

# Allerjik Konjonktivitler

## ALLERGIC CONJUNCTIVITIS

Dr.Nazan TOMAÇ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pediyatrik Allerji BD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, ZONGULDAK

### Özet

Konjonktiva gözün dışını çevreleyen, gözdeki en aktif immün dokudur ve allerjik konjonktivit en sık görülen oküler allerjik hastalıktır. Allerjik konjonktivitinin temel semptom ve bulguları, kaşıntı en karakteristik bulgu olmak üzere, gözlerde tekrarlayan sulanma, irritasyon, konjonktival ödem ve hiperemidir. Klinik olarak çeşitli sınıflamalar yapılmışsa da genel olarak altı alt grubu olduğu görülür: Mevsimsel Allerjik Konjonktivit (MAK), Perennial Allerjik Konjonktivit (PAK), Vernal Keratokonjonktivit (VKK), Atopik Keratokonjonktivit (AKK), Kontakt Konjonktivit (KK), ve Dev Papiller Konjonktivit (DPK). Bu makalede allerjik konjonktivit alt gruplarının patogenezi, klinik bulguları ve tedavileri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Allerjik konjonktivitler, patogenezi, tanı, tedavi

T Klin J Med Sci 2004, 24:396-410

### Abstract

The conjunctiva is the most immunologically active tissue of the external eye, and allergic conjunctivitis is the most common ocular allergic disease. The main clinical symptoms of allergic conjunctivitis include tearing, irritation, stinging, swelling, hyperemia and itching, which is the hallmark of the disease. Although varying clinical classifications exist, the ailment has generally been divided into 6 different subgroups: seasonal allergic conjunctivitis, perennial allergic conjunctivitis, vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis, contact conjunctivitis (KK), and giant papillary conjunctivitis (DPK). This article will review the pathogenesis, clinical presentation, and treatment of the various manifestations of allergic conjunctivitis.

**Key Words:** Allergic conjunctivitis, pathogenesis, diagnosis, therapy

Allerjik olayların en sık görüldüğü organlardan birisi gözdür. Gözdeki allerjik olaylar atopik dermatit, ürtiker, anjiödem gibi sistemik allerjik hastalığın bir parçası olarak veya sadece gözde ortaya çıkan allerjik reaksiyonlar şeklinde olabilmektedir. Gözdeki vasküler yapı saydam bir ortamla çevrelendiğinden inflamatuvar olaylar kolaylıkla görülebilir. Gözü oluşturan tabakalardan en sık olarak konjonktiva ve sklerada allerjik olaylar gelişir. Allerjik konjonktivitlerin toplumda %5-22 gibi yüksek sıklıkta görülmesi önemini artırır. Bu

yazımızda, oküler allerjik hastalıklarının daha iyi anlaşılabilmesi için gözün yapısı, immünolojisi tanımlanarak, daha sonra allerjik konjonktivitlerin patogenezi, klinik ve tedavisi tartışılacaktır.

### Oküler Anatomi, Histoloji ve İmmün Sistem

Gözü örten palpebralar, yaklaşık 0.5 mm kalınlıkta olup vücudun en ince derisidir ve bağ dokusu gevşek olduğundan, buradaki en küçük olay çok belirgin olarak görülebilir.

Gözün immünolojik reaksiyonlarda yer alan başlıca 4 tabakası vardır: (1) ön kısımda bulunan konjonktiva göze enfeksiyöz ajanlar, kimyasal maddeler ve çevresel allerjenlerin girmesini önler; (2) sklera kollajenöz yapıdadır ve romatizmal (bağ doku) hastalıklarında sıklıkla tutulur; (3) uvea, çok vasküler bir tabakadır ve immün kompleks ve hücrel hipersensitivite reaksiyonları gibi sistemik inflamatuvar reaksiyonlara eşlik eder; (4) retina, santral sinir sisteminin bir uzantısıdır.<sup>1</sup>

Geliş Tarihi/Received: 03.03.2003 Kabul Tarihi/Accepted: 11.09.2003

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr.Nazan TOMAÇ  
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi  
Araştırma Hastanesi, Çocuk Bölümü  
Kozlu, 67600, Zonguldak  
nazantomac@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Konjonktiva, oküler yüzeyi çevreleyen mukozadır. Çevresel allerjenlere ve mikroorganizmalara karşı bariyer görevi görür. Göz kapağı kenarından limbusa kadar uzanan bulbar, palpebral ve bunları birleştiren konjonktival kese olmak üzere üç bölgeyi örten ince bir membrandır. Epitel tabakayla örtülmüş gevşek bağ dokudan yapılmıştır.

Kornea gözün avasküler, transparan parçasıdır. Özellikle limbus epitelinde Langerhans hücreleri boldur. Uveadaki silier cisimde aköz humor filtre edilir ve dolaşan immün komplekslere bağlı hastalıklarda silier cisim tutulur.

Dış etkenlerin göze invazyonuna karşı genel ve spesifik koruyucu mekanizmalar vardır. Doğal savunma mekanizmalarının çoğu dış yüzeyindeki göz kapağı, göz yaşı, konjonktiva ve korneanın fizyolojik ve anatomik özelliklerine bağlı olarak gelişir. Mikroorganizma gözün içine girdikten sonra savunma mekanizmaları çok daha etkisizdir ve gözde kolaylıkla harabiyet meydana gelir. Konjonktivada ve bölgesel lenfoid dokuda antijen alınıp işlenerek antijene duyarlı T ve B hücreler oluşur. Böylece mukozanın devamlılığı için gerekli olan immün yanıt gelişir. Normal konjonktivada bol sayıda lenfosit, plazma hücresi, nötrofil ve mast hücre içeren inflamatuvar hücre bulunur. Konjonktivanın farklı bölge ve katlarındaki immün reaktif hücre popülasyonu farklıdır. Histolojik olarak konjonktiva dış yüzeyinde epitel, altında bazal membran ve en altta "substantia propria" dan oluşur. Epitelyum içinde supresör/sitotoksik T hücre (CD8) ağırlıklı T hücre popülasyonu ile dendritik Langerhans hücreleri vardır. Substansiya propriada eşit sayıda helper ve supresör T lenfositler, dendritik hücreler, mast hücre ve lakrimal bez çevresinde B lenfosit ve plazma hücreleri yerleşmiştir. Langerhans hücreleri gözdeki kontakt allerjiden ve korneal homograft atılımından sorumludur.

Mast hücreleri, özellikle bağ doku ve mukozal yüzeylerde bulunur. Normalde göz epitelinde mast hücresi, eozinofil ve bazofil bulunmaz. Mast hücre ve diğer inflamatuvar hücreler epitel altındaki substansiya propriada bulunur. Konjonktival mast hücrelerinin büyük kısmı compaund 48/80 ile degranüle olan, triptaz ve kimazı birlikte taşıyan

konnektif doku mast hücreleridir (MCTc). Ancak kronik konjonktival inflamasyonlarda mukozal tipte mast hücrelerinde önemli ölçüde artış görülür.

Mononükleer hücrelerden Langerhans hücreleri, CD3+ lenfositler ve 0,75 oranında CD4+/CD8+ olmak üzere CD3+ lenfositler gözde bulunur ve esas olarak epitel içinde lokalize olurlar. Langerhans hücreleri deride antijen prezantasyonu yaparak immün reaksiyonları kolaylaştırır ama korneadaki fonksiyonu henüz belirlenmemiştir. Göz epiteli üzerinde ekspresye edilen ICAM-1 gibi adhezyon molekülleri gözdeki hipersensitivite reaksiyonlarında rol alır. Ekstraoküler kaslardaki makrofaj sayısı fazladır.

Konjonktivanın yüzeyi en dışta lipid, ortada aköz, en içte mukoprotein yapısında koruyucu ve ince bir göz yaşı tabakası ile kaplıdır. Esas olarak lakrimal bezlerden salınan göz yaşının içinde musin, lipid, elektrolitler, IgA, IgG, IgM, IgE, triptaz, histamin, kompleman sistemi, lizozim ve laktoferrin gibi çeşitli organik maddeler bulunur.

Konjonktival epitel hücrelerinde, lökositlerde olduğu gibi asit hidrolaz içeren lizozimler vardır ve bu hücreler aktif olarak fagositoz yapar. Epitel hücreleri kültür şartlarında TNF- $\alpha$  veya IFN- $\gamma$  ile uyarıldığında bol miktarda RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) ekspresye ederek inflamasyonun oluşmasında etkilidir.

Gözün immünolojik yapısı diğer organlardan farklıdır.<sup>1</sup> Orbita, lakrimal bezler, palpebra ve konjonktivada lenf nodu formasyonu yoktur. Konjonktivanın lateral lenfatik drenajı preauriküler nodlara doğru, nazal lenfatik drenajı ise submandibular nodlara doğru akar. Göz içi reaksiyonlarda dalak en önemli lenfoid organdır. Konjonktival lenfoid doku antijeni yakalar, işler ve sunar. Aktive olan konjonktival lenfositler önce lokal lenf nodlarına, oradan dalağa gider ve sonra konjonktivaya geri döner. Dendritik hücreler de aköz humordan kana geçerek dalağa gider. Yabancı antijen veya doku göze konduğunda rejeksiyon olmaması göze özel bir durumdur. İmmün yanıtın etkili olmamasının birden fazla nedeni vardır. Antijen prezente eden hücrelerin yapısı ve fonksiyon-

ları, bazı T ve B hücre subtiplerinin selektif olarak noksanlığı, kan-göz bariyerinin bütünlüğü, göz içindeki immünomodülatör ortam bu durumu açıklar. Gözdeki antijen MHC klas II yerine daha çok MHC klas I moleküllerle prezente edilir. Bu durumda antijene karşı gecikmiş hipersensitivite veya kontakt hipersensitivite cevabında azalmayla giden sistemik supresif yanıt ve sitotoksik hücrelerde artma görülür. Supresif yanıt ışık dalga boyundan da etkilenir ve 500-510 nm ışık dalga boyları arasında en fazladır. Aköz humorun da T hücre aktivitesine etkisi vardır. Kültür ortamına aköz humor katılınca miks lenfosit reaksiyonları suprese olur. Aköz humorda TGF- $\beta$ 2, VIP, melanosit stimulan faktör gibi bazı immünosupresif faktörler bulunmaktadır.

### Allerjik Konjonktivitler

Konjonktiva gözün en dışta kalan ve çevredeki çeşitli allerjen, iritan ve farmakolojik maddelerin kolayca ulaşabildiği mukus bir membran olduğundan allerjik olaylar kolaylıkla gelişebilmektedir. Allerjik konjonktivitler genel olarak gözde kaşıntı, batma, kızarıklık, ödem, ve sulanmaya neden olan bir grup inflamatuvar göz hastalığıdır. Gözde hafif bir rahatsızlık hissinden nadiren görmeyi engelleyen ağır şekle kadar farklı klinik tipleri vardır. Esas target doku mukus bir membran olan konjonktivadır. Hastalığın daha ağır formlarında korneanın keratinize olmayan epiteli de olaya katılabilir. Klinik olarak çeşitli sınıflamalar yapılmışsa da genel olarak altı alt grubu olduğu görülür: Mevsimsel Allerjik Konjonktivit (MAK), Perennial Allerjik Konjonktivit (PAK), Vernal Keratokonjonktivit (VKK), Atopik Keratokonjonktivit (AKK), Kontakt Konjonktivit (KK), Dev Papiller Konjonktivit (DPK).

Allerjik konjonktivit alt gruplarının genel özelliklerini kısaca özetlersek; mevsimsel AK, allerjik rinitin göz komponentidir. Havada bulunan allerjenler neden olur. Bazı bölgelerde erişkinlerin %20 kadarını etkileyebilir.<sup>2</sup> Hafif seyirlidir ama sık görüldüğünden ekonomik kayba neden olur. Klinik semptomlar azdır ve hafif konjonktival hiperemi, ödem ve papiller reaksiyon olur. Bu nedenle tanı daha çok öyküyle konabilir. Perennial AK, MAK

ile benzer, ancak daha nadir görülür ve yıl boyu sürer. Etken antijen en çok ev tozu akarlarıdır. Ev tozuna maruz kalınca MAK vakalarının hiçbirinde yakınma olmazken; %43 PAK vakasında alevlenme olur. Ev tozu akarları ile deri testine yanıt PAK ve MAK hastalarında sırasıyla % 71 ve % 4 olarak saptanmıştır.<sup>3</sup>

Vernal KK çocukluk çağı hastalığıdır. %82 vakada 10 yaşından önce başlar.<sup>4</sup> Erkeklerde kızlara göre daha sık rastlanır. Hastaların % 75'inde atopi öyküsü, %67'sinde ailelerinde allerjik hastalık öyküsü vardır. Genellikle 2-10 yıl içinde pubertede hastalıkta düzelme olur. Erişkin yaşta nadir olduğundan diğer karışabilen hastalıklarla ayırıcı tanı yapılması uygundur. Zamanla bazı hastalarda Atopik KK'e dönüşebilir. Vernal KK semptomları kaşıntı, fotofobi, blefarospazm, görme bulanıklığı, sabah gözleri açmada zorluktur. Göz incelemesinde tarsal konjonktivada inflamasyon ve papiller hiperplazi, korneal epitelde erozyon, limbusta (korneoskleral birleşim) inflamasyon görülebilir.

Atopik KK, atopik erişkinlerde görülen bir göz hastalığıdır. Yüz ve göz kapaklarında sıklıkla egzema vardır. VKK gibi korneayı tutar ve görme kaybı riski daha fazladır. Gözde keratokonus, atopik katarakt normalden sık olarak görülür. Kontakt K, kontakt dermatitin konjonktiva ve palpebrada görülen şeklidir. Allerjen veya iritanlarla olan geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Dev papiller K, gözdeki kontakt lens, protez, sutur gibi yabancı yüzeylerin konjonktivaya sürekli teması ile ortaya çıkar. Üst göz kapağında sürtünme daha çoktur ve üst tarsal konjonktiva daha fazla etkilenir. Klinik olarak VKK bulgularına benzer, ancak semptomlar daha hafiftir ve kornea tutulumu yoktur; görme bozulmaz.

### Allerjik Konjonktivitlerin Epidemiyolojisi ve Genetiği:

Oküler allerjiler bazı bölgelerde daha sık olmak üzere her bölgede yaygın olarak görülmektedir. Allerjik hastalıklar özellikle gelişmiş ülkelerde en sık görülen hastalıklardandır. Bir çalışmada toplumda allerjik rinit ve/veya allerjik konjonktivit

görülme sıklığı %18 olarak bildirilmiştir.<sup>5</sup>

Allerjik göz hastalıkları arasında en sık görülen mevsimsel allerjik konjonktivittir. Mevsimsel AK ve PAK hastalarının toplamı, tüm allerjik göz hastalarının 2/3'ünü oluşturur ve her ikisinde de ailede allerjik hastalık öyküsü bulunur. Atopik KK, atopik dermatiti olan hastaların bir grubunda görülür. Atopik dermatit toplumda % 3 sıklıktadır ve bunlarda % 15-40 oranında AKK gelişir. Vernal KK olan çocukların % 70'inde başka allerjik hastalıklar da bulunur. Erkeklerde, sıcak ve kuru iklimlerde, ilkbahar ve yazın daha sık görülür. Bu hastaların ailesinde kuvvetli atopi öyküsü vardır. Vernal KK pekçok ülkedeki göz hastalıklarının % 1 kadarcını teşkil eder. Vernal KK vakalarında sıklıkla çok yüksek IgE düzeyleri bulunur.

Astma, bronşial hiperreaktivite, atopi ve serum IgE seviyesinin genetiği ile ilgili pekçok çalışma olmasına rağmen allerjik konjonktivitlerin geneği ile ilgili geniş bir araştırma yapılmamıştır. Atopiyi belirleyen aday genlerden sitokin gen kümesi, beta-adrenerjik reseptör ve glukokortikoid reseptör genleri, CD14 ve fibroblast growth faktör genleri kromozom 5q 31-33 bölgesindedir. Allerjik konjonktivitlerin genetiği ile ilgili bir çalışmada kromozom 5, 16 ve 17 ile allerjik konjonktivit arasında kuvvetli genetik ilişki saptanmıştır.<sup>6</sup> Allerjik konjonktivit ile kromozom 6 arasındaki ilişkinin zayıf olduğu ve kromozom 11 ile kromozom 12'nin hastalıkla ilgisi olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlardan da görüldüğü gibi atopik astma ile allerjik konjonktivitin genetik geçişi arasında farklar vardır ve hastalığa yatkınlık genleri organa spesifiktir. Spesifik mukozal allerjik yanıtın ortaya çıkmasında organa spesifik genlerle genel atopi genleri birlikte etki eder. Liu ve arkadaşları<sup>7</sup> da, allerjik ailelerdeki genel atopi genlerine ilave olarak konjonktival allerji ile ilgili genlerin bulunabileceğini göstermiştir.

### Allerjik Konjonktivit Patogenezi

Oküler allerjiler en sık olarak mast hücrelerinin ve IgE'nin yer aldığı hipersensitivite reaksiyonları sonucu oluşmaktadır. Gözün allerjik hastalıklarından MAK ve PAK'lerde konjonktivada tip 1

hipersensitivite reaksiyonlarındaki gibi mast hücre ve eozinofil ağırlıklı inflamasyon vardır. Gözdeki allerjik olaylarda da erken faz (0-1 saat) ve geç faz (4-24 saat) reaksiyonlar görülür. Oküler allerjik reaksiyonlarda konjonktival kazıntı ve göz yaşı sitolojisinde nötrofil ve eozinofiller artar. Eozinofillerin gösterilmesi allerjik konjonktivit tanısı için yeterlidir ama eozinofilinin gösterilememesi tanıyı ekarte ettirmez.<sup>8</sup> Bazen eozinofillerin gösterilememesi, bu hücrelerin sıklıkla konjonktivanın alt katmanlarında bulunmasına bağlanabilir. Ağır allerjik reaksiyonlarda allerjen provokasyonu sonrasında 1-6 saat içinde konjonktivada eozinofil infiltrasyonu olur; 24 saat sonra ise eozinofil ve nötrofiller bazal seviyeye iner. Allerjen dozu yeteri kadar yüksek değilse geç faz reaksiyon gelişmez.

Allerjenin mast ve bazofil hücreler üzerindeki IgE molekülleri arasında köprü oluşturmasıyla hücre uyarılır, kalsiyum iyonları hücre içine girer ve mikrotubul formasyonu ile granüller hücre zarına hareket ederek içindeki hazır mediatörler degranüle olur. Ayrıca uyarıyla fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimi aktive olarak membran araşidonik asitlerini serbestleştirir. Araşidonik asit, siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimleri ile metabolize olarak lökotrienler, PAF ve prostaglandinler gibi mediatörlerin sentezine yol açar. Son yıllarda IL-3, IL-4, IL-5 gibi sitokinlerin mast hücrelerinin uyarılmasıyla da ortama salındığı gösterilmiştir. Allerjen uyarısından sonra salınan mediatörler ve sitokinlerle eozinofil ve nötrofiller konjonktivada artar. T hücreler, mast ve bazofillerden eozinofil kemotaktik faktör (ECF) salınarak eozinofiller konjonktivaya çekilir. Eozinofil granüllerinde bol miktarda potent ve toksik proteinler bulunur. Eozinofil majör bazik protein en önemlilerindedir ve mast hücre ile bazofilleri aktive ederek histamin salınımına neden olur.

VernalKK, DPK, KK ve AKK gibi kronik seyirli allerjik konjonktivitlerde muhtemelen birden fazla mekanizma (tip 1, tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları) yer almaktadır ve ilgili konular içinde anlatılacaktır.

Kompleman C3, vernal ve dev papiller konjonktivitte konjonktivada sentezlenir ve

patogenezde rol oynar. Adhezyon moleküllerinden ICAM-1 normalde endotelde eksprese olurken, allerjik kişilerin konjonktival epitelinde de antijen stimülasyonu ile eksprese olur ve allerjik inflamasyonun patogenezinde önemlidir.

### ***Oküler Allerjide Rol Oynayan Hücre ve Mediatorler***

Mast hücreleri normalde konjonktivada substansiya propria içindedir ve çoğunluğu granüllerinde triptaz ve kimaz içeren bağ doku tipinde mast hücreleridir (MCTc). Fakat VKK, allerjik konjonktivit ve dev papiller konjonktivitte, mukozal tipte mast hücrelerinin (MCT) arttığı gösterilmiştir.<sup>9</sup>

T lenfositlerin MAK patogenezinde önemli rol oynadığını gösteren bir belirti yoktur. MAK muhtemelen mast hücresinin ağırlıklı rol oynadığı bir hastalıktır ve antihistaminikler ve mast hücre stabilizerleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilir. Perennial AK'lerde rol alan hücre tipleri hakkında bilgimiz daha kısıtlıdır ve PAK tedavisinde başarı oranı da daha düşüktür. MAK ve PAK oluşturan sensitizan allerjenler de farklıdır. Ağaç, çayır veya ot polenleri MAK, kedi ve akar antijenleri PAK oluşturan allerjenlerdir.

DPK, en çok kontakt lens kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar. DPK, VKK ve AKK her üçü de oküler allerjinin kronik görülen şekilleridir. Kornea tutulumu sadece VKK ve AKK'lerde olur. Her üçünde de konjonktivada substansiya propria içinde T hücre, eozinofil, mast hücre, bazofil, aktive makrofaj, dendritik hücreler ile bir miktar nötrofil ve fibroblast bulunur. HLA-DR, CD3 (pan-T hücre), CD1a (Langerhans hücre), CD56 (aktive makrofaj) ekspresyonu artar. CD3+ T hücrelerin çoğunluğu CD4+ ve CD45Ro+(memory) hücrelerdir. CD25(IL-2R) ekspresyonu da vardır ve T hücrelerin aktif olduğunu gösterir(10). VernalKK ve AKK gibi kronik allerjik göz hastalıklarında göz yaşında IL-4 ve IL-5 sitokinler yüksek bulunmuş ve Th2 aktivitesinin predominant olduğu ileri sürülmüştür.<sup>11</sup> Özetle, MAK ve PAK reaksiyonlarında konjonktivayı infiltre eden hücreler çokluk sırasına göre mast hücre, eozinofil ve nötrofiller iken; DPK, VKK ve AKK reaksiyonla-

rında sırasıyla T hücre, eozinofil, mast hücre ve nötrofillerdir.

Histamin, mast hücre mediatorleri içinde en önemlisidir. Bazofillerde de depolanır. Doğrudan kan damarlarına ve düz kaslara etki eder. Üç tip histamin reseptörü vardır. Gözün yüzeyindeki konjonktiva ve korneada sadece H1 ve H2 reseptör bulunur. Kornea epitelinde H1 reseptör vardır ve aktive olunca saniyeler içinde kalsiyum girişine yol açarak prostaglandin E2 sentezine neden olur. Normalde göz yaşında histamin 5-15 ng/ml olmasına rağmen patolojik durumlarda 100 ng/ml olabilir. Histamin diğer organlarda olduğu gibi gözde de kapiller dilatasyon, artmış vasküler permeabilite ve düz kas kontraksiyonu gibi değişikliklere yol açar. İnsanların %50'sinde 240 nmol/ L histaminle konjonktivada kızarıklık ve vasküler permeabilitede artma olur. Allerjik hastaların semptomsuz dönemdeki göz yaşı histamin düzeyi ile allerjik olmayanlarınkı aynıdır. Allerjen provokasyonu yapılıncaya 10 dakika sonra histamin en fazla salınır ve 1 saat sonra bazale iner.

Triptaz sadece her iki tip mast hücresinde sentezlenip depolanan spesifik bir enzimdir. Aktif göz allerjilerinde gözyaşında artar. PAF, fosfolipaz A<sub>2</sub> aktivasyonu ile elde edilen fosfolipit yapısında çok potent bir mediator'dür ve trombosit agregasyonu, vasküler geçirgenlik artışı, eozinofil ile nötrofil kemotaksisi, bronkokonstrüksiyon, bronşial hiperreaktivite ve hipotansiyona neden olur. Makrofaj, eozinofil, nötrofil, bazofil, monosit ve mast hücrelerden PAF salınır. Allerjik reaksiyon sırasında fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimi hızla aktive olarak membran araşidonik asitlerini serbestleştirir. Araşidonik asitten, siklooksijenaz enzimiyle prostasiklin, prostaglandin (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>) ve tromboksan sentezlenirken; 5-lipoksijenaz enzimiyle sulfidopeptid lökotrienler (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sentezlenir. Konjonktivada PGD<sub>2</sub> tanımlanmıştır ve topikal olarak uygulandığında gözde kemozis, mukoid akıntı, hiperemi ve eozinofil infiltrasyonu gösterilmiştir.<sup>12</sup> LTC<sub>4</sub> ise potent bir eozinofil ve nötrofil kemoatraktanı ve trombosit agregandır. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, ve LTE<sub>4</sub> potent bronkokonstriktörlerdir. LTD<sub>4</sub> ayrıca düz kas

kontraksiyonu ve vasküler permeabilitede artışa yol açar. Ancak lökotrienlerin oküler allerjideki yerleri tartışmalıdır ve hafif bir katkılı olabileceğini düşündüren bulgular vardır.<sup>13</sup>

Kronik allerjik konjonktivitlerde lokal ve periferik kan lenfositlerindeki sitokinler ölçülmüştür.<sup>14</sup> DPK ve AKK'lerde konjonktival lenfositlerin IFN $\gamma$  ve IL-10 sentezi kandakinden önemli ölçüde yüksektir. IL-10 immüno-regülator özelliğindedir ve makrofajları aktif hale getirir. Ancak DPK'de T lenfositler tüm sitokinleri düşük düzeyde sentezler. VKK'de ise tersine kandaki T hücrelerinin IL-4, IL-13 ve IL-5 sentezi konjonktivadakinden fazladır. Vernal konjonktivitli hastaların konjonktival T hücre klonlarının büyük bir kısmından IL-4 sentezlendiği ve hiçbirinden interferon- $\gamma$  sentezlenmediği bilinmektedir. VKK'lerdeki T hücreleri Th2 tipinde sitokin sentezler ve IL-5, IL-13'den fazla sentezlenir. AKK'lerdeki T lenfositler hem doku hem kanda IL-5 ve IL-13 sentezler ve IL-13, IL-5'den fazladır. IFN $\gamma$ , Th1 hücrelerden salınır ve IL-4 antagonistidir. IL-13 ise T hücrelerden sentezlenerek diğer hücrelere etki eder ve fibroblast aktivasyonunda yeri olabilir.

Metz ve arkadaşları,<sup>10</sup> DPK, VKK ve AKK'lerde in situ hibridizasyonla konjonktival sitokinleri çalışarak, üç tip konjonktivitte de IL-3, IL-4, IL-5 sitokin ekspresyonunu gösterdi. AKK'lerdeki IL-2 ve CD3+ T hücreler üzerinde IFN $\gamma$  ekspresyonu, VKK ve DPK'lerden önemli ölçüde yüksekti. Bu bulgu, allerjik konjonktivit ağırlaştıkça Th1 benzeri sitokin profiline dönüşüm olduğunu düşündürür. VKK biyopsisinden klonlanan T hücrelerinin ise Th2 benzeri olduğu görüldü.<sup>15</sup> DPK'lerde sitokin sentezinin düşük düzeyde olduğu; VKK'da ise Th2 tip hücre profiline uyumlu olarak IL-5 ve IL-13 sentezinde artış olduğu gösterildi. AKK'deki T hücreler, IL-5, IL-13, IL-10 ve IFN sentezler. Bu sonuç da T hücre sitokin profilinde dönüşüm olduğunu destekler.<sup>14</sup>

Fibroblast, epitel hücre, eozinofil ve mast hücreleri de kostimülatör molekül eksprese ederek, sitokin ve kemokin sentezleyerek inflamasyonda önemli rol oynarlar. Sonuç olarak; kronik allerjik

göz hastalıklarındaki inflamasyonlarda benzer hücreler yer alır. Ancak değişik tip allerjik konjonktivitlerde yer alan hücreler ve sitokinlerin dağılımında ve miktarlarında farklılıklar vardır. Daha ileri çalışmalarla bu hücre ve sitokinlerin herbirinin olaydaki rolü araştırılmalıdır.

### Allerjik Konjonktivitlerde Klinik Bulgular

Allerjik konjonktivitlerin klinik olarak esas işareti kaşıntıdır. Birlikte göz yaşarması, yanması, kızarıklık ve gözlerin arkasında basınç hissi olabilir. Bu şikayetlerin zamanı ve süresi allerjenle ilgili olarak mevsimsel veya yılboyu sürebilir. Kuru ve ılık iklim şartlarında şikayetler artabilir. Serin ve nemli iklimlerde polen ve mantar sporları havadan daha kolay temizlenir ve yararlı olabilir.

Göz muayene bulguları bazı vakalarda çok az ve hafiftir. Konjonktiva göz kapaklarının içinde devam eder ve bu nedenle allerjik göz hastalıklarında göz kapaklarını tersine çevirerek iç yüzeyin özellikle incelenmesi gerekir. Konjonktival hiperemi, kemozis, göz ve çevresinde ödem görülebilir. Konjonktivanın sütlü veya soluk pembe görünümü ödem ve konjonktival damarların dilatasyonuna bağlıdır. Sekresyon berrak veya beyazsa akut fazdadır. Kronikleşen olayda mukopürülan, kalın, ipliksi akıntı daha sıktır. Göz kapaklarında sıklıkla "allerjik shiner" görülür ve deri ile deri altı dokudaki venöz dönüşün bozulmasına bağlı periorbital hiperpigmentasyon şeklindedir. "Dennie çizgisi" ise alt kapakta ilave belirgin bir katlantı olmasıdır ve allerjik konjonktivitlerde sıktır. Konjonktivada papillaların oluşması, kornea tutulumu, korneal ülserler, keratokonus ve katarakt gibi bulgular VKK, DPK, KK ve AKK gibi kronik allerjik konjonktivitlerde görülen göz bulgularıdır.

### Allerjik Konjonktivitlerde Tanı

Tanıma ilk adım hastalığın detaylı ve dikkatli olarak öyküsünün alınmasıdır. Allerjik konjonktivitleri diğer konjonktivitlerden ayıran en önemli semptom gözlerde aşırı kaşıntı olmasıdır. Hastanın çevresindeki potansiyel allerjen ve tetikleyiciler araştırılır. Hastada ve ailesinde astım, egzema gibi atopik hastalıkların olması önemlidir.

Fizik incelemede özellikle konjonktiva, korne-

a, limbus ve göz kapakları incelenmelidir. Allerjik olayda sıklıkla tekrarlayan konjonktival ve palpebral ödem, üst tarsal konjonktivada hipertrofi görülür. Korneal tutulum MAR'da nadirdir. Pürülan akıntı, folliküler görünüm allerjik konjonktivit dışındaki tanıları düşündürmelidir.

Allerjik konjonktivitlerin subgruplarının ayırıcı tanısı da temelde klinik olarak yapılır. Öykü ve klinik bulgulara ilave olarak bazı durumlarda gözün dış yüzeyinden örnek alınarak, allerji lehine inflamatuvar yanıtın ve IgE bağımlı mekanizmaları destekleyen testlerin yapılması gerekli olabilmektedir. Klinik olarak kesin tanı konamıyorsa çeşitli testler yapılır. Konjonktival kazıntıda eozinofil, göz yaşında spesifik IgE, allerji deri testi, göze allerjen provokasyonu gibi çeşitli testler uygulanabilir.

Allerjik konjonktivitlerde %20-80 hastada konjonktival kazıntıda eozinofil gösterilebilir. Eozinofillerin konjonktivanın derininde olması nedeni ile her vakada eozinofiller gösterilemez. Radyoallergosorbrent test (RAST) ile göz yaşında IgE ölçülebilir. Deri testleri, yaygın olarak görülen ağaç, ot, çayır polenleri, ev tozu akarları ve hayvan tüyleri ile uygulanır. Serumdaki antijen spesifik IgE ölçümü için kullanılan in vitro testlere göre deri testleri daha ucuz, sensitif ve uygulaması kolaydır. Deri testlerinin uygulanmadığı durumlarda sıklıkla in vitro testler önerilir.

Akut dönemde göz yaşında yüksek triptaz seviyesinin gösterilmesi allerjik konjonktivit tanısında önemlidir. Oküler allerjen provokasyon testi daha çok deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Ancak ev tozu akarlarından D. pteronyssinus allerjisi olan hastalarda uygulandığında sensitivite ve spesifitesi yüksek (sırasıyla %90 ve %100), hızlı sonuç veren güvenli bir test olduğu ve klinikte daha yaygın olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir.<sup>16</sup>

MAK ve PAK'ler IgE bağımlı hipersensitivite reaksiyonları ile tam olarak açıklanabilir. Bu ikisi arasındaki fark etken allerjenlerle mevsimsel veya yıl boyu temasa bağlıdır. Konjonktival kaşıntı, kızarıklık, şişme ve akıntı gibi semptom ve bulgular kısıtlayıcı olmakla birlikte, allerjik

konjonktivitler genellikle sekel bırakmadan ve görme fonksiyonunu bozmadan düzelir. Bu nedenle hastalık iyi prognozlidir ve göz uzmanı tarafından tedavisi şart değildir. Ancak semptomlar bilinen allerjen temasları ile açıklanamıyorsa rutin allerji testleri ve ilave olarak biyomikroskop muayenesi, konjonktival allerjen provokasyonu, bazen de lokal eosinofilinin değerlendirilmesi gerekebilir.

### ***Ayırıcı Tanı***

Allerjik konjonktivitleri kuru göz sendromundan (keratokonjonktivitis sikka) ayırmak zor olabilir. Her iki durumda da konjonktival vazodilasyon, yanma hissi ve aralıklarla tekrarlamalar görülür. Kuru göz sendromunda gözde genellikle yabancı cisim hissi olurken, allerjik konjonktivitte nadirdir. Kuru göz sendromunda göz yaşı salgısının azalması allerjenlerin gözden atılmasını zorlaştırdığından allerjik konjonktivite yatkınlık artar. Kuru göz tanısında Schirmer testi ve "rose bengal" boyama gibi testlerle tanı doğrulanabilir.

Diğer karışabilen hastalık blefarittir. Blefarit, göz kapaklarının ve diğer oküler yapıların inflamatuvar bir hastalığıdır. Blefaritin en önemli nedeni meibomian bezinin disfonksiyonudur. Göz kapağı kenarında stafilokokal enfeksiyon veya sebore ile ilgili inflamasyon vardır. Kapak kenarında kabuklanma, kepeklenme, eritem, irritasyon hissi, köpüklü göz yaşı gibi bulgular ile tanı konur.

Enfektif konjonktivitler mevsimsel değildir ve şikayetler sabah kalkınca daha fazladır. Gözde seröz veya pürülan akıntı olabilir ve palpebra ile kirpikler birbirine yapışmıştır. Etken sıklıkla Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza, Moraxella, Chlamidia ve viruslardır.

Psöriazide, %10 vakada oküler tutulum vardır. Gözde uveit, kronik blefarit, kuru göz semptomları, simblefaron, trikiyazis ve konjonktival plaklara yol açabilir.

Gözdeki pemfigoid veya pemfigus, derideki büllöz pemfigoid ile benzer histopatolojik bulgular içerir. Tanı biyopside epitelyal bazal membranda kompleman ve/veya IgG ve IgA antikorlarının

depolanmasının gösterilmesi ile konur.

Allerjik konjonktivitlerde subgruplar arasında ayırıcı tanının yapılması önemlidir. Bu nedenle VKK, AKK, KK ve DPK'leri diğerlerinden ayıran özellikler aşağıdaki bölümlerde daha detaylı olarak incelenmiştir.

### Vernal Keratokonjonktivit

Bilateral, etyolojisi genellikle bilinmeyen ancak atopi ve çevresel faktörlerle ilişkili olarak ortaya çıkan, gözün dışını tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Vernal KK en çok çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Hastalar %60 vakada 11 ile 20 yaş arasındadır, 3 yaş altı ve 30 yaş üstünde çok nadir rastlanır.<sup>17</sup> Hastalar en çok gözde kaşıntı, sulanma, fotofobi ve mukoid akıntudan rahatsızlık duyar. Prognoz iyi olmasına rağmen, semptomlar yaşamı etkileyecek boyuttadır. Puberteye kadar erkeklerde kadınlardan 2-3 kat sık, daha sonra eşit sıklıkta görülür. Epizotlar 2-10 yıl aralarla tekrarlar ve pubertede genellikle kaybolur. Sıcak, kuru iklimlerde ve ilkbaharda vernal KK insidansı artar. Bu artış sıcak ve tropikal iklimdeki polen ve diğer allerjenlerin yoğunluğuna sekonder olabilir. Nadiren yıl boyu sürebilir.

VKK patogenezinde muhtemelen IgE ve IgE dışı diğer immün mekanizmalar olmak üzere birden fazla mekanizma rol oynar. IgE-bağımlı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu sonucu genel semptomlar ortaya çıkar. Çoğu hastada veya ailesinde atopi öyküsü vardır. Göz yaşında histamin seviyesinin yüksek olması, konjonktivada degranüle olmuş çok sayıda mast hücrelerinin bulunması ve kromolin sodyumla olayların önlenmesi tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun varlığını kanıtlar. VKK tanısı alan hastalarda histaminaz eksikliği veya disfonksiyonu olabileceği de gösterildiğinden histaminin etkileri uzar ve artar.<sup>18</sup> VKK atağını başlatan spesifik antijen nadiren gösterilebilirse de dikkatli olarak uygulanan prik ve intradermal testlerle hastanın duyarlı olduğu antijenin gösterilebilme şansı artar ve etken allerjenler arasında ev tozu akarları önde gelir. Konjonktivanın histopatolojik çalışmalarında papillalarda mast hücre ve eozinofillerle birlikte mononükleer hücreler, fibroblastlar ve kollajenden oluşmuş kümeler

görülmesi, olayda tip 1 ve tip 4 (geçmiş veya hücresel) hipersensitivite reaksiyonlarının birlikte yer aldığı işaretidir. VKK biyopsilerinde subepitelyal mast hücreleri MC<sub>T</sub> tipindedir ve bu da VKK patogenezinde T hücre etkisinin dominant olduğunu düşündürür. Mononükleer hücreler CD4+ T hücrelerinden, özellikle Th2 den zengindir.

Klinik bulgularından klasik olanı genelde üst tarsal konjonktivada görülen dev papillalardır. Kaşıntı çok belirgindir ve uzun sürer. Gözde irritasyon, fotofobi, aşırı sulanma ve mukus salınımı olur. Hastalık palpebrayı, limbusu veya her ikisini tutar. Üst palpebral konjonktivada poligonal, üstü düz, dev papillalar şeklindeki "kaldırım taşı" manzarası tipiktir ancak VKK için patognomonik değildir. Biyomikroskopta 1-8 mm çapında papillalar ve ortalarında damarlar görülür. Papillaların arasında yapışkan ipliksi sekresyon birikerek psödomembran görünümü verir. Vernal konjonktivitlerde konjonktivada folliküler görüntüye hiçbir zaman rastlanmaz. Bazı hastalarda korneaskleral limbusun özellikle üst yarısında jela-tinimsi "limbal nodüller" görülür. Bu nodüllerin üzerinde oluşabilen küçük beyaz noktalar eozinofillerden zengin inflamatuvar hücrelerden oluşur ve "Horner-Trantas noktaları" olarak isimlendirilir. Korneanın yaygın olarak tutulumu hastalığın ağırlığı ile orantılıdır. Palpebral ve mikstiplerde kornea tutulumu sıktır. Korneanın üst yarısında punktat gri opasiteler yüzeysel epitelyal keratit bulgusudur. Makro erozyonlar korneada plak tarzında "shield ülseri" oluşturur. Korneadaki bu plaklar nadiren kronikleşir ve vaskülerize olur. VKK sonucunda korneada astigmatizm, keratokonus, korneal dejenerasyon gibi değişiklikler görülebilir. Stromal keratit, ağır kornea skarlaşması veya pannus formasyonu gibi körlüğe neden olabilen değişiklikler ise nadirdir. Ayırıcı tanıda diğer allerjik konjonktivitler, kimyasal konjonktivitler ve trahom akla gelmelidir.

Patolojisi proliferatif, hiyalinize bağ doku artışı ile karakterizedir. Konjonktiva içinde goblet hücrelerde artma, hipertrofiye olmuş papillalar ve üzerlerinde hiperplastik epitelyum göze çarpar. Palpebrada 10 kat, bulbusta 30-40 kat olacak şekil-



de epitel proliferasyonu olur. Papilla apeksinde epitel incilir ve bu bölge nokta şeklinde boya alır. Papillanın ortasında damarlar ve damarların çevresinde artmış lenfosit, mast hücre, eozinofil ve plazma hücrelerinden oluşmuş ödematöz doku vardır. Histiyosit ve nötrofillerin aktif fagositozu gözlenebilir. Limbal bölgedeki konjonktival epitel ve altındaki bağ dokuda görülen hiperplazi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu jelatinöz nodül görünümüne neden olur. Limbal alan üzerinde yerleşen Horner-Trantas noktaları eozinofillerden zengindir. Korneal değişiklikler gözü kaşımaya ve mast hücre ile eozinofillerden salınan toksik kimyasal maddelere sekonderdir.

İmmünohistokimyasal analizlerde CD4+ T hücrelerin arttığı ve CD4/CD8 oranının tersine döndüğü ve Langerhans hücrelerinin arttığı bulunmuştur.<sup>19</sup>

Laboratuvar tetkiklere genellikle gerek kalmaz. Klasik VKK olgularında tanı klinik olarak kolaylıkla konur. Şüpheli durumlarda bazı laboratuvar testlerden yararlanılır. Allerji testleri atopik ve bazı refrakter olgularda uygulanmalıdır. Konjonktival sürüntülerde eozinofil ve eozinofil granüllerinin görülmesi allerjik olayın göstergesidir. Konjonktivada eozinofilik infiltrasyonun olması VKK için sabit bir histopatolojik bulgudur(20). Konjonktival biyopsinin elektron mikroskopik incelemesinde mast hücre, bazofil ve eozinofiller tanımlanabilir. VKK olgularında mast hücrelerinde aşırı degranülasyon olduğundan ışık mikroskopunda tanımlanamaz. Böyle şüpheli durumlarda elektron mikroskobu tercih edilerek mast hücre ve granüllerinin gösterilmesi önem kazanır. VKK'lerde total mast hücre sayısı ve MC<sub>T</sub> oranı artmıştır.

Göz yaşı incelendiğinde eozinofil, nötrofil ve lenfosit görülmesi, artmış histamin konsantrasyonunu, yüksek total IgE ve spesifik IgE bulunması allerji lehine kabul edilir. Triptaz yüksekse olaya mast hücresinin karıştığı kesin delildir. Göz yaşındaki laktoferrin ve lizozim iki önemli proteindir ve keratokonjonktivitis sicca'da miktarları azalır. VKK ve DPK hastalarında laktoferrin azalır ancak lizozim normal kalır.<sup>21</sup>

Tedavisi üç çeşittir; koruyucu önlemler alınması, medikal tedavi ve cerrahi tedavi. Koruyucu önlemler olarak, çevredeki allerjen ve iritan maddeler uzaklaştırılır. Özellikle refrakter vakalar mutlaka allerji uzmanı ile birlikte değerlendirilmelidir. Soğuk kompresler, gözün kapatılması geçici olarak yarar sağlar. Yumuşak kontakt lens kullanarak korneanın, tarsal konjonktival dokuların iritasyonundan korunması mümkündür. Ancak uygulama güçlüğü vardır ve steroidle birlikte kullanıldığında enfeksiyona eğilim artar. Medikal tedavi son 20 yılda çok gelişmiştir. Topikal vazokonstriktörler semptomların azalmasına yardımcı olabilir. Antihistaminikler uzun süre kullanılacaklarından topikal olanların içindeki prezervatiflere duyarlılık gelişebilir. Bu nedenle sistemik olanlar (terfenadin, astemizol, hidrokizin gibi) tercih edilebilir. Kortikosteroidler VKK tedavisinin, özellikle ağır vakalarda, en etkili ilaçlarıdır. Kısa süreli verilip azaltılarak ortalama bir haftada kesilmesi sıklıkla uygulanan bir tedavi protokolüdür. Steroidlerin, gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle uzun süreli idame tedavisi olarak uygulanması önerilmez. Mast hücresi stabilizerleri tedavideki esas ilaçlar olmuştur. Topikal kromolin sodiyum etkili ve güvenilir bir ilaçtır ve steroid gereksinimini azaltır. Atopik hastalarda allerjik olmayanlara göre daha etkilidir. Akut alevlenmelerde etkisi kısıtlı olduğundan önce steroidlerle inflamasyon kontrol altına alınmalı; sonra kromolinle koruyucu idame tedavisine geçilmelidir. Aynı gruptan lodoxamide %0.1, VKK tedavisinde konjonktival CD4+ ve CD23+ hücrelerde daha fazla azalma yapar ve klinik olarak kromolinden daha etkilidir.<sup>22,23</sup> Ketorolac, NSAID ilaçların ilkidir ve MAK tedavisi için FDA onayı almıştır. Topikal mukolitiklerden "acetyl cysteine" (Mukomyst) %10 solüsyonu mukoid akıntının atılmasında yararlıdır. Cyclosporin A, mitomycin-C, sistemik aspirin, indometacin ve tolmetin tedavide denenilen diğer ilaçlardır.<sup>24,25</sup> İmmünoterapinin genellikle yararı olmaz, ama ağır ve çok duyarlı kısıtlı sayıdaki hastada denenebilir. Cerrahi tedavide koter, elektrolizis, tarsektomi ve keratektominin yeri vardır. Tarsal konjonktivanın kriyoterapi ile düzeltilmesinden sonra rekürrens olabilir. Cerrahi

tedavi sonrası kalıcı skar kaçınılmazdır. Herşeyden önce hastalığın prognozunun genellikle iyi olduğu hatırlanmalı ve iyatrojenik hastalıktan kaçınılmalıdır. Geniş bir seri VKK hastasında %6 vakada korneal skarlaşma, %2 vakada steroide bağlı glokom geliştiği rapor edilmiştir.<sup>20</sup> Steroidlerin yan etkileri gözardı edilmemeli, hastaya bu konuda bilgi verilip karara katılması sağlanmalıdır.

### Atopik Keratokonjonktivit

Atopik dermatit ile ilgili olarak, hipersensitivite reaksiyonları ile oküler yüzeyde ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Atopik dermatit olanlarda %25-40 oranında AKK görülür ve ağır vakalarda körlükle sonuçlanabilir.<sup>26</sup> Hastaların çoğunluğunda ailede atopik dermatit öyküsü pozitifdir. Gözlerde bilateral ve simetrik olarak, genellikle 30-50 yaş arasında ve sıklıkla erkeklerde görülür. Semptomlar karakteristik değildir ve gözlerde persistan kaşıntı, sulanma, fotofobi ve mukoid akıntı şeklindedir.

Patogenezi komplekstir ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Mast hücre mediatörlerinin lokal olarak salınımı AKK semptomlarının başlamasına neden olur. Daha sonra konjonktivaya eozinofillerin gelerek mediatörlerinin salınmasıyla epitel harabiyeti ortaya çıkar. Gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ile ilgili olarak T lenfositler bölgede toplanır ve subepitelyal fibrozis gelişmesine katkısı olabilir. Serum IgE kadar belirgin olmasa da göz yaşında da IgE yükselebilir.

Histopatolojik olarak dört patolojik bulgu saptanır: (1) konjonktival goblet hücresinde artma, (2) epitelyal psödötübül oluşumu, (3) epitelde eozinofil ve mast hücre invazyonu, (4) substansiya propriada belirgin mononükleer, eozinofil ve mast hücre infiltrasyonu görülür.<sup>27</sup> Konjonktivada CD4+ T hücreler, aktive T hücreler, dendritik hücre ve makrofaj sayısı artar. Ayrıca konjonktival hücrelerde klas II antijen ekspresyonunun olması olayın sadece mast hücre kaynaklı olmayıp kompleks olduğuna işaret eder.

Klinik bulguları genellikle göz kapağının akut ve kronik atopik dermatiti ile birliktedir. Kapakta pigmentasyon artışı bazen de solukluk, kalınlaşma,

likenifikasyon, mukoid eksuda göze çarpar. Göz altında "Dennie-Morgan çizgisi" oluşur. Konjonktival tutulum en sık inferior fornix ve palpebral konjonktivadadır. Akut dönemde konjonktiva ve limbus hiperemiktir, superior ve inferior tarsal bölgelerde papiller hipertrofi olur. Dev papillaların çapı 1 mm üzerindedir ve üst tarsalde daha sıktır. Bazen perilimbal konjonktivada jelatinöz papiller reaksiyon ortaya çıkar. Korneal komplikasyonlar %75 hastada görülür.<sup>28</sup> Punktat epitelyal keratit ve intraepitelyal mikrokistler, periferik korneal pannus, neovaskülarizasyon, Shield keratiti sıklıkla gelişir. Keratokonus ve korneal astigmatizm, göz kuruluğu atopik hastalarda daha sık görülen diğer göz bulgularıdır. Herpes simplex virusu ve Staphylococcus aureus bu zeminde kolayca yerleşebilir ve tedavisi güçtür.

Tedavisi, koruyucu önlemler, medikal tedavi ve cerrahi tedavi olarak üç çeşittir. İrritanların uzaklaştırılması, topikal steroidli kremlerin (%0.5-1 hydrocortisone) düşük dozda uygulanması ödem ve inflamasyonun azalmasına yardımcı olur. Sistemik antihistaminikler veya vazokonstriktörlerle kombine edilmiş topikal antihistaminikler kaşıntı ve sulanmayı azaltır. Mast hücre stabilizerleri (lodoxamide, nedocromil, tromethamine, kromolin) 2/3 vakada yararlıdır. Kromolin sodyum %4 solüsyonu profilaksi ve idame tedavisi olarak etkilidir ve steroid ihtiyacını azaltır. Oküler lubrikantlar ve suni göz yaşı preparatları kısmen yatıştırıcı özelliktedir. Akut dönemde kısa süreli topikal steroid kullanımı sıklıkla gerekebilir. Uzun süreli steroid kullanımı yan etkiler nedeni ile önerilmez. "Medryson" (HMS) oftalmik solüsyonu göz içine çok az penetre olduğundan yan etkisi azdır ve tercih edilir. Bazen sistemik steroid kullanımı gerekebilir. Enfeksiyon yönünden sıkı takip şarttır. Bazı vakalarda topikal siklooksijenaz inhibitörleri (suprofen, flurbiprofen) denenebilir. Topikal cyclosporin, persistan VKK ve AKK hastalarında kullanıldığında kısmen yarar sağlayabilir.<sup>28</sup> Korneanın incelendiği durumlarda koruyucu olarak kontakt lens destek sağlayabilir. Korneal perforasyonlar keratoplasti ve kornea transplantasyonu ile düzeltilebilir. Tedavide esas amaç semptomların sınırlanmasıdır ve bu amaçla çeşitli

ilaçlar denenmelidir.

### **Kontakt Konjonktivit**

Kontakt dermatitin konjonktivada görülen şekli olan kontakt konjonktivit, çevresel allerjenlere duyarlanma veya irritasyonla ortaya çıkar. Neomisin, atropin, kloramfenikol, fenilefrin, epinefrin, penisilin, antazolin gibi çeşitli ilaçlara karşı sensitize olan T hücrelerle geç tip hücresel aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişir. Topikal anestetiklerle çok ağır reaksiyonlar olabilir. Asitler, bazik veya kimyasal maddeler (sabun, deterjan, göz boyaları, kozmetikler, lanolin, paraben) daha çok irritasyonla kontakt konjonktivite yol açarlar. Göz kapaklarında da aynı duyarlanma olaya katılabilir. Gözde kemozis, sulu akıntı, eritematöz blefarit saptanır. Allerjen ve iritan maddelerin uzaklaştırılması ile tedavi edilir.

### **Dev Papiller Konjonktivit**

Gözde bulunan kontakt lens, protez, sutur gibi yabancı maddelerle ortaya çıkan konjonktivitlerdir. Bazı yazarlar atopi ile DPK arasında ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>29</sup> Yumuşak lens kullananlarda %1-5, sert lens kullananlarda %1 sıklıkta DPK olduğu rapor edilmiştir.<sup>30</sup> Lensin kullanım süresi uzadıkça DPK görülme sıklığı artar ve sert lenslerde daha uzun sürede oluşur. Göz açıp kapanırken yabancı maddenin üst göz kapağını mekanik olarak travmatize etmesi ile inflamasyon ortaya çıkar. Travmayla demyelinize C liflerinin uyarılarak mast hücresi degranülasyonuna neden olabileceği de ortaya atılmıştır. Kontakt lensler üzerindeki depozitlerin travmaya neden olduğu görülmüştür. Antijenik depozitler olmadan da sadece mekanik travmayla olayın gelişebileceği bilinmektedir. Özellikle atopik olmayan kişilerde mast hücre degranülasyonu IgE dışında mekanizmalarla olmaktadır. Yumuşak lenslerdeki mukus, hücresel debris ve bakteri gibi depozitlerin temizlenmesi zordur. Lensin protein çözücü enzimlerle temizlenmesi lense toleransı artırır. Dev papiller konjonktivitli hastalarda göz yaşında laktoferrinin azalmış olması bakteri depolanmasını artırabilir ve enfeksiyonu (özellikle Staphylococci) kolaylaştırır.

Diğer allerjik konjonktivitlerde olduğu gibi

DPK'lerde konjonktival epitelde mast hücreleri bulunur. DPK olgularında %30 mast hücresi degranüle iken, VKK olgularında % 80 mast hücresi degranüle olmuştur.<sup>31</sup> Mast hücreleriyle birlikte göz yaşında yüksek IgE saptanması DPK patogenezinde tip 1 aşırı duyarlılığın yer aldığını gösterir. Epitelyuma göç eden mast hücreleri MC<sub>TC</sub> tipindedir. DPK ve VKK biyopsilerinde makrofaj sayısı ve CD4+ T lenfosit infiltrasyonu belirgin olarak artmıştır. Bu T hücreler memory T helper (CD45Ro+) karakterindedir. Bu bulgular GPC reaksiyonlarında kontakt lens depozitlerine karşı oluşabilecek gecikmiş tipte hipersensitiviteyi desteklemektedir. VKK konjonktivasında makroskobik olarak görülebilen ve eozinofilik depolanmalara bağlı gelişen Horner-Trantas noktaları, DPK vakalarında nadirdir. Ancak mikroskobik düzeyde konjonktivada bol miktarda eozinofillerin, nötrofillerin toplandığı görülür. DPK mekanizmasında tip 1 ve tip 4 hipersensitivite reaksiyonları birlikte yer alır.<sup>32</sup> Hücresel infiltrat VKK benzeridir. Farklı yönü DPK biyopsilerinde nötrofillerin daha fazla, CD4+ T hücrelerin ise daha az olmasıdır. Eozinofillerin daha az olması DPK olgularında korneal tutulumun daha az olmasını açıklayabilir. Adhezyon moleküllerinden ICAM-1 ve E-selektin, DPK dokusunda yüksek oranda eksprese olur, ancak VCAM-1 ekspresyonu kısmidir. Bu bulgular da toplanan hücrelerin çeşidi ile de uyumludur.

Klinik olarak aşırı kaşıntı, ipliksi mukoid akıntı, kontakt lensi tolere etmede zorluk olur. Üst tarsal konjonktivada papillalar görülmesi tipiktir. Bu papillalar 1 mm çaptan büyük dev papillalar şeklinde olabildiği gibi 0.3-1 mm arası çapta makropapillalar şeklinde de olabilir. Konjonktivada hiperemi, ödem, hücre infiltrasyonu, papillanın üzerinde epitel erozyonu, bazen pitozis olur. Limbus ve kornea muayeneleri normaldir. Ayırıcı tanıda AKK, VKK ve bakteriyel konjonktivitler akla gelmelidir.

Tedavisinde, yabancı madde üzerindeki depozitlerin temizlenmesi, yabancı maddeyle temasın azaltılması, kontakt lensin tam olarak göze uyması, bazı vakalarda lensin tipinin değiştirilmesi ve ilaç tedavisi yararlıdır. Lensin düzenli olarak sıkça temizlenmesi, protein çözücü enzimlerin kullanıl-

ması, daha sonra durulanması, dezenfekte edilmesi, lenslerin sık değiştirilmesi, kullanım süresinin azaltılması gibi önlemlerle lense tolerans arttırılabilir. Bazen lensin tamamen bırakılması gerekebilir. Yumuşak lensten sert lense geçilmesi depozitleri azaltacağı gibi lens yüzeyini küçülterek de olumlu etki yapar. Oküler protezler de günlük temizlenmelidir. Cam protezler diğerlerine göre daha az semptomu yol açacağından protezin maddesi cama değiştirilebilir. Topikal kromolin hafif ve orta vakalarda etkilidir. Nedokromil ve lodoxamide diğer potent mast hücresi stabilize edici ilaçlardır. Bu gruptan N-acetyl aspartyl deneme aşamasındadır. Suprofen gibi NSAIDs ilaçların kısmen de olsa etkisi olabilir. Topikal steroidler etkili olmakla birlikte DPK hastalarında komplikasyonları nedeniyle kontrendikedir. Ancak protezli hastalarda steroid kullanmanın sakıncası yoktur. Prognozu genelde iyidir ve papillaların düzleşmesiyle semptomlar sekel kalmadan kaybolur. Çok nadiren hastalık kronikleşebilir. Tekrar lens kullanımı gerekli önlemler alındığında genellikle mümkündür.

### Allerjik Konjonktivitlerin Genel Tedavi Prensipleri

Diğer allerjik hastalıklarda olduğu gibi tedavi üç basamaklı olarak uygulanabilmektedir; çevre kontrolü, farmakolojik tedavi ve immünoterapi. Bazı ağır VKK ve AKK vakalarında cerrahi tedavi gerekebilir. Tedavinin birinci basamağı hastanın çevresinden etken allerjenin uzaklaştırılmasıdır. Allerjenin hastanın çevresinden uzaklaştırılması her zaman mümkün olmayabilir. Ev içindeki allerjenlerin uzaklaştırılması, ev dışındakilerden daha kolaydır. Ev tozu akarlarının uzaklaştırılması için çeşitli yöntemler ve maddeler (benzilbenzoat, %3 tannik asit) geliştirilmiştir. Küfleri yok etmek için fungusidlerle temizlik yapılması, ev içi nemin azaltılması önerilir. Evcil hayvan allerjisinde bunların ev içinden uzaklaştırılması; uzaklaştırılmıyorsa en azından yatak odasından uzaklaştırılması ve sık yıkanması yararlı olabilir.

Hafif semptomlu hastalarda soğuk kompresler, steril salinle irrigasyon kaşıntıyı azaltabilir. Daha ağır vakalarda ilaç başlanması gerekir.

Farmakoterapi hastalığın tipine ve semptomların ağırlığına göre planlanır.

**Antihistaminik** ilaçlar sistemik veya topikal olarak uygulanır. Gözde esas olarak konjonktiva ve kapaklardaki histamin reseptörlerinin blokajını sağlayarak etki ederler. Sistemik ilaçların etkisi bazı hastalarda kısıtlıdır. Topikal antihistaminikler genellikle vazokonstriktörlerle kombine edilir. Naphazoline-pheniramine maleat ve naphazoline hydrochloride-antazoline phosphate (Vasocon-A) kombinasyonları sık kullanılmaktadır. Levocabastine (Levsin) potent ve spesifik bir H1 antihistaminiktir. Hızlı etkir ve etkisi uzun sürer. En az kromolin sodyum kadar etkilidir. Topikal levocabastine, oral terfenadinden daha etkili bulunmuştur.<sup>33</sup> Emedastin diğer bir topikal antihistaminiktir ve MAK tedavisinde levocabastinden daha etkili olabilir.<sup>34</sup> Bazı vakalarda H1 ve H2 antihistaminiklerin birlikte verilmesi tercih edilebilir.

**Mast hücresi stabilize edici ilaçlar** mast hücre mediatörlerini azaltarak veya elimine ederek etki eden bir grup ilaçtır. Ancak bunların kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Bu ilaçlardan kromolin grubu ilaçların ilki “disodium cromoglycate” (cromolyn sodium) pekçok allerjik hastalıkta etkilidir. Nötrofil, eozinofil ve monositleri de stabilize eder. Ancak bu etkisi mast hücresi üzerindeki etkisine sekonder olabilir. Kromolin ayrıca sinir uçlarından substance P ve diğer nöropeptidlerin salınımını önler. Allerjen provokasyonundan sonra kromolin verildiğinde akut konjonktival cevap üzerinde etkisizdir. Kromolin oral alındığında çok az absorbe olur. %2-%4 kromolin, salin içinde (Opticrom) göze uygulanır. Gözde yanma batma gibi yan etkiler ilaç içindeki preservativeflere bağlanır.

Nedocromil sodium (Tilade) da mast hücrelerinden mediatör salınımını önler, ancak kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Eozinofil, nötrofil, makrofaj, monosit ve trombositlerin aktivasyonunu ve mediatör salınımını bloke ettiği bilinmektedir. Nedocromil sodium %2 solüsyonu günde 2 kez kullanıldığında allerjik konjonktivitlerin tedavisinde kromolin kadar etkilidir.

Lodoxamid (Alomide), diğer bir mast hücre stabilizandır. Kromolin sodyumdan daha etkilidir ve VKK, AKK ve DPK tedavisi için önerilir. "Olopatadin hydrochloride" (Patanol) antihistaminik ve mast hücre stabilizan etkili antiallerjik ilaçlar grubundan yeni bir ilaçtır. En az nedokromil ve topikal ketotifen kadar etkilidir.<sup>35,36</sup>

**Kortikosteroidlerin** allerjik hastalıkları suprese edici çeşitli etkileri vardır. Hücre içinde steroid bağlayan molekülle birlikte nükleusa gider ve inflamasyonla ilgili proteinlerin transkripsiyonunu etkilerler. Ayrıca fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimi inhibisyonu ile hücrede uyarı sonrasında mediatör sentezini önlerler. Topikal steroidler mukozadaki mast hücresi sayısını azaltır. Steroidler esas olarak geç faz allerjik reaksiyonu engeller; erken faz reaksiyona etkisi azdır. Topikal steroidler, allerjik konjonktivit tedavisinde çok etkilidir. Ancak çok ağır vakalar dışında kullanılıncaya kadar yan etkileri yararından fazladır. Vernal KK ve Atopik KK dışındaki diğer dört konjonktivitte topikal steroid kullanımı çok nadirdir. Steroid verilmesi gereken durumlarda potansiyel ağır yan etkileri nedeni ile oftalmolojist eşliğinde tedavi planlanmalıdır.

Steroidlerin yan etkileri göz içi basınç artışı, katarakt, yara iyileşmesinde gecikme, herpes simpleks keratit, sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardır. Diğer tedavilerin etkili olmadığı ağır vakalarda topikal steroidler kullanılmalıdır. Genellikle en az potent steroidün kısa süre verilmesi tercih edilir. Ama bazı durumlarda potent bir steroidün (dexamethason veya %1 prednisolone acetate) çok kısa süre kullanılması daha etkili olabilir. Prednisolone %0.12 , günde 2-3 doz uygulandığında çok az komplikasyon görüldüğünden tercih edilebilir. Florometolon veya medrizon (HMS) az absorbe olan, topikal aktif steroidlerdir ve günde 4 kere 1-2 damla kullanıldığında gözün yüzeysel tabakalarının tedavisinde etkilidir. Dexamethazon ve metilprednizolon gibi daha fazla absorbe olan steroidlerin göz içi basıncını artırıcı yan etkileri daha fazladır. Genel olarak allerjik konjonktivitlerin tedavisinde sistemik kortikosteroidlerden kaçınılmalıdır. Oral deflazocort, prednisolone türevidir ve kalsiyum ve glukoz metabolizması üzerindeki yan etkileri diğer steroidlerden

daha azdır. Konjonktival epiteldeki CD54 ekspresyonunu ve geç faz reaksiyonu önemli ölçüde azaltır.

**Steroid dışındaki antiinflamatuvar ilaçlar (NSAIDs)**, aspirin, indomethacin, ibuprofen gibi farklı kimyasal yapıda ilaçlar içeren geniş bir gruptur. Antipiretik ve analjezik özellikleri de vardır. Bu grup ilaçlar, araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi yoluyla prostaglandin, prostasiklin ve tromboxanların sentezini önler. Antiinflamatuvar etkileri nedeniyle steroidlere alternatif olarak kullanılabilirler. Ancak psödoallerjik reaksiyonlara yol açabilmeleri kullanımlarını sınırlar. Aspirin veya diğer NSAIDs ile astma atağı, ürtiker ve rinokonjonktivit gelişebilir. Çok ağır VKK vakalarının aspirinle kontrol altına alındığını bildiren raporlar vardır.<sup>37</sup> Ketorolac tromethamine %0.5 (Acular), NSAIDs grubundan topikal bir siklooksijenaz inhibitörüdür ve günde 4 doz uygulanır. Aynı zamanda mast hücre degranülasyonunu azalttığı da gösterilmiştir.<sup>38</sup> Akut allerjik konjonktivitte semptomları azaltır. Aspirin duyarlılığı olan hastalarda güvenirliliği kanıtlanmamıştır. Flurbiprofen %0.03 oftalmik solüsyonu (Ocufen) da aynı gruptan topikal etkili bir ilaçtır. Suprofen %1 (Profenal), topikal olarak DPK tedavisinde kullanılabilir.

**Cyclosporin A**, aktive T lenfositleri inhibe eden immünosupresif bir ilaçtır. Refrakter VKK olgularında %2 solüsyonu denenebilir.

**Lipoksijenaz inhibitörleri** oküler allerji tedavisinde denenmektedir. REV 5901, MK-571, MK-886 gibi lipoksijenaz yolu inhibitörlerinin gelecekte allerjik konjonktivit tedavisinde kullanılabileceği umut edilmektedir.<sup>39</sup>

İmmünoterapi, ağır allerjik rinokonjonktivitlerde, çevre ve farmakoterapiye yanıt yoksa denemelidir. Son 25 yılda yapılan kontrollü çalışmalarla allerjik hastalıkların tedavisinde immünoterapinin etkili olduğu görülmüş ancak immün yanıtı hangi mekanizmalarla değiştirdiği kesin olarak aydınlatılamamıştır. Spesifik IgG ve IgG4 antikorlarının yükselmesi "blokan antikor" etkisiyle, allerjenlerin mast hücre üzerindeki IgE antikorlarına bağlanmasını engelleyebilir. Ancak spesifik IgG yükselmeden önce

allerjik duyarlılık azalmaktadır. IgE sentezinin inhibisyonu diğer bir etki mekanizmasıdır. İmmünoterapi sırasında serum IgE önce artar sonra azalır. Ancak klinik düzelme spesifik IgE azalması olmadan önce ortaya çıkar. Bu nedenle dikkatler immünoterapinin T lenfositler ve antijen prezente eden hücreler üzerindeki etkisine çevrilmiştir. İmmünoterapiyle spesifik CD8+ T lenfositler artar, ilaveten CD4+ T lenfositlerde Th2'den Th1 hücreye kayma olur. İmmünoterapinin diğer bir etkisi T hücre, monosit ve trombositlerden salınan histamin-salgılatan faktörlerin sentezini azaltmasıdır.

Deneysel aşamadaki tedavilerden birisi immünotimülör DNA sekanslarının (ISS veya CpG motiflerinin) sistemik veya mukozal uygulanmasıdır. Deneklerde yapılan çalışmalarda, MAK'lerde bu tedaviyle Th1 sitokinlerin (IL-12 gibi) arttığı; erken ve geç hipersensitivite reaksiyonlarının önlendiği gösterilmiştir.<sup>40</sup> Benzer şekilde, deneklerde topikal immünoterapi ile kolera toxinB ve antijen birlikte verildiğinde, immünosupresif etki yaptığı, allerjik konjonktivitin klinik ve histolojik bulgularının baskılandığı bildirilmiştir.<sup>41</sup> Gelecekte NO-sentaz (NOS) inhibitörlerinin allerjik konjonktivite tedavisinde kullanılabileceğini gösteren bulgular elde edilmektedir.<sup>42</sup>

#### KAYNAKLAR

- Bielory L. Allergic and Immunologic Disorders of the Eye. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, editors. Allergy Principles and Practice. 5<sup>th</sup> edition. St. Louis: Mosby; 1998. p.1148-61.
- Buckley RJ. Clinical Presentation of Allergic Eye Disease. World Allergy Forum: Ocular Allergy. 20<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; 9-13 May 2001; Berlin, Germany,15-60.
- Dart JKG, Buckley RJ, Monnickenda M, Prasad J. Perennial allergic conjunctivitis: definition, clinical characteristics, and prevalence. Trans Ophthalmol Soc UK 1986;105:513-20.
- Buckley RJ. Vernal Keratoconjunctivitis. Int Ophthalmol Clinics 1998;28(4): 303-8.
- Meltzer EO. Evaluating rhinitis: clinical rhinomanometric, and cytologic assessment. J Allergy Clin Immunol 1998;82:900-8.
- Nishimura A, Campbell-Meltzer RS, Chute K, Orrell J, Ono SJ. Genetics of allergic disease: evidence for organ-specific susceptibility genes. Int Arch Allergy Immunol 2001;124(1-3):197-200.
- Liu G, Keane-Myers A, Miyazaki D, Tai A, Ono SJ. Molecular and Cellular Aspects of Allergic Conjunctivitis. In Streilein JW, editor. Immune Response and Eye, Chem Immunol, Basel: Karger; 1999. p.39-58.
- Reiss J, Abelson MB, George MA, Wedner HJ. Allergic Conjunctivitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. Ocular Infection and Immunity. St. Louis: Mosby; 1996. p.345-58.
- Irani AMA, Butrus SI, Tabbora KF, Schwartz LB. Human conjunktival mast cells: distribution of MCt and MCtc in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 1990;86:34-40.
- Metz DP, Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman SL. T cell cytokines in chronic allergic eye disease. J Allergy Clin Immunol 1997;100:817-24.
- Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, Ohno S. Tear levels of interferon-gamma, interleukin (IL)-2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. Clin Exp Allergy 2000;30(1):103-9.
- Abelson MB, Schaeffer K. Conjunctivitis of allergic origin:immunologic mechanisms and current approaches to therapy. Surv Ophthalmol 1993 ;38(supp): 115-32.
- Wiston JH, Abelson MB. Leukotriene C4 in rabbit and human eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985;26(supp):191.
- Calder VL, Jolly G, Hingorani M, et al. Cytokine production and mRNA expression by conjunktival T cell lines in chronic allergic eye disease. Clin Exp Allergy 1999;29:1214-22.
- Maggi E, Biswas P, Del Prete G, et al. Accumulation of Th2-like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis. J Immunol 1991;146:1169-74.
- Bertel F, Mortemousque B, Sicard H, Andre C. Conjunktival provocation test. Ophthalmol 2001;24(6):581-9.
- Smolin G, O'Connor GR. Atopic diseases affecting the eye. In: Smolin G, O'Connor GR;eds. Ocular immunology. Philadelphia: Lea and Febiger; 1981:135-92.
- Leonardi A. Role of histamine in allergic conjunctivitis. Acta Ophthalmol Scand 2000; 78(supp):18-21.
- Bhan AK, Fujikawa LS, Foster CS. T-cell subsets and Langerhans cells in normal and diseased conjunctiva. Surv Ophthalmol 1982;94:205-12.
- Bonini S, Bonini S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. Ophthalmology 2000;107(6):1157-63.
- Rapacz P, Tedesco J, Donshik PC, Ballow M. Tear lysozyme and lactoferrin levels in giant papillary conjunctivitis and vernal conjunctivitis. CLAO J 1988;14: 207-9.
- Caldwell DR, Verin P, Hartwich-young R et al. Efficacy and safety of lodoxamide 0.1% vs cromolyn sodium4% in patients with vernal keratoconjunctivitis. Surv Ophthalmol 1992;113:632-37.
- Avunduk AM, Avunduk MC, Kapıcıoğlu Z, Akyol N, Tavlı L. Mechanisms and comparison of anti-allergic efficacy of topical lodoxamide and cromolyn sodium

- treatment in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2000;107(7):1333-7.
24. Brody JM, Foster CS. Vernal Conjunctivitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular Infection and Immunity*. St. Louis: Mosby; 1996. p.367-75.
25. Akpek EK, Hasiripi H, Christen WG, Kalaycı D. A randomised trial of low-dose, topical mitomycin-C in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2000;107(2):263-9.
26. Calder VL, Jolly G, Hingorani M, et al. Cytokine production and mRNA expression by conjunctival T cell lines in chronic allergic eye disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1214-22.
27. Leisegang TJ. Atopic Keratoconjunctivitis. Allergic Conjunctivitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular Infection and Immunity*. St. Louis: Mosby; 1996. p.376-90.
28. Foster CS, Calonge M. Atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1990;97:992-1000.
29. Begley CG, Riggle A, Tuel JA. Association of giant papillary conjunctivitis with seasonal allergies. *Optom Vis Sci* 1990;67:192-5.
30. Buckley RJ. Pathology and treatment of giant papillary conjunctivitis. II. The British perspective. *Clin Ther* 1987;9:451-7.
31. Henriquez AS, Kenyon KR, Allansmith MR. Mast cell ultrastructure: comparison in contact-lens associated giant papillary conjunctivitis and vernal conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1266-72.
32. Buckley RJ, Bacon AS. Giant Papillary Conjunctivitis. Allergic Conjunctivitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, editors. *Ocular Infection and Immunity*. St. Louis: Mosby; 1996. p.359-66.
33. Bahmer FA, Ruprecht KW. Safety and efficacy of topical levocabastine compared with oral terfenadine. *Ann Allergy* 1994;72:429-34.
34. Secchi A, Leonardi A, Discepolo M. An efficacy and tolerance comparison of emedastine difumarate 0.05% and levocabastine hydrochloride 0.05%: reducing chemosis and eyelid swelling in subjects with seasonal allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(supp230):48-51.
35. Alexander M, Allegro S, Hicks A. Efficacy and acceptability of nedocromil sodium 2% and olpatadine hydrochloride 0.1% in perennial allergic conjunctivitis. *Adv Ther* 2000;17(3):140-7.
36. Aguilar A. Management with 0.1% olopatadine hydrochloride versus 0.05% ketotifen fumarate. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(supp230):52-5.
37. Abelson MB, Butrus SI, Weston JH. Aspirin therapy in vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1983;95:502-5.
38. Leonardi A, Busato F, Fregona I, Plebani M, Secchi AG. Anti-inflammatory and antiallergic effects of ketorolac tromethamine in the conjunctival provocation model. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1128-32.
39. Ford-Hutchinson AW. Regulation of the production and action of leukotrienes by MK-571 and MK-886. *Adv Prostaglandin Tromboxane Leukot Res* 1991; 21A:9-16.
40. Magone MT, Chan CC, Beck L, Whitcup SM, Raz E. Systemic or mucosal administration of immunostimulatory DNA inhibits early and late phases of murine allergic conjunctivitis. *Eur J Immunol* 2000;30(7):1841-50.
41. Saito K, Shoji J, Inada N, Iwasaki Y, Sawa M. Immunosuppressive effect of cholera toxin on allergic conjunctivitis model in the guinea pig. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44(2):189-90.
42. Ko SM, Kim MK, Kim JC. The role of nitric oxide in experimental allergic conjunctivitis. *Cornea* 2000; 19(1):84-91.