

تأثیر پماد جلدی تاکرو لیموس ۰/۰۳+ درصد در درمان کنژنکتیویت آلرژیک

احمد سروریان^{*1}

(۱) گروه چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۵/۳/۱۶

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۲/۱۷

چکیده

مقدمه: شایع ترین آلرژی چشمی کنژنکتیویت آلرژیک می باشد که با سیستم ایمنی سلولی و سایتوکاین های فعال کننده آن رابطه تنگاتنگی دارد. تاکرو لیموس که یک آنتی بیوتیک ماکرو لیدی است و می تواند سیستم ایمنی سلولی و سلول های T را مهار کند، هدف از این مطالعه بررسی تاثیر تاکرو لیموس بر کنژنکتیویت آلرژیک می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه کار آزمایشی بالینی ۲۰۲ بیمار مبتلا به کنژنکتیویت آلرژیک که به درمانگاه چشم کلینیک امام رضا (ع) شهرستان اراک مراجعه کرده بودند به صورت تصادفی به دو گروه شامل ۱- استاندارد ۲- درمان استاندارد به علاوه تاکرو لیموس قرار گرفتند. علائم خارش، درد و حساسیت به نور براساس مقیاس آنالوگ بصری و قرمزی و ادم براساس معاینه در بدو مراجعه و پس از یک ماه بعد از شروع درمان در دو گروه با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته های پژوهش: میانگین نمره آنالوگ بصری یک ماه پس از درمان در متغیر خارش، درد و حساسیت به نور در درمان تاکرو لیموس به شکل معنی داری نسبت به درمان استاندارد کم تر بود ($p < 0/05$) و هم چنین بهبود قرمزی و ادم نیز در گروهی که تاکرو لیموس دریافت کرده بودند، به طور معنی داری بهتر از گروه استاندارد بود ($p < 0/05$).

بحث و نتیجه گیری: اضافه کردن پماد جلدی تاکرو لیموس به درمان استاندارد در درمان کنژنکتیویت آلرژیک بسیار موثر بوده و در موارد شدید می توان از آن استفاده نمود.

واژه های کلیدی: کنژنکتیویت آلرژیک، تاکرو لیموس، مقیاس آنالوگ بصری

* نویسنده مسئول : گروه چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

مقدمه:

سیمیپلکس، گلوکوم، کاتاراکت و آتروفی پوست پلک، استفاده دراز مدت از آن‌ها را محدود می‌کند. بنا بر این سازگاری بیمار با درمان کاهش یافته و به دلیل عدم ادامه آن، ریسک بازگشت بیماری افزایش می‌یابد (۱۰). تاکرو لیموس هیدرات (FK506) یک آنتی بیوتیک ماکرو لیدی است که از فارچی به نام استرپتو مایسس سوکو بائیس جدا شده است (۱۱). این ماده یک سرکوب گر بالقوه سیستم ایمنی است که از آزاد سازی سایتوکاین‌های التهابی مثل اینترفرون گاما، اینترلوکین ۲، ۳، ۴ و TNF α جلوگیری می‌کند و لذا فعال سازی T-cell ها را مهار کرده و گیرنده اختصاصی IgE (FcRI) را در سطح سلول‌های لانگرهانس کاهش می‌دهد (۱۲، ۱۰). این دارو به صورت موضعی بدون تحت تاثیر قرار دادن بافت هم بند در درمان درماتیت آتوپیک مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۳) که در مطالعات کوتاه و بلند مدت بر روی اطفال و بزرگ سالان، موثر بودن آن به اثبات رسیده است (۱۴-۱۷). هم چنین این دارو به صورت سیستمیک برای جلوگیری از پس زدن بافت پیوندی در پیوند های کبد، کلیه و قلب کاربرد دارد (۲۰-۱۸). تاثیر تاکرو لیموس در درمان بیماری آلرژیک شدید چشمی توسط پژوهش گران متعددی مورد بررسی قرار گرفته است برای مثال ویکیانوند و همکاران در مطالعه خود بر روی ۱۰ بیمار با کنژکتیویت آلرژیک بهاره پاسخ درمانی بسیار مطلوبی را گزارش نمودند (۲۱). جوزف و همکاران نیز یک بیمار را تحت درمان با پماد تاکرو لیموس ۰/۰۳ درصد قرار دادند نتایج چشم گیری را به دست آوردند (۲۲) اما در تمامی این مطالعات تعداد حجم نمونه بسیار پایین بود و انجام یک مطالعه با حجم نمونه بالا احساس می‌شد. با توجه به این که تا کنون مطالعه‌ای با حجم نمونه وسیع و هم چنین با استفاده از پماد جلدی تاکرو لیموس بر روی پوست پلک فوقانی در درمان کنژکتیویت آلرژیک صورت نگرفته است، این پژوهش با هدف تاثیر موضعی پماد تاکرو لیموس جلدی بر کنژکتیویت آلرژیک صورت گرفت.

کنژکتیویت آلرژیک، شایع ترین بیماری چشمی می‌باشد که بر اساس طیف عوارض بالینی به چند دسته شامل کنژکتیویت آلرژیک فصلی (Seasonal Allergic Conjunctivitis (SAC)، کنژکتیویت آلرژیک دائمی (Perennial Allergic Conjunctivitis (PAC)، کراتو کنژکتیویت بهاره (Vernal Keratoconjunctivitis (VKC)، کراتو کنژکتیویت آتوپیک (Atopic Keratoconjunctivitis (AKC) تقسیم می‌شوند (۱). طبق مطالعات انجام شده این بیماری می‌تواند تا ۴۰٪ از جمعیت کل دنیا را درگیر کند (۲). کنژکتیویت آلرژیک یک واکنش التهابی حاد می‌باشد که با تحریک ماست سل‌ها به وسیله IgE آغاز می‌گردد و تظاهرات بالینی آن گذرا نبوده و ممکن است برای دوره‌های زمانی طولانی تری ادامه یابد (۳). علت ایجاد این واکنش التهابی مزمن، پاسخ تاخیری سیستم ایمنی است زیرا سلول‌های التهابی مانند ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌های T-helper 2 که با پاسخ ایمنی سریع فرا خوانده شده اند، به وسیله شبکه‌ای از سایتوکاین‌های مختلف در محل باقی می‌مانند و سبب ایجاد پاسخ تاخیری مزمن می‌شوند که می‌تواند در زمینه آسیب قرنیه صدمات تهدید کننده بینایی ایجاد نمایند (۴). این واکنش‌ها ناشی از تجمع سلول‌های مختلفی چون ائوزینوفیل، ماست سل‌ها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های T-Helper 1,2 و سلول‌های لانگرهانس در ملتحمه و ترشح سیتوکاین‌هایی چون اینترفرون گاما، اینترلوکین ۲، ۳، ۴ و TNF α از آن‌ها، هستند (۵، ۶). لذا بیش تر آسیب‌های ایجاد شده در بعضی انواع کنژکتیویت مانند کراتو کنژکتیویت بهاره ناشی از پاسخ تاخیری سیستم ایمنی می‌باشد که در آن سیستم ایمنی سلولی نقش اساسی دارد (۸، ۷). برای درمان موارد خفیف SAC و PAC اصولاً از قطره‌های ضد آلرژی استفاده می‌شود که از آزاد شدن هیستامین از ماست سل‌ها جلوگیری می‌کنند. اما برای درمان موارد شدیدتر مثل VKC و AKC مزمن، کورتیکو استروئید های تزریقی یا موضعی بکار گرفته می‌شود (۹). ولی عوارض جانبی کورتیکو استروئید ها مثل عفونت هرپس

مواد و روش ها:

در این مطالعه کار آزمایشی بالینی بیماران مبتلا به کنژکتیویت آلرژیک که به درمانگاه چشم کلینیک امام رضا(ع) شهر اراک مراجعه کرده و با معاینه ی متخصص چشم بیماری آنها تایید شده بود بعد از اخذ رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. بیماران با بلغاریت، کنژکتیویت فولیکولار، ایریتیس، عفونت واضح چشمی و شواهدی از عفونت هرپسی در گذشته از مطالعه خارج شدند. خاطر نشان می گردد این پژوهش با شماره ۱۳-۹۰-۱۰۹ مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک قرار گرفته و با شماره IRCT201409248410N3 در پایگاه ثبت تحقیقات بالینی ایران ثبت می باشد. در ابتدا علائم بالینی شامل خارش، درد و حساسیت به نور در زمان مراجعه با استفاده از مقیاس VAS (۰ میلی متر برای کم ترین میزان علائم و ۱۰۰ میلی متر برای بیش ترین شدت علائم) و علائم قرمزی چشم و ادم با توجه به معاینه بیماران ثبت گردید. (در مورد ادم، صفر مساوی با عدم وجود، یک برابر با ادم محدود، ۲ برابر با ادم منتشر اما کم حجم و ۳ برابر با ادم منتشر و شدید همراه با Opacity). در علامت قرمزی و پرخونی ملتحمه نیز صفر برابر با عدم وجود آن، یک برابر با دیلاتاسیون عروق متعدد، دو برابر دیلاتاسیون اغلب عروق و ۳ برابر با عدم توانایی در افتراق عروق خونی بود. سپس بیماران با طراحی بلوکه‌ای به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول درمان استاندارد که شامل قطره چشمی کتوتیفن ۰/۰۲۵ درصد (ساخت شرکت سینا دارو) هر ۱۲ ساعت، قطره چشمی دیکلو فناک سدیم ۰/۱ درصد (ساخت شرکت سینا دارو) هر ۱۲ ساعت و قطره چشمی فلوکورت ۰/۱ درصد (ساخت شرکت سینا دارو) هر ۶ ساعت را دریافت

نمودند و در گروه دوم علاوه بر درمان استاندارد، پماد تاکرو لیموس جلدی ۰/۰۳ درصد هر ۱۲ ساعت بر روی پوست پلک فوقانی استفاده شد. سپس بیماران پس از طی مدت یک ماه مجدداً توسط متخصص چشم تحت معاینه قرار گرفتند و چک لیست علائم بالینی مجدداً تکمیل گردید و سپس داده ها با استفاده از نرم افزار IBM SPSS Statistics 20 و با استفاده از آزمون های مربع کای و تی با یکدیگر مقایسه شدند و سطح معنی داری کم تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش:

در مجموع ۲۰۲ بیمار در دو گروه ۱۰۱ تایی مورد بررسی قرار گرفتند که در گروه کنترل تعداد ۵۶ نفر مذکر و ۴۵ نفر مونث و در گروه تاکرو لیموس تعداد ۵۵ نفر مذکر و ۴۶ نفر مونث حضور داشتند که بین متغیر جنسیت در دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت ($p > 0.05$). میانگین سنی مبتلایان به کنژکتیویت آلرژیک در دو گروه کنترل و تاکرو لیموس به ترتیب برابر با $20.9 \pm 12/80$ و $22.55 \pm 13/79$ بود که بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P = 0.404$) اما میانگین سنی مردان و زنان به مبتلا به کنژکتیویت آلرژیک به ترتیب برابر با $17.07 \pm 8/64$ و $27.51 \pm 15/58$ بود که بین سن بیماران بر مبنای جنسیت اختلاف معنی داری وجود داشت ($p < 0.001$). علائم بالینی بیماران شامل خارش، درد و حساسیت به نور براساس نمره VAS در ابتدای مراجعه در جدول ۱ و هم چنین قرمزی چشم و ادم با توجه به معاینه در ابتدای مراجعه در جدول ۲ بیان شده است که بر اساس آن بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت ($p > 0.05$).

جدول ۱. میانگین نمره VAS متغیرهای خارش چشم، درد چشم و حساسیت به نور در دو گروه استاندارد و استاندارد+ تاکرو لیموس در ابتدای مراجعه

<i>P value</i>	نمره VAS میانگین ± انحراف معیار		
۰/۰۹۴	۴/۶۵ ± ۱/۲۲	استاندارد	خارش
	۴/۹۲ ± ۱/۰۲	استاندارد+ تاکرو لیموس	
۰/۱۳۴	۴/۷۴ ± ۱/۰۵	استاندارد	درد
	۴/۹۶ ± ۰/۹۹	استاندارد+ تاکرو لیموس	
۰/۷۲۳	۴ ± ۰/۹۸	استاندارد	حساسیت به نور
	۳/۹۶ ± ۰/۹۹	استاندارد+ تاکرو لیموس	

جدول ۲. فراوانی شدت قرمزی چشم و ادم به تفکیک دو گروه استاندارد و استاندارد+ تاکرو لیموس در اولین مراجعه

مربع کای	استاندارد+ تاکرو لیموس	استاندارد	نمره	
۰/۴۰۸	صفر	صفر	نمره	قرمزی
	۱۹	۱۳	صفر	
	۴۹	۵۷	نمره	
	۳۳	۳۱	یک	
	۸	۱۰	نمره دو	
۰/۵	۱۳	۲۰	نمره سه	ادم
	۵۴	۴۶	نمره	
	۲۶	۲۵	یک	
			نمره دو	
			نمره سه	

بین دو گروه در متغیرهای قرمزی ($p=0/150$)، خارش ($p=0/213$) و درد چشم ($p=0/162$) اختلاف معنی داری وجود نداشت.

بحث و نتیجه گیری:

مطالعه حاضر نشان داد که میزان بهبودی علائم در گروهی که تاکرو لیموس به درمان آنها اضافه شده بود به طور معنی داری بیش تر بود که با مطالعه آل امیری هم خوانی داشت. نتایج مطالعه وی بر روی ۱۱ بیمار نشان داد که میزان بهبودی یک هفته پس از شروع درمان بسیار چشم گیر بوده و ۸ بیمار نیز در طول ۳ سال هیچ گونه عودی نداشتند اما عود فقط در ۳ بیمار که به صورت خود سر اقدام به قطع دارو کرده بودند، اتفاق افتاده بود (۲۳). در مطالعه ما تعداد بسیار بیش تری از بیماران مورد بررسی قرار گرفتند در حالی که آل امیری به مدت بسیار طولانی تری بیماران خود را پیگیری کرده بود. هم چنین یافته‌های مطالعه ما با

میانگین نمره VAS در متغیر خارش چشم یک ماه بعد از درمان در دو گروه استاندارد و تاکرو لیموس به ترتیب برابر با $3/38 \pm 1/86$ و $1/97 \pm 1/97$ بود که بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشت ($p < 0/001$). هم چنین میانگین نمره VAS در مورد متغیر درد چشم در دو گروه استاندارد و تاکرو لیموس به ترتیب برابر با $3/81 \pm 1/74$ و $2/15 \pm 1/96$ بود که بین این دو نیز اختلاف معنی داری وجود داشت ($p < 0/001$). در متغیر حساسیت به نور نیز این میانگین در گروه استاندارد و تاکرو لیموس به ترتیب برابر با $3/18 \pm 1/65$ و $1/36 \pm 1/59$ بود که در این مورد هم بین دو گروه اختلاف معنی دار وجود داشت ($p < 0/001$). در مقیاس قرمزی چشم و ادم نیز گروهی که به درمان آنها تاکرو لیموس اضافه شده بود، پاسخ بسیار بهتری به درمان داشتند که مربع کای به ترتیب در دو گروه برابر با ($p < 0/001$) و ($p = 0/019$) بود. در موارد خفیف بیماری نتایج حاصل نشان دهنده این امر بود که

مطالعه ما، میانگین سنی زنان به طور معنی داری بزرگ تر از مردان بود که نشان دهنده احتمال درگیری سیستم های پیچیده اندوکراین و نورواندوکراین در مکانسیم پیشرفت آلرژی می باشد که در مطالعه لئوناردی نیز به آن اذعان شده است (۳۱). هم چنین مطالعات مختلف نیز شیوع بالا تر کنژکتیویت آلرژیک در سنین پایین در مردان گزارش نموده اند (۳۳، ۳۲). در موارد خفیف بیماری در مطالعه ما بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت چراکه در این موارد درمان سه دارویی استاندارد قادر به برطرف کردن علائم بوده و استفاده از پماد تاکرو لیموس بر پشت پلک گاه باعث گرم شدن و سوزش آن ناحیه شده و سبب عدم تحمل بیمار می گردد و این احتمال وجود دارد که در موارد خفیف بیماری به جهت این که درمان استاندارد با برطرف کردن علائم نتایج مطلوبی را ایجاد نموده است، بیماران به شکل خود سر اقدام به قطع دارو نمایند. در مطالعات متعدد انجام شده فقط تاکرو لیموس در کنژکتیویت های شدید و مزمن که به درمان های روتین پاسخ نداده بودند استفاده شده است (۳۲، ۳۰، ۲۲). بر اساس یافته این مطالعه می توان نتیجه گیری کرد که استفاده از پماد تاکرو لیموس جلدی در درمان کنژکتیویت آلرژیک شدید بسیار موثر بوده و می توان در موارد شدید از آن به همراه درمان استاندارد استفاده نمود.

سپاسگزاری:

این پژوهش حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک می باشد. بدینوسیله از زحمات همه همکاران محترم آن معاونت و شورای محترم پژوهشی تشکر و قدردانی می شود.

References

1. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I immunology of the eye. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:805-16.
2. Bielory L, Friedlaender MH. Allergic conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:43-58.

یافته های مطالعه آتاس فوکس و همکاران نیز هم خوانی داشت (۲۴). آن ها در مطالعه خود عنوان کرده بودند که پماد تاکرو لیموس می تواند به عنوان درمان در بیماران دچار کنژکتیویت آلرژیک به کار رود و این دارو ایمن بوده و به خوبی تحمل شده و می تواند به عنوان داروی پیشنهادی در درمان موارد مقاوم به درمان کلاسیک به کار رود. یافته های مطالعه بارکتوت و همکاران که به مقایسه اثر تاکرو لیموس و دگزا متازون بر روی مدل حیوانی این بیماری پرداخته بودند، نیز با مطالعه ما تا حدودی مشابه بود آنان به این نتیجه رسیدند که هر دو این داروها در درمان موثر بوده و باعث کاهش انفیلتراسیون ائوزینوفیل ها و لنفوسیت های CD4+ در ملتحمه می گردد (۲۵). در مطالعه حاضر از پماد تاکرو لیموس جلدی بر روی پوست پلک فوقانی به طوری که سطح آن فقط چرب گردد، استفاده شد. در مطالعات مختلفی نیز از این طریق استفاده شده است (۲۷، ۲۶، ۱۷، ۱۴). به خاطر خاصیت ذاتی چربی دوستی تاکرو لیموس و وزن مولکولی ۸۸۲/۰۵ دالتون، این دارو را به یک مولکول بزرگ تبدیل کرده است که میزان نفوذ آن در ملتحمه به دلیل خاصیت چربی دوستی و بزرگی حدودا ۲۰ برابر بیش تر می باشد (۲۸). ولی در مقابل این دارو به سختی وارد اپی تلیوم قرنیه شده که باعث سطح پایین دارو در چشم می گردد (۲۹)، لذا این دارو به راحتی از پوست عبور کرده و به ملتحمه می رسد بدون آن که به داخل چشم وارد گردد که می تواند سبب اثرات درمانی مناسب گردد بدون آن که عوارض جدی ایجاد نماید (۳۰). در مطالعات انجام شده از پماد تاکرو لیموس جلدی اغلب در درمان بیماری های آتوپیک پلک استفاده شده است و تاکنون از این شیوه برای درمان کونژکتیویت آلرژیک استفاده نشده بود (۲۷، ۲۶، ۱۷، ۱۴). بر اساس یافته های

3. Nivenius E, Van der Ploeg I, Gafvelin G, Van Hage M, Montan PG. Conjunctival provocation with airborne allergen in patients with atopic keratoconjunctivitis. *J British Soc Allergy Clin Immunol* 2012;42:58-65.

4. Tabbara KF. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol*. 1999;34:88-92.
5. Magana D, Aguilar G, Linares M, Ayalabalboa J, Santacruz C, Chavez R, et al. Intracellular IL-4, IL-5, and IFN-gamma as the main characteristic of CD4+ CD30+ T cells after allergen stimulation in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Mole Vis* 2015;21:443-50.
6. Saban DR, Calder V, Kuo CH, Reyes NJ, Dartt DA, Ono SJ, et al. New twists to an old story novel concepts in the pathogenesis of allergic eye disease. *Curr Eye Res* 2013;38:317-30.
7. Miyazaki D, Tominaga T, Yakura K, Kuo CH, Komatsu N, Inoue Y, et al. Conjunctival mast cell as a mediator of eosinophilic response in ocular allergy. *Molecular vision*. 2008;14:1525-32.
8. Baiula M, Bedini A, Baldi J, Cavet ME, Govoni P, Spampinato S. Mapracorat, a selective glucocorticoid receptor agonist, causes apoptosis of eosinophils infiltrating the conjunctiva in late phase experimental ocular allergy. *Drug Des Dev Therap* 2014;8:745-57.
9. Buckley RJ. Allergic eye disease a clinical challenge. *J British Soc Allergy Clin Immunol* 1998;28 Suppl 6:39-43.
10. Bartlett JD, Woolley TW, Adams CM. Identification of high intraocular pressure responders to topical ophthalmic corticosteroids. *J Ocular Pharmacol* 1993;9:35-45.
11. Singla AK, Gurram RK, Chauhan A, Khatri N, Vohra RM, Jolly RS, et al. Caerulomycin A suppresses immunity by inhibiting T cell activity. *PloS one*. 2014;9(10):e107051.
12. Hooks MA. Tacrolimus, a new immunosuppressant a review of the literature. *Ann Pharmacother* 1994;28:501-11.
13. Kyllonen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1 year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *British J Dermatol* 2004;150:1174-81.
14. Mayer K, Reinhard T, Reis A, Bohringer D, Sundmacher R. [FK 506 ointment 0.1 % - A new therapeutic option for atopic blepharitis. Clinical trial with 14 patient. *Klinische Mon Fur Auge* 2001;218:733-6.
15. Reitamo S, Remitz A, Kyllonen H, Saarikko J. Topical noncorticosteroid immunomodulation in the treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:381-8.
16. Reitamo S, Vanleent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin immunol* 2002;109:539-46.
17. Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE, Michel FK, Torres MF, Takahashi S. Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. *Am J Ophthalmol* 2003;135:297-302.
18. Bhorade SM, Jordan A, Villanueva J, Yu A, Kramer H, Vigneswaran WT, et al. Comparison of three tacrolimus-based immunosuppressive regimens in lung transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1570-5.
19. Crespoleiro MG. Tacrolimus in heart transplantation. *Transplant Proce* 2003;35:1981-3.
20. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 1999;318:1104-7.
21. Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchaiporn P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Kosrirukvongs P. Vernal keratoconjunctivitis result of a novel therapy with 0.1% topical ophthalmic FK-506 ointment. *J Allergy Clin immunol* 2004;113:355-8.
22. Joseph MA, Kaufman HE, Insler M. Topical tacrolimus ointment for treatment of refractory anterior segment inflammatory disorders. *Cornea* 2005;24:417-20.
23. Alamri AM. Long term followup of tacrolimus ointment for treatment of atopic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2014;157:280-6.
24. Attas-Fox L, Barkana Y, Iskhakov V, Rayvich S, Gerber Y, Morad Y, et al.

- Topical tacrolimus 0.03% ointment for intractable allergic conjunctivitis an open label pilot study. *Curr Eye Res* 2008;33:545-9.
25. Barequet IS, Platner E, Sade K, Etkin S, Ziv H, Rosner M, et al. Topical tacrolimus for the management of acute allergic conjunctivitis in a mouse model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1717-21.
26. Zribi H, Descamps V, Hoangxuan T, Crickx B, Doan S. Dramatic improvement of atopic keratoconjunctivitis after topical treatment with tacrolimus ointment restricted to the eyelids. *J European Acad Dermatol Venereol* 2009;23:489-90.
27. Nivenius E, van der Ploeg I, Jung K, Chryssanthou E, van Hage M, Montan PG. Tacrolimus ointment vs steroid ointment for eyelid dermatitis in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Eye Lond* 2007;21:968-75.
28. Whitcup SM, Pleyer U, Lai JC, Lutz S, Mochizuki M, Chan CC. Topical liposome-encapsulated FK506 for the treatment of endotoxin induced uveitis. *Ocular Immunol Inflamm* 1998;6:51-6.
29. Pleyer U, Lutz S, Jusko WJ, Nguyen KD, Narawane M, Ruckert D, et al. Ocular absorption of topically applied FK506 from liposomal and oil formulations in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2737-42.
30. Kheirikhah A, Zavareh MK, Farzbod F, Mahbod M, Behrouz MJ. Topical 0.005% tacrolimus eye drop for refractory vernal keratoconjunctivitis. *Eye Lond* 2011;25:872-80.
31. Leonardi A. Pathophysiology of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1999;228:21-3.
32. Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, Fukushima A, Kumagai N, Nakagawa Y, et al. A randomized, placebo controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:165-74.
33. Belfort R, Marbeck P, Hsu CC, Freitas D. Epidemiological study of 134 subjects with allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000;230:38-40.

Efficacy of Topical Tacrolimus 0.03% Ointment for Treatment of Allergic Conjunctivitis

Sarvarian A^{1*}

(Received: March 7, 2016

Accepted: June 5, 2016)

Abstract

Introduction: Allergic conjunctivitis is the most common allergic ocular disorder that is closely related to cell-mediated immunity and activator cytokines. Tacrolimus is a macrolide antibiotic which inhibits T-cell and cellular immunity. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of topical tacrolimus ointment on allergic conjunctivitis.

Materials & methods: In this clinical trial, 202 patients with allergic conjunctivitis in Arak Imam Reza clinic were randomly divided into two groups including: 1- Standard treatment, 2- standard treatment plus tacrolimus. Three clinical symptoms, i.e. pruritus, pain and photosensitivity were evaluated by visual analog scale (VAS) and

two signs, i.e. edema and erythema based on examination before and a month after treatment were compared.

Findings: Mean of VAS score for pruritus, pain and photosensitivity were significantly lowered after treatment by tacrolimus than standard group ($p < 0.05$). Erythema and edema were significantly improved by tacrolimus, too. ($p < 0.05$)

Discussion & conclusions: Adding topical tacrolimus ointment to standard treatments is very effective in allergic conjunctivitis and in severe cases it can be used.

Keywords: Allergic conjunctivitis, Tacrolimus, Visual analog scale

1. Dept of Ophthalmology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
*Corresponding author Email: sarvarian51@gmail.com