتوپی تظاهر می‌یابد. در این بیماری عود فصلی شایع بوده ولی بیماران ممکن است در تمام طول سال دارای علائم باشند. علائم بیماری شامل خارش شدید، نورگریزی، احساس جسم خارجی، افتادگی پلک‌ها، ترشحات موکویید، بلغارواسپاسم و نشانه‌های آن اغلب مربوط به ملتحمه و قرنیه می‌باشد. پاسخ پایلاری ملتحمه اغلب در تارس فوقانی و لیمبوس قابل مشاهده است. Horner-trantas Dot که مربوط به تجمع سلول‌های اپی‌تلیال و ائوزینوفیل می‌باشد در هر ناحیه‌ای از لیمبوس ممکن است قابل مشاهده است. این تغییرات می‌تواند منجر به تولید عروق جدید در سطح قرنیه و تهدیدکننده بینایی باشد. کلونی سلول‌های T را می‌توان از نمونه‌های بیوپسی ملتحمه تارسال جدا کرد که نقش کمکی برای تولید IgE دارند.^۱

درمان‌های خط اول کونژنکتیویت‌های آلرژیک شدید مانند کراتوکونژنکتویت بهاره شامل عوامل ضدآلرژیک موضعی و استروئیدها می‌باشند. با این حال این بیماران در بسیاری از موارد به درمان طولانی‌مدت نیاز دارند و در این شرایط نمی‌توان به طور طولانی‌مدت از استروئیدها استفاده کرد چرا که باعث عوارض

شدیدی مانند افزایش فشار داخل چشم، به ویژه در کودکان زیر ۱۰ سال و ایجاد عفونت می‌شود. استفاده طولانی‌مدت از استروئیدهای موضعی مسئول ایجاد ۲ درصد از گلوکوم‌های ایجاد شده در بیماران VKC می‌باشد. در شش درصد از بیماران آسیب قرنیه، آب‌مروراید یا گلوکوم روی می‌دهد.^۲ البته این حقیقت وجود دارد که برای درمان کونژنکتیویت آلرژیک شدید، گزینه‌های درمانی موثر کمی به عنوان جایگزین استروئیدهای موضعی وجود دارند.^۴ به تازگی مهارکننده‌های کلسی‌نوریوم شامل سیکلوسپورین و تاکرولیموس برای درمان این بیماری مطرح شده‌اند که درمان‌های آینده با توجه به نقش اصلی سلول‌های T در بروز این بیماری، بر اثر این داروها به عنوان تنظیم‌کننده پاسخ ایمنی سلولی متمرکز خواهد بود.^۵

تاکرولیموس یک داروی غیر استروئیدی تنظیم‌کننده سیستم ایمنی بوده و از قارچی به نام *Streptomyces Tsukubaensis* ساخته می‌شود که یک آنتی‌بیوتیک ماکرولید با فعالیت سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی می‌باشد. سازوکار اثر آن مشابه سیکلوسپورین بوده و با مهار تولید سیگنال وابسته به گیرنده سلول‌های T که برای تولید لنفوکاین‌ها مورد نیاز است باعث مهار پاسخ ایمنی می‌گردد ولی قدرت بیش از ۱۰۰ برابر نسبت به

سیکلوسپورین دارد.^۶

در سال‌های اخیر، گزارش‌های مختلفی در مورد تاثیر مثبت محلول چشمی سیکلوسپورین و کرم تاکرولیموس برای درمان VKC و AKC ارائه شده است. هر دو داروی ذکر شده، مهارکننده‌های کلسی‌نورین هستند که فعالیت سلول‌های T و تولید سیتوکاین توسط آن‌ها را که به VKC و AKC می‌انجامد مهار می‌کنند. با توجه به این که اثرات مهاري تاکرولیموس روی تولید سیتوکاین از سلول‌های T، ۱۰۰ برابر قوی‌تر از اثر سیکلوسپورین است، به نظر می‌رسد که تاکرولیموس چشمی برای درمان VKC و AKC موثرتر باشد.^{۷،۸}

در مطالعات پیشین نشان داده شده که قطره چشمی تاکرولیموس ۰/۳ درصد می‌تواند ارتشاح اتوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها را در مدل‌های حیوانی به طور معنی‌داری کاهش دهد.^۹ در مطالعه دیگری قطره چشمی تاکرولیموس ۰/۱ تا ۱ درصد، پاسخ‌های التهابی تاخیری کونژنکتیویت‌های آلرژیک حیوانات آزمایشگاهی را با کیفیتی مشابه با قطره‌های چشمی بتامتازون ۰/۱ درصد سرکوب کرد.^{۱۰}

با توجه به تاثیر تاکرولیموس بر مهار عملکرد سلول‌های T و نقش فعال این سلول‌ها در بیماری‌زایی بیماری کراتوکونژنکتیویت بهاره و با وجود بیماری‌زایی که با استفاده از حداکثر مقادیر درمان‌های رایج ضد آلرژی شامل استروئید موضعی هم‌چنان از علائم و عوارض این بیماری رنج می‌برند، تصمیم گرفتیم که به بررسی تاثیر داروی فوق بر درمان بیماران VKC مقاوم به سایر درمان‌های متداول شامل استروئید موضعی بپردازیم.

روش پژوهش

این مطالعه گزارش موارد مداخله‌ای از نوع مطالعه قبل و بعد می‌باشد. در این مطالعه بیماران مبتلا به کراتوکونژنکتیویت بهاره که با حداکثر مقدار دارویی از جمله استروئید موضعی (حداقل به مدت دو هفته هر ۶ ساعت) هنوز دارای علائم و نشانه‌های بیماری بودند و یا بیماری‌زایی که برای کنترل بیماری به استفاده از کورتیکواستروئید موضعی به مدت بیش از یک ماه نیاز داشتند، انتخاب شدند و با قطع سایر درمان‌ها و شروع قطره تاکرولیموس ۰/۰۵ درصد چهار بار در روز حداقل به مدت ۶ ماه مورد پی‌گیری قرار گرفتند.

معیارهای خروج بیماران از مطالعه

بیماران مبتلا به کونژنکتیویت آلرژیک شدید (VKC) که به

عوامل دارویی ضد آلرژی و کورتیکواستروئیدهای موضعی پاسخ مطلوب داده بودند و علائم و نشانه‌های بیماری آن‌ها کاملاً برطرف شده بود، از این مطالعه خارج شدند. بیمارانی که ۲ هفته قبل از مطالعه، کورتیکواستروئید را به صورت تزریق زیرملتحمه‌ای یا سیستمیک و داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را به صورت سیستمیک یا موضعی مصرف کرده بودند، بیماری عفونی چشمی، بارداری یا شیردهی یا تمایل به بارداری در طول مطالعه، ازدیاد حساسیت دارویی، دیابت و یا ابتلا به بیماری قلبی، کلیوی، کبدی مورد مطالعه قرار نگرفتند.

نحوه پی‌گیری بیماران

قبل از انجام هرگونه مداخله، برای تمامی بیماران معاینات کامل چشمی شامل تعیین BCVA و IOP و معاینه با اسلیت‌لمپ از نظر وجود و اندازه پاپیلای ملتحمه تارسال و لیمبال و رنگ‌آمیزی فلورسین قرنیه از نظر وجود نقص اپی‌تلیال و وجود رگ‌زایی قرنیه صورت گرفت و تصویربرداری فتواسلیت از قرنیه و ملتحمه شامل ملتحمه تارسال قبل از شروع درمان و در پی‌گیری بیماران به عمل آمد. طی مطالعه مصرف کورتیکواستروئیدهای موضعی، منقبض‌کننده‌های عروقی و یا عوامل ضدالتهابی غیراستروئیدی و آنتی‌هیستامین‌ها و تثبیت‌کننده‌های ماست سل قطع شد.

با شروع درمان با قطره تاکرولیموس ۰/۰۵ درصد چهار بار در روز، بیماران در روزهای سوم و هفتم پس از درمان و سپس هر هفته تا پایان ماه اول و پس از آن هر ماه تا پایان شش ماه و در برخی از بیماران به مدت زمان بیش‌تری پی‌گیری شدند. در ماه اول درمان، تمامی بیماران قطره تاکرولیموس را هر ۶ ساعت دریافت نمودند و سپس دوز قطره بر اساس پاسخ درمانی با روند رو به بهبود التهاب سطح چشم به تدریج کاهش داده شد و بر روی دوز نگه‌دارنده تثبیت گردید.

علائم و نشانه‌های بیماری قبل و به فواصل زمانی یک هفته، یک ماه و شش ماه از شروع درمان بر اساس نمره‌بندی زیر برای هر چشم به صورت جداگانه ثبت شدند. علائم بیماری شامل خارش، سوزش و قرمزی چشم، احساس جسم خارجی، نورگریزی و ترشح موکوس بود و بر اساس شدت درگیری نمره‌بندی می‌شد. از بیماران درخواست شد بر اساس شدت علائم، به عدم وجود علامت درجه صفر، به علائم ملایم (بروز گاه‌گاه) درجه ۱، به علائم متوسط (بروز مکرر) درجه ۲ و به علائم شدید (وجود مداوم) درجه ۳ را نمره‌دهی کنند.

نشانه‌های بیماری نیز که شامل پرخونی ملتحمه، هایپرتروفی

بدون نشانه: درجه صفر، نشانه‌های خفیف: درجه ۱، نشانه‌های متوسط: درجه ۲ و نشانه‌های شدید: درجه ۳

پاپیلای تارسال، هایپرتروفی لیمبال و کراتیت نقطه‌ای، پانوس قرنیه و کدورت قرنیه می‌باشند بر مبنای زیر نمره‌بندی شدند^{۱۱}.

جدول ۱- نمره‌بندی شدت نشانه‌های بیماری کراتوکونژنکتیویت بهاره

نشانه‌ها	درجه صفر	درجه ۱	درجه ۲	درجه ۳
پرخونی ملتحمه بولبار	عدم وجود پرخونی	پرخونی خفیف	متوسط	شدید
هایپرتروفی پاپیلاری تارسال	وجود ندارد	کم‌تر از ۱ میلی‌متر	۱-۳ میلی‌متر	بیش‌تر از ۳ میلی‌متر
هایپرتروفی پاپیلاری لیمبال	وجود ندارد	کم‌تر از ۳ ساعت درگیری لیمبوس	۳ تا ۶ ساعت	بیش‌تر از ۶ ساعت
پانوس قرنیه	وجود ندارد	نورگ‌زایی در یک ربع	نورگ‌زایی در ۱ تا کم‌تر از ۳	نورگ‌زایی در بیش از ۳ ربع
کراتیت نقطه‌ای قرنیه	وجود ندارد	در یک ربع	۲ ربع	بیش از ۳ ربع
کدورت قرنیه	وجود ندارد	کدورت محیط قرنیه	کدورت میدپریفرال قرنیه	کدورت کامل قرنیه

ترتیبی و به روش GEE استفاده شد. تحلیل‌های آماری توسط نرم‌افزار STATA ویرایش ۱۰ صورت گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه که از فروردین ماه ۱۳۹۱ تا فروردین ماه ۱۳۹۲ به طول انجامید ۲۸ چشم از ۱۴ بیمار مبتلا به VKC مقاوم، برای درمان با تاکرولیموس موضعی انتخاب شدند. از ۱۴ بیمار ۱۱ نفر مرد و سه نفر زن بودند. میانگین سن بیماران 22 ± 8 (۳۶-۱۱) سال بود. میانگین مدت زمان ابتلا به بیماری 12 ± 6 (۲۳-۵) سال و مدت زمان پی‌گیری بیماران 10 ± 2 (۶ تا ۱۲) ماه بود.

علائم بیماری شامل خارش و سوزش چشم، احساس جسم خارجی، نورگریزی، ترشح موکوس و قرمزی ملتحمه به فاصله زمانی یک هفته از شروع درمان بهبود قابل ملاحظه‌ای از نظر آماری نشان دادند ($P < 0.001$) (جدول ۲). از نشانه‌های بیماری فقط بهبود پرخونی ملتحمه در هفته اول شروع درمان از نظر آماری قابل ملاحظه بود ($P < 0.001$) و در سایر نشانه‌ها شامل هایپرتروفی ملتحمه تارسال و لیمبال و اپی‌تلیوپاتی قرنیه و پانوس قرنیه در هفته اول درمان بهبودی قابل ملاحظه‌ای روی نداد ولی به فاصله زمانی یک ماه پس از شروع درمان پاسخ درمانی از نظر آماری قابل ملاحظه بوده است. هم‌چنین تغییر معنی‌داری از نظر آماری در میزان کدورت قرنیه در طول مدت زمان پی‌گیری بیماران وجود نداشت ($P = 0.122$) (جدول ۳). تغییرات ایجاد شده در علائم بیماری سریع‌تر و قابل ملاحظه‌تر از تغییرات ایجاد شده در نشانه‌های بیماری بود (نمودار ۱). تغییرات دید بیماران بر اساس میانگین BCVA (بر اساس لوگمار) نسبت به قبل از شروع درمان،

در هر معاینه، پرسشنامه‌های مذکور و معاینات کامل چشمی تکرار و از بیماران در مورد ناراحتی‌های ناشی از مصرف قطره چشمی تاکرولیموس سوال می‌شد. تغییرات ایجاد شده در علائم ذهنی (ساجکتیو) و عینی (ابجکتیو) بعد از مصرف دارو در فواصل زمانی یک هفته، یک ماه و شش ماه مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند و ایمنی چشمی آن بر اساس تغییر در حدت بینایی، فشار داخل چشمی، یافته‌های بالینی در مورد عنبیه، لنز، اتاقلک قدامی و فوندوس بررسی می‌شد. جهت بررسی اثرات جانبی احتمالی سیستمیک تاکرولیموس موضعی، تمامی بیماران قبل، یک و سه ماه پس از شروع درمان تحت آزمایشات بالینی و کنترل فشار خون قرار می‌گرفتند. مطالعات آزمایشگاهی شامل آزمایش‌های خون، قند خون ناشتا، BUN، کراتینین، آنزیم‌های کبدی و آزمایش ادرار بود.

نحوه تهیه قطره

با استفاده از کپسول‌های یک میلی‌گرمی تاکرولیموس (Prograf) در شرایط کاملاً استریل آزمایشگاه پس از مخلوط کردن با محلول اشک مصنوعی و گذراندن از فیلترهای مخصوص در نهایت غلظت محلول به ۰/۰۵ درصد یعنی ۵۰ میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر حلال رسانده شد و در ویال‌های ۱۰ میلی‌لیتری در اختیار بیماران قرار گرفت. سوسپانسیون ۰/۰۵ درصد تاکرولیموس چشمی به گونه‌ای فرمول‌بندی شده است که با استفاده از پلی‌وینیل الکل بتوان آن را به صورت یک سوسپانسیون محلول ایزوتونیک درآورد. تاکرولیموس در بنزالکونیوم کلراید نگه‌داری می‌شود و ذرات زیرمیکرونی تاکرولیموس در آن معلق است. برای ارزیابی نتایج پس از درمان از مدل رگرسونی لجستیک

تغییر مهمی در فشار داخل چشم، قرنيه، لنز، اتاق قدامی و فوندوسکویی بیماران رخ نداد. در طول زمان پی‌گیری بیماران، تغییری در فشار خون و آزمایشات خون، کبدی و کلیوی حاصل نشد و عارضه چشمی و سیستمیک مربوط به مصرف تاکرولیموس ثبت نشد. قطع مصرف قطره تاکرولیموس، با بازگشت علائم و نشانه‌ها در بیماران همراه بود، گرچه شدت علائم نسبت به قبل از شروع این درمان کم‌تر بود، ولی این امر را ایجاد می‌کرد که دارو در تمام دوره پی‌گیری، مصرف شود.

طی یک و شش ماه از درمان از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۴ و نمودار ۲). تغییرات ایجاد شده در نشانه‌های بیماری در نمای فتواسلیت‌لمپ تعدادی از بیماران در تصاویر ۱ تا ۵ نمایش داده شده است. در انتهای دوره درمانی مقبولیت دارو رضایت‌بخش بود. هیچ شکایتی از سوزش چشم که رایج‌ترین عارضه جانبی قطره سیکلوسپورین می‌باشد، در این مطالعه در مصرف‌کنندگان تاکرولیموس موضعی ۰/۰۵ درصد مشاهده نشد. حین درمان،

جدول ۲- نمره‌بندی شدت علائم بیماری قبل از درمان و تغییرات ایجاد شده به فواصل زمانی یک هفته، یک ماه و شش ماه پس از شروع

درمان با قطره تاکرولیموس موضعی						
زمان	درجه	خارش	سوزش	قرمزی ملتحمه	حساسیت به نور	احساس جسم خارجی
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	ترشح موکوس
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
قبل از درمان	۰	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰
	۱	(۰) ۰	(۷/۱) ۲	(۰) ۰	(۷/۱) ۲	(۷/۱) ۲
	۲	(۵۷/۱) ۱۶	(۵۷/۱) ۱۶	(۸۵/۷) ۲۴	(۵۳/۶) ۱۵	(۷۱/۴) ۲۰
	۳	(۴۲/۹) ۱۲	(۳۵/۷) ۱۰	(۱۴/۳) ۴	(۳۹/۳) ۱۱	(۲۸/۶) ۸
هفته اول	۰	(۲۱/۴) ۶	(۱۰/۷) ۳	(۱۴/۳) ۴	(۷/۱) ۲	(۷/۱) ۲
	۱	(۵۰) ۱۴	(۶۴/۳) ۱۸	(۵۷/۱) ۱۶	(۷۵) ۲۱	(۷۱/۴) ۲۰
	۲	(۲۸/۶) ۸	(۲۵) ۷	(۲۸/۶) ۸	(۱۷/۹) ۵	(۲۱/۴) ۶
	۳	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰
میزان P		<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
ماه اول	۰	(۶۴/۳) ۱۸	(۷۸/۶) ۲۲	(۵۰) ۱۵	(۶۴/۳) ۱۸	(۲۱/۴) ۶
	۱	(۳۵/۷) ۱۰	(۲۱/۴) ۶	(۴۲/۹) ۱۲	(۳۵/۷) ۱۰	(۷۸/۶) ۲۲
	۲	(۰) ۰	(۰) ۰	(۷/۱) ۲	(۰) ۰	(۰) ۰
	۳	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰
میزان P		<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
ماه ششم	۰	(۶۴/۳) ۱۸	(۷۸/۶) ۲۲	(۶۷/۹) ۱۹	(۷۱/۴) ۲۰	(۳۵/۷) ۱۰
	۱	(۳۵/۷) ۱۰	(۲۱/۴) ۶	(۲۵) ۷	(۲۸/۶) ۸	(۶۴/۳) ۱۸
	۲	(۰) ۰	(۰) ۰	(۷/۱) ۲	(۰) ۰	(۰) ۰
	۳	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰	(۰) ۰
میزان P		<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱

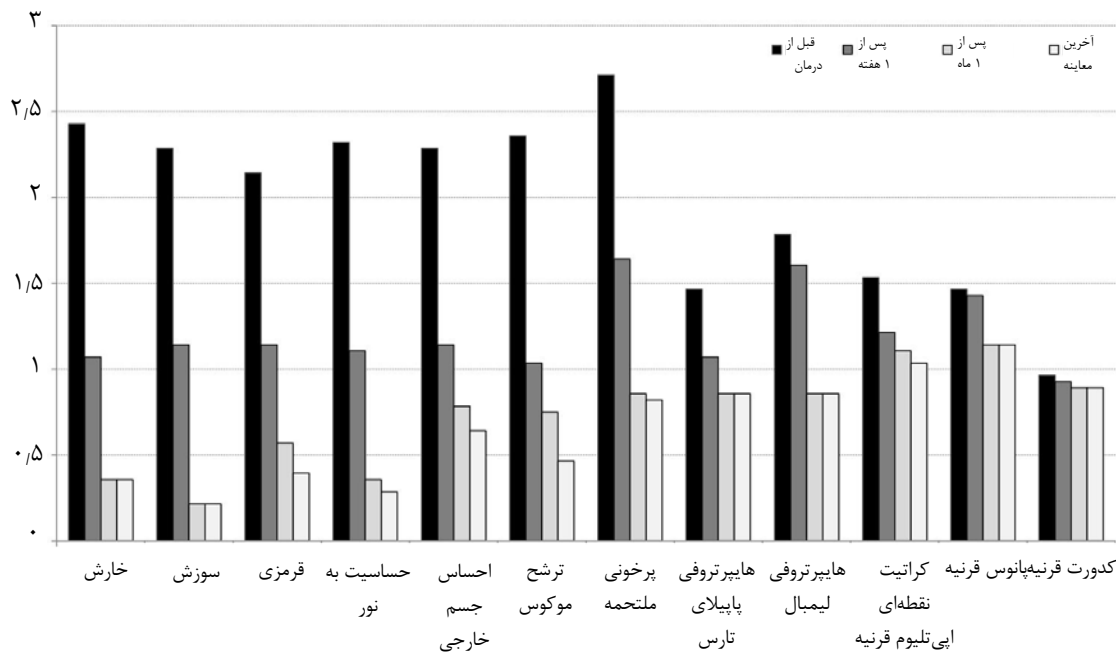
براساس مطالعات ایمنوهیستوشیمیایی، به تازگی یک سازوکار ناشی از Th۲ و یک تعریف، مشابه با آنچه در مورد آسم صادق است، پیشنهاد شده است. زیرا کلونی‌های سلول‌های T حاصل شده از بافت‌های VKC اساساً از سلول‌های Th۲ هستند^{۱۲،۱۳}.

بحث

تشخیص و درمان بیماران مبتلا به VKC چالشی برای چشم‌پزشکان می‌باشد. سازوکار ایجاد بیماری کاملاً شناخته نشده است و اغلب درمان‌های ضدحساسیت موفقیت‌آمیز نمی‌باشند^{۱۲}.

جدول ۳- نمره‌بندی شدت نشانه‌های بیماری قبل از درمان و تغییرات آن‌ها به فواصل زمانی یک هفته، یک ماه و شش ماه از شروع درمان با قطره تاکرولیموس موضعی

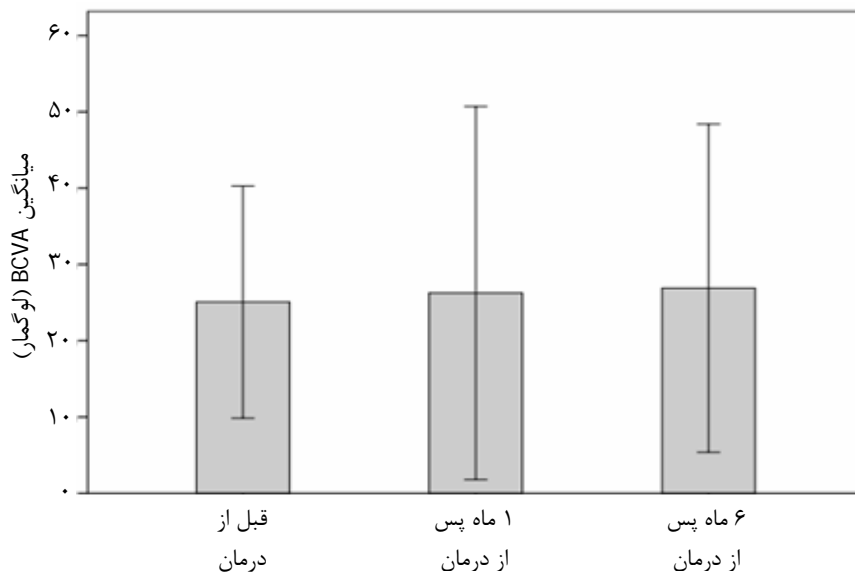
زمان	درجه	پرخونی ملتحمه	هایپرتروفی پاپیلاری تارسال	هایپرتروفی پاپیلاری لیمبال	کراتیت نقطه‌ای اپی‌تلیوم	پانوس قرنیه	کدورت قرنیه	
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
قبل از درمان	۰	(۰)	(۰)	(۰)	(۰)	(۰)	(۲۵) ۷	
	۱	(۰)	(۵۳/۶) ۱۵	(۳۲/۱) ۹	(۵۳/۶) ۱۵	(۶۰/۷) ۱۷	(۶۰/۷) ۱۷	
	۲	(۲۸/۶) ۸	(۴۶/۴) ۱۳	(۵۷/۱) ۱۶	(۳۹/۳) ۱۱	(۳۲/۱) ۹	(۷/۱) ۲	
هفته اول	۰	(۰)	(۱۴/۳) ۴	(۰)	(۷/۱) ۲	(۰)	(۲۸/۶) ۸	
	۱	(۳۹/۳) ۱۱	(۶۷/۹) ۱۹	(۴۶/۴) ۱۳	(۷۱/۴) ۲۰	(۶۴/۳) ۱۸	(۵۷/۱) ۱۶	
	۲	(۵۷/۱) ۱۶	(۱۴/۳) ۴	(۴۶/۴) ۱۳	(۱۴/۳) ۴	(۲۸/۶) ۸	(۷/۱) ۲	
میزان P [†]		۰/۰۰۱	۰/۰۲۹	۰/۳۲۰	۰/۰۲۹	۰/۷۹۷	۰/۴۴۰	
	ماه اول	۰	(۳۲/۱) ۹	(۲۸/۶) ۸	(۲۱/۴) ۶	(۱۰/۷) ۳	(۷/۱) ۲	(۳۲/۱) ۹
		۱	(۵۰) ۱۴	(۵۷/۱) ۱۶	(۷۱/۴) ۲۰	(۷۵) ۲۱	(۷۸/۶) ۲۲	(۵۳/۶) ۱۵
۲		(۱۷/۹) ۵	(۱۴/۳) ۴	(۷/۱) ۲	(۷/۱) ۲	(۷/۱) ۲	(۷/۱) ۲	
میزان P [†]		<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۳	۰/۰۱۷	۰/۱۲۲	
	ماه ششم	۰	(۳۲/۱) ۹	(۲۸/۶) ۸	(۲۱/۴) ۶	(۱۰/۷) ۳	(۷/۱) ۲	(۳۲/۱) ۹
		۱	(۵۳/۶) ۱۵	(۵۷/۱) ۱۶	(۷۱/۴) ۲۰	(۷۵) ۲۱	(۷۸/۶) ۲۲	(۵۳/۶) ۱۵
۲		(۱۴/۳) ۴	(۱۴/۳) ۴	(۷/۱) ۲	(۱۴/۳) ۴	(۷/۱) ۲	(۷/۱) ۲	
میزان P [†]		<۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۱۷	۰/۱۲۲	



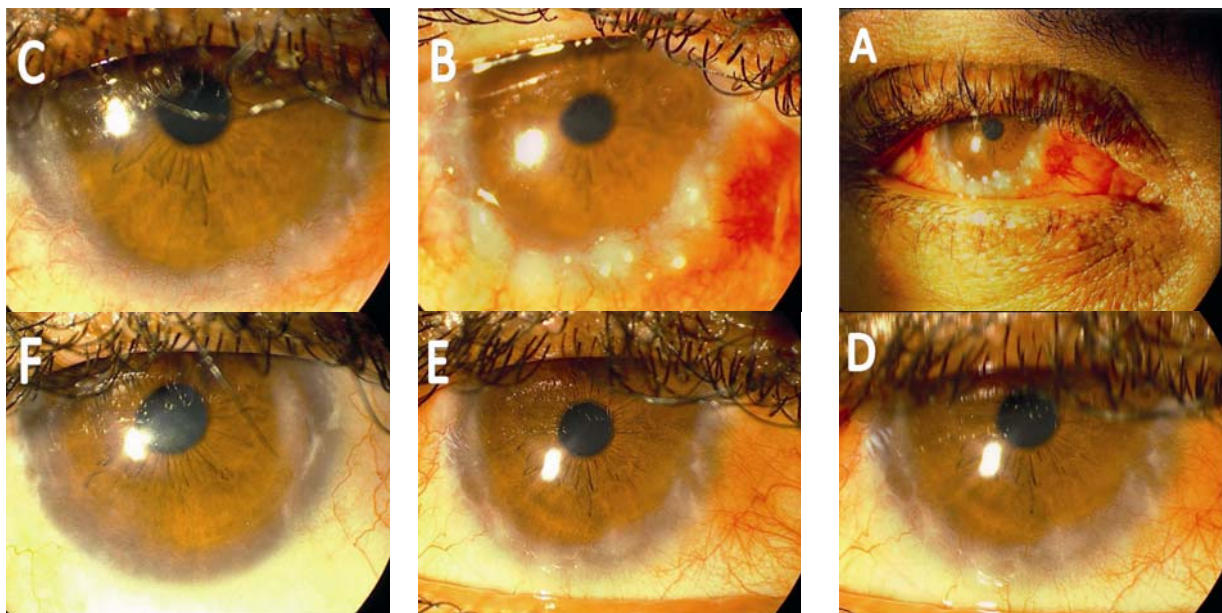
نمودار ۱- تغییرات میانگین نمره‌بندی علائم و نشانه‌های بیماری قبل و پس از درمان در فواصل زمانی یک هفته، یک ماه و شش ماه

جدول ۴- تغییرات دید بهترین دید اصلاح شده (لوگمار) یک ماه و شش ماه پس از درمان

زمان	انحراف معیار \pm میانگین	میانگین (دامنه تغییرات)
قبل از درمان	0.25 ± 0.39	$0.18 (-0.1)$
یک ماه پس از درمان	0.26 ± 0.46	$0.1 (-0.15)$
P داخل گروهی	0.613	
شش ماه پس از درمان	0.27 ± 0.43	$0.14 (-0.15)$
P داخل گروهی	0.363	



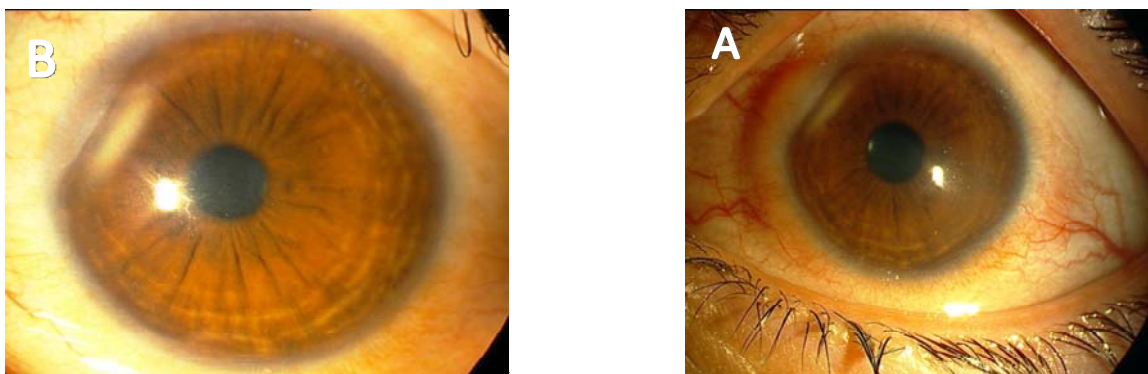
نمودار ۲- تغییرات میانگین دید بیماران بر اساس بهترین دید اصلاح شده (لوگمار) نسبت به قبل از شروع درمان، در طی ماه اول و شش ماه پس از درمان.



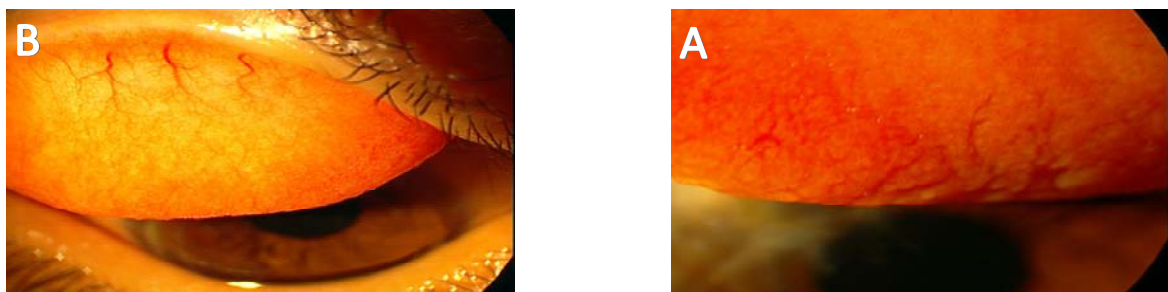
تصویر ۱- تغییرات هایپرتروفی لیمبال قبل (A) و به فواصل زمانی یک هفته (B)، دو هفته (C)، یک ماه (D)، دو ماه (E) و سه ماه (F) از شروع درمان



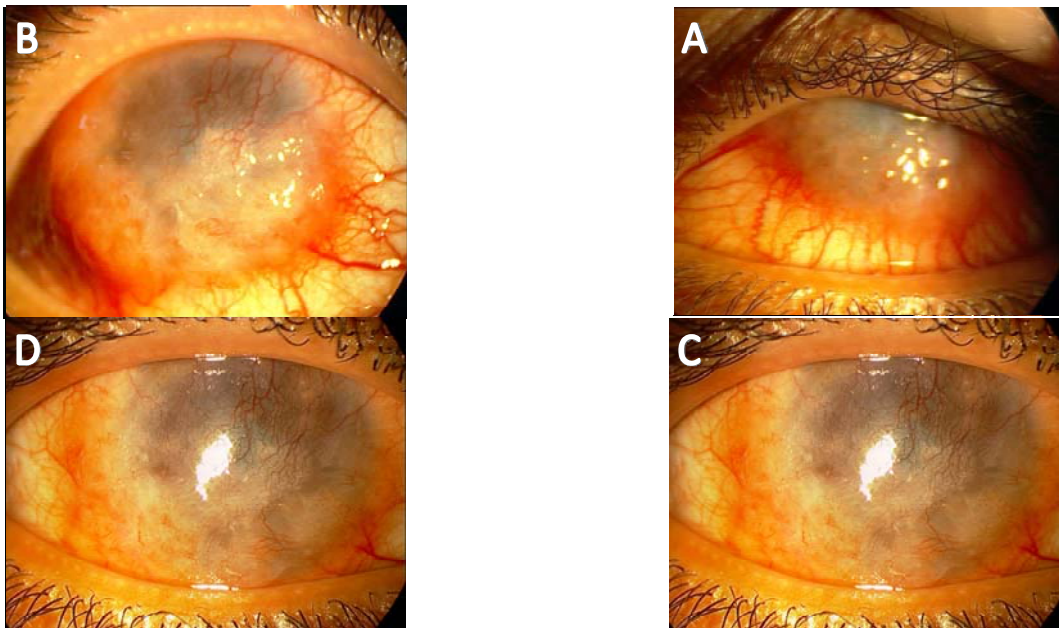
تصویر ۲- تغییرات هایپرمی ملتحمه بولبار و اپی‌تلیوپاتی سطح قرنیه قبل از شروع درمان با تاکرولیموس موضعی A، (B) به فاصله زمانی یک هفته از شروع درمان (C و D) و یک ماه بعد از درمان (E و F).



تصویر ۳- بهبود قابل ملاحظه هایپرتروفی لیمبال و هایپرمی ملتحمه به فاصله یک ماه از شروع درمان



تصویر ۴- تغییرات هایپرتروفی پاپیلاری ملتحمه تارسال قبل (A) و یک و نیم ماه (B) پس از شروع درمان



تصویر ۵- کاهش شدت هایپرتروفی لیمبال و عدم تغییر کدورت و پانوس وسیع قرنیه به فاصله زمانی ۷ ماه از شروع درمان. بیمار به دلیل شدت بیماری و ازمان آن مبتلا به نقص سلول‌های بنیادی لیمبال نیز می‌باشد. قبل از درمان (A, B) و بعد از درمان (C, D)

بیماری اغلب از نوع مزمن و در شرایط آب و هوایی حاره‌ای در آسیا شایع است، برعکس تشدیدشدگی‌های فصلی در نواحی معتدل دیده می‌شود. اشکال مزمن دیده شده در چشمان آسیایی‌ها ممکن است در معرض خطر بالای آسیب دائمی چشمی ناشی از اسکار قرنیه، آب‌مرورید و گلوکوم ناشی از مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئید باشند^{۱۴}. "پاسخ استروئیدی" در بیماران VKC می‌تواند به گلوکوم با زاویه باز منجر شود که ممکن است حتی پس از قطع استروئید درمانی و فشار داخل چشم طبیعی، هم‌چنان باقی بماند. احتمال ایجاد گلوکوم ناشی از دریافت کورتیکواستروئید در آسیایی‌های مبتلا به VKC، به علت مزمن شدن بیماری در این منطقه و استفاده طولانی‌مدت از استروئیدهای موضعی بیش‌تر است^{۱۵،۱۶}.

درمان دارویی رایج برای آلرژی‌های چشمی، سازوکارهای کلیدی دخیل در پیش‌رفت بیماری را هدف قرار می‌دهد: ماست سل‌ها با تثبیت‌کننده‌های ماست‌سل، هیستامین با مهارکننده‌های گیرنده هیستامین، التهاب با کورتیکواستروئیدها. هیچ یک از این عوامل به طور کامل علایم بیماری را از بین نمی‌برند. برای پاسخ به بیماری‌زایی پیچیده انواع شدید آلرژی چشمی مثل VKC به رویکردهای درمانی جدیدی نیاز است^{۱۷}. تاکرولیموس یک تعدیل‌کننده سیستم ایمنی غیراستروئیدی به دست آمده از قارچ از زمان گزارش BenEzara و همکاران^{۲۱}، کارآمدی

Streptomyces Tskubaensis است که فرمول مولکولی آن به این شکل تعریف شده است: C₄₄H₆₉N₁₂O₁₂H₂O. به علت خواص سرکوب‌کنندگی ایمنی شدید، به نظر می‌رسد که تاکرولیموس موضعی، کارآمدی درمانی مطلوبی در مهار پاسخ‌های ایمنی غیرمعمول مربوط به بیماری‌های چشمی آلرژیک داشته باشد. بر اساس این حقیقت که اثر مهارتی تاکرولیموس روی تولید سیتوکاین توسط سلول‌های T، ۱۰۰ برابر بیش‌تر از سیکلوسپورین است، به نظر می‌رسد که کاربرد تاکرولیموس چشمی برای درمان VKC شدید موثرتر باشد^{۱۸}. تاکرولیموس از طریق مهار رهاسازی سیتوکاین‌های التهابی (مثل اینترلوکین ۲، ۳، ۴، ۵، ۸، اینترفرون گاما، عامل نکروز‌کننده تومور آلفا) سبب سرکوب دستگاه ایمنی می‌شود و بیان Receptor I high affinity IgE روی سلول‌های لانگرهانس را بدون این که اثر نامطلوبی روی بافت همبند بگذارد کاهش می‌دهد. این ترکیب در شرایط In vivo و In vitro اثر سرکوب‌کنندگی دستگاه ایمنی دارد. تاکرولیموس در برخی خواص سرکوب‌کنندگی دستگاه ایمنی دارای شباهت‌هایی با سیکلوسپورین A می‌باشد^{۱۹}. ایمنی و تاثیر آن در درمان درماتیت‌های اتوپیک در مطالعات کوتاه و طولانی‌مدت که روی بالغین و بزرگسالان صورت گرفته به اثبات رسیده است^{۲۰}.

بیماری طی یک هفته از شروع درمان و بهبود اکثر نشانه‌های بیماری با طول زمان بیش‌تری از شروع درمان (حداقل یک ماه) روی داد، در حالی که سایر نشانه‌های بیماری ناشی از ازمآن مثل رگ‌زایی قرنیه به کندی به درمان پاسخ داده و کدورت قرنیه تغییر قابل ملاحظه را نشان نداد.

نتیجه‌گیری

تاکرولیموس در مواردی که استفاده مکرر از استروئید موضعی در رفع علائم و نشانه‌های بیماری ناتوان می‌باشد اگر به فاصله زمانی کمی از شروع بیماری تجویز شود کارآمدی بیش‌تری دارد و این در حالی است که این عامل سرکوب کننده موضعی سیستم ایمنی در موارد طول کشیده این بیماری و بعد از ایجاد نقصان سلول‌های بنیادی لیمبال و ایجاد کدورت‌های قرنیه، از تاثیر بسیار اندکی برخوردار است. بنابراین در بیماری شدید و مقاوم و یا بیماران وابسته به استروئید موضعی قبل از ایجاد آسیب دائمی ناشی از بیماری یا مصرف استروئید (گلوکوم و آب‌مروراید) با توجه به این که التهاب دائمی سطح چشم ممکن است منجر به نقصان دائمی سلول‌های بنیادی لیمبال و کدورت‌های غیر قابل برگشت قرنیه گردد، استفاده سریع‌تر از این دارو که در عین حال از نظر چشمی و سیستمیک بی‌خطر بوده و به راحتی توسط بیماران تحمل می‌گردد توصیه می‌شود. به علت عدم دسترسی به قطره تاکرولیموس در بازار دارویی ایران و اکثر کشورها، کاربرد آن در سطح وسیع محدود می‌باشد ولی امید است که با انجام مطالعات بیش‌تر در این زمینه راهی برای تولید روزافزون این داروی موثر در درمان بیماران مقاوم کراتوکونژنکتیویت آلرژیک در پیش رو باشد.

سیکلوسپورین موضعی بر علیه بیماری‌های چشمی آلرژیک شدید توسط محققین به اثبات رسیده است. با این حال، غلظت بالای سیکلوسپورین در فرمولاسیون‌های پایه روغن، می‌تواند به سوزش شدید و تیرگی دید به هنگام چکاندن دارو منجر شده و پذیرش و مقبولیت دارو توسط بیمار را کاهش دهد. برای غلبه بر این مشکلات، از محلول سیکلوسپورین ۰/۰۵ درصد برای AKC و VKC استفاده می‌شود و درمان موثری در این موارد است، اگرچه در برخی مطالعات، کارآمدی بالینی مناسبی را نشان نداده است.^{۲۲} Daniell و همکاران^{۲۳} گزارش کردند که سیکلوسپورین موضعی با غلظت پایین، در کونژنکتیویت‌های آلرژیک وابسته به استروئید (به عنوان یک داروی کم‌کننده استروئید) به خوبی موثر نیست.

Kymionis و همکاران^{۲۴} در مطالعه‌ای مطرح کردند که پماد تاکرولیموس موضعی ۰/۰۳ درصد درمان مناسبی برای کونژنکتیویت پاپیلری ژنانت (GPC) شدید مقاوم به درمان‌های سنتی می‌باشد. Miyazaki و همکاران^{۲۵} یک فرد مبتلا به VKC و ۵ فرد مبتلا به AKC مقاوم به درمان‌های سنتی را که با پماد تاکرولیموس ۰/۰۲ درصد با موفقیت درمان شدند، گزارش نمودند. خیرخواه و همکاران^{۲۶} در مطالعه‌ای بر روی ۱۰ بیمار، قطره چشمی تاکرولیموس موضعی ۰/۰۰۵ درصد را درمان ایمن و موثری برای VKC شدید معرفی کردند، با این حال، برای کنترل بیماری به استفاده طولانی و مداوم از دارو نیاز می‌باشد. در مطالعه ما با کاربرد قطره تاکرولیموس در بیمارانی که طولانی‌مدت درگیر بیماری مذکور بودند و با وجود حداکثر درمان‌های دارویی از جمله استفاده مکرر از استروئید موضعی از علائم و نشانه‌های بیماری رنج می‌بردند، بهبود قابل ملاحظه علائم

منابع

- Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1019-1032.
- Sacchetti M, Lambiase A, Mantelli F, et al. Tailored approach to the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2010;117:1294-1299.
- Uchio E, Kimura R, Migita H, et al. Demographic aspects of allergic ocular diseases and evaluation of new criteria for clinical assessment of ocular allergy. *Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:291-296.
- Leonardi A, Motterle L, Bortolotti M. Allergy and the eye. *Clin Exp Immunol* 2008;153:17-21.
- Bielory L, Bonini S, Bonini S. Allergic eye disorders. *Clin Allergy Immunol* 2002;16:311-323.
- Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physicochemical and biological characteristics. *J Antibiot* 1987;40:1249-1255.
- Kari O, Matti Saari K. Updates in the treatment of ocular allergies. *J Asthma Allergy* 2010;3:149-158.
- Rallis E, Korfitis C, Gregoriou S, et al. Assigning new roles to topical tacrolimus. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1267-1276.
- Nishino K, Fukushima A, Okamoto S, et al. Suppression of experimental immune-mediated blepharokeratoconjunctivitis in Brown Norway rats by topical application of FK506. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:137-143.
- Bonini S, Lambiase A, Juhas T, et al. Allergic conjunctivitis. *Dev Ophthalmol* 1999;30:54-61.
- Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, et al. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:436-441.
- Easty DL, Birkenshaw M, Merrett T, et al.

- Immunological investigations in vernal eye disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1980;100:98-107.
13. Maggi E, Biswas P, Del Prete G, et al. Accumulation of Th-2-like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis. *J Immunol* 1991;146:1169-1174.
 14. Uchio E, Kimura R, Migita H, et al. Demographic aspects of allergic ocular diseases and evaluation of new criteria for clinical assessment of ocular allergy. *GraefesArch. Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:291-296.
 15. Tabbara KF. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol* 1999;34:88-92.
 16. Leonardi A, Busca F, Motterle L, et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:406-410.
 17. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology*. 2000;107:1157-1163.
 18. Rallis E, Korfitis C, Gregoriou S, et al. Assigning new roles to topical tacrolimus. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2007;16:1267-7126.
 19. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:228-241.
 20. Nivenius E, van der Ploeg I, Jung K, et al. Tacrolimus ointment vs steroid ointment for eyelid dermatitis in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)* 2007;21:968-975.
 21. BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, et al. Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986;10:278-282.
 22. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:298-303.
 23. Daniell M, Constantinou M, Vu HT, et al. Randomised controlled trial of topical ciclosporin A in steroid dependent allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:461-464.
 24. Kymionis GD, Goldman D, Ide T, Yoo SH. Tacrolimus ointment 0.03% in the eye for treatment of giant papillary conjunctivitis. *Cornea* 2008;27:228-229.
 25. Miyazaki D, Tominaga T, Kakimaru-Hasegawa A, et al. Therapeutic effects of tacrolimus ointment for refractory ocular surface inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2008;115:988-992.
 26. Kheirkhah A, Zavareh M, Farzbod F, et al. Topical 0.005% tacrolimus eye drop for refractory vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2011;25:872-880.