

Allerji ve Kuru Göz

Prof.Dr. Ayşe BURCU*, Op.Dr. Burcu NURÖZLER TABAKCI**

Özet

Allerjik konjonktivit ve kuru göz sendromu oküler yüzeyin en sık görülen iki enflamatuvar hastalığıdır. Bu hastalıklar aynı anda veya birbirinden bağımsız olarak bulunabilir ve biri diğerini şiddetlendirebilir. Oküler allerji ve kuru göz sendromunun farklı patojenik mekanizmaları olmasına rağmen, bulgu ve semptomlarının çok benzer olması nedeniyle ayırıcı tanılarını güçtür. Her hasta bireysel olarak subjektif semptomları, klinik bulguları ve sistemik hastalık birlikteliğine göre tedavi edilmelidir. Tedavinin birinci basamağı allerjenlerden kaçınmak ve önleyici tedbirlerdir. Allerjenleri ve enflamatuvar mediyatörleri oküler yüzeyden uzaklaştırmada koruyucu içermeyen gözyaşı damlaları yardımcı olur. Allerjik konjonktivit tedavisinde; antihistaminikler, mast hücre stabilizörleri, yeni jenerasyon çift etkili antihistaminik ve mast hücre stabilizörleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve immünomodülatörleri içeren farklı farmakolojik göz damlaları kullanılır. Topikal kortikosteroidler oküler allerji bulgu ve semptomlarını rahatlatmada oldukça etkilidir. Uzun süreli kullanımda glaukom, katarakt ve mikrobiyal enfeksiyon duyarlılığında artma sonucu görme kaybına neden oldukları için, şiddetli allerjik konjonktivitte kısa süreli ve dikkatli takiple kullanılmalıdır. Siklosporin gibi topikal kalsinörin inhibitörleri, şiddetli ve dirençli form allerjik konjonktivitte hastalarda daha iyi semptom kontrolüyle kortikosteroidlerin dozunun azaltulmasına olanak sağlarlar. Topikal cyclosporine-A % 0.05 US FDA tarafından kuru göz tedavisi için onaylanmıştır. Allerjik konjonktivitte pediatrik ve erişkin popülasyonda off-label siklosporin-A kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Allerjik konjonktivit, Kuru göz sendromu, Antiallerjik ajanlar, Antiinflamatuvar ajanlar, Siklosporin-A

Allergy and Dry Eye

Abstract

Allergic conjunctivitis and dry eye syndrome are the most common inflammatory disorders of the ocular surface. These diseases can occur simultaneously or independently of each other, and one can exacerbate the other. Although ocular allergy and dry eye syndrome have different pathogenic mechanisms, differential diagnosis is difficult because the signs and symptoms are very similar. Each patient must be treated individually based on subjective complaints and clinical signs along with systemic diseases. The first step in management is avoidance of allergen and preventive measures. Preservative-free artificial tear drops help to remove allergens and inflammatory mediators from ocular surface. Different pharmacologic eye drops have been used in the management of allergic conjunctivitis, including antihistamines, mast cell stabilizers, new generation of dual-acting antihistamines and mast cell stabilizers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and immunomodulators. Topical corticosteroids are highly effective in relieving ocular allergic signs and symptoms. They should be used for the more severe forms of allergic conjunctivitis with short-term and careful monitoring, because its prolonged use can result in glaucoma, cataract, and increased susceptibility to microbial infection, leading to associated visual morbidity. For patients with severe and refractory forms of allergic conjunctivitis, topical calcineurin inhibitors such as cyclosporine allow to reduce the dose of topical steroids with providing better symptom control. Topical cyclosporin-A 0.05% was approved by the US FDA for the treatment of chronic dry eyes. Successful results regarding off-label use of cyclosporin-A has been reported in pediatric and adult population with allergic conjunctivitis.

Keywords: Conjunctivitis, Allergic, Dry eye syndromes, Anti-allergic agent, Anti-inflammatory agents, Cyclosporine-A

* Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars.** Ağrı Devlet Hastanesi, Ağrı
Yazışma Adresi: Ayşe Burcu, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars.
e-posta: anurozler@yahoo.com.tr

Giriş

Allerji ve kuru göz insanların yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen, oftalmoloji pratiğinde sık karşıla-

şılan tablolardır. Genel popülasyonun herhangi bir dönemde yaklaşık %40'ında allerjik konjonktivit belirtileri ve yaklaşık %5-35'inde kuru göz belirtileri bildirilmiştir.¹⁻³ 1993'den 2008 yılına kadar yapılan bir

analiz çalışmasında allerjik tablolar için yazılan reçetelerde %20'lik artış görülmektedir.⁴ Gelişmiş ülkelerde allerji prevalansındaki artış; endüstrileşme, kentleşme, hava kirliliği, iklim değişiklikleri, hijyen hipotezi-ne bağlanabilir. Hijyen hipotezinde, çocukluk çağlarındaki düşük enfeksiyon maruziyeti nedeniyle, Th1 tipi immün cevabın tetiklenmesinin eksikliği sonucunda Th2 tipi immün cevap hakimiyeti görülür. İlâveten kuru gözün yaygınlaşması da, konjonktival keseden allerjenlerin uzaklaştırılması için yeterli gözyaşı bulunmadığından allerjik konjonktivit artışına neden olmaktadır.⁵

Kuru göz; gözyaşı film tabakası, lakrimal bez, kornea, konjonktiva, meibomian bezler, kapaklar, sensoryal ve motor sinirlerden oluşan oküler yüzey morfo-fonksiyonel ünitesinin çok nedenli bir hastalığıdır. Gözyaşı film ozmolaritesi ve enflamasyonda artış, oküler yüzeyde hasar oluşturur.⁶ Kuru göz birçok oküler hastalıkla birliktelik gösterir. Bazen kuru göz semptomlarını taklit eden blefarit, viral veya allerjik konjonktivitlerle kuru göz ayırıcı tanısını yapmak zordur. Gerçek kuru göz; gözyaşı üretimindeki anomaliler, evaporasyon bozuklukları veya aköz, lipid, müsin tabakası gibi gözyaşı film tabakalarının birindeki defektten kaynaklanmaktadır. Kuru göz intrensek gözyaşı patolojilerinin sonucu primer olarak gelişebileceği gibi, oküler enflamatuvar hastalıklar ve sistemik hastalıklara ikincil olarak da gelişebilir. Oküler allerji ile birlikteliği iyi bilinen bir tablodur.^{2,7,8}

Kuru göz ve allerjik konjonktivit arasındaki ilişki tam olarak açık değildir. Kuru göz ve oküler allerji etyopatogenezi farklı iki ayrı klinik tablo olmasına rağmen, literatürde allerjik konjonktivit ve gözyaşı film disfonksiyonu birlikteliğini gösteren pek çok örnek vardır.^{1,2,5,8,9} İyi çalışan gözyaşı tabakası allerjenler için bariyer oluşturur, allerjenleri seyreltir ve oküler yüzeyden uzaklaştırır.⁵ Gözyaşı visköz ve yapışkan olduğu zaman allerjenlerin oküler yüzeyden uzaklaştırılması zordur, oküler yüzeyde biriken allerjenler kolaylıkla semptom oluşturmak için eşik değere ulaşırlar.⁹ Enflamasyon, kuru göz için önemli bir özelliktir, aynı zamanda kronik oküler allerjinin de önemli bir komponentidir.² Kuru göz hastalığında gözyaşı film yetmezliği ve oküler enflamasyon, gözyaşı film bariyerinin yı-

kılmasına, allerjenlerin geçişini kolaylaştırarak daha fazla mast hücre ile bağlanmasına ve duyarlı kişilerde allerjik oküler bulguların artmasına neden olur.^{2,9} İlâveten kuru gözde allerjik reaksiyonlarda açığa çıkan enflamatuvar medyatörlerin oküler yüzeyde konsantrasyonu ve kalış süresi artar. Gözyaşı film disfonksiyonunun oküler allerjinin muhtemel bir komplikasyonu olduğu da düşünülebilir.^{7,8,10} Kronik form oküler allerjilerde gözyaşı kırılma zamanında azalma, gözyaşı müsin tabakasında azalma, konjonktival goblet hücre dansitesinde azalma bildirilmiştir. Gözyaşı kırılma zamanında azalma, goblet hücre dansitesindeki azalma ile ilişkilidir.¹ İlâveten allerji için kullanılan medikasyonlar da kuru gözün şiddetlenmesine neden olabilir.^{1,8}

Kırsal alanda yapılan bir çalışmada kuru göz insidansı %13,3 olarak bulunmuş; yaş, allerji, diyabet, antihistaminik ve diüretik kullanımı hikayesi ile insidansın arttığı bildirilmiştir.¹¹ Atopi kuru göz sendromunda önemli bir risk faktörüdür, yüksek muskarinik reseptör bağlamasından dolayı antikolinerjik özellikli antihistaminiklerin kullanımı ile alakalıdır.¹²

Oküler allerji sıklıkla rinokonjonktivit, rinosinüzit, astım, ürtiker ve/veya atopik dermatit gibi klinik tablolardan biri ile birlikte bulunabilir. Oküler bulgularla birlikte görülen en sık tablolardan birisi allerjik rinittir (%50-75).⁵ Diğer taraftan sistemik allerjik enflamasyonlu hastalarda oküler semptomlar da izlenebilir.

Allerjik konjonktivitlerin klinik sınıflandırımı

-Mevsimsel allerjik konjonktivit (MAK): En sık görülen oküler allerji tipi, havayla taşınan allerjenlere karşı duyarlılıktan kaynaklanır. İlkbahar ve sonbaharda polenlerle birlikte şikayetler artar. Akut başlangıçlı, kaşınma, sulanma, yanma şikayetleri ile birlikte bilateral konjonktival kemozis ve enjeksiyon, kapaklarda ödem görülür. Kornea tutulumu nadirdir, ılımlı punktat epitelial keratit gelişebilir.^{5,13}

Perennial allerjik konjonktivit (PAK): Toz akarları, hayvan tüyü ve deri döküntüleri, küf ve hava kirliliği gibi tüm yıl boyunca varolan allerjenlere karşı gelişen kronik, MAK'a göre ılımlı formdur. Konjonktival kemozis, enjeksiyon ve palpebral konjonktivada ince papiller reaksiyon görülür. Kuru gözle birlikteliği şikayetlerin artmasına ve kornea tutulumuna neden olur.^{5,13}

-Vernal keratokonjonktivit (VKK): Allerjik oküler hastalıkların yaklaşık %0,5'ini oluşturur, sıcak iklimlerde yaşayan genç popülasyonu etkiler ve sıklıkla diğer allerjik hastalıklarla birliktelik gösterir. Bazen puberteden sonra sakinleşir ve bulgular ortadan kalkabilir. Bilateral yoğun kaşıntı, fotofobi, ipliksi sekresyon görülür. Palpebral, limbal ve mikst konjonktival formları vardır. Üst kapakta tarsal papillalar (>1 mm), limbusta jelatinöz eozinofilik kabarıklıklar (Trantas noktaları), kapak ödemi, konjonktival enjeksiyon, yaklaşık %5 olguda kornea tutulumu ve görme azalması vardır. Korneada superfisiyal punktata keratopati, makro erozyonlar, shield ülserler, yüzeyel pannus formasyonu, tedavi edilmeyen olgularda skarlar ve kalıcı görme kaybı gelişir.^{13,14}

-Atopik keratokonjonktivit (AKK): Atopik dermatit hikayesi olan 20-50 yaş erişkinleri etkiler. Coğrafik dağılım göstermeyen, kronik ve görmeyi önemli derecede tehdit eden bir tablodur. Hastaların şikayetleri kışın daha belirgindir. Konjonktivitle birlikte göz kapağı ve kornea enflamasyonu da mevcuttur. Göz kapağı, periorbital bölge ve konjonktivada belirgin kaşıntı, alt tars konjonktivasında papiller reaksiyon (<1mm), kemozis, mukoid akıntı, sulanma, yanma ve fotofobi vardır. Kapaklar ekzamatöz görünümündedir. Madarozis ve kronik enflamasyona bağlı olarak alt kapakta semblefaron olabilir. Kornea tutulumu siktir. Punktata epitelyal keratit, ülserasyonlar ve pannus formasyonu gelişir.^{13,14}

-Dev papiller konjonktivit (DPK): Konjonktival yüzeyi mekanik olarak sürekli irite eden kontakt lensler, oküler protezler veya sütürlere bağlı olarak gelişir. Üst kapak konjonktivasında papiller yapılar kaldırım taşı görünümü almıştır. Kaşıntı, sulanma, bulanık görme, müköz sekresyon, konjonktival hiperemi, yabancı cisim duyuşu ve kontakt lens intoleransı görülür.^{13,14}

-Kontakt blefarokonjonktivit (KBK): Gözlerdeki kontakt enflamasyon allerji ve toksik etkiye bağlı görülebilir. Oküler yüzeyin haptenlere, kozmetik ürünlere, polenlere, ilaçlara ve diğer çevresel faktörlere karşı duyarlılığının artmasından gelişmektedir. Uzun süreli topikal oftalmik ilaçların kullanımına karşı görülen oküler allerjik reaksiyonlar, oftalmik preparatların içindeki koruyucu maddelerden kaynaklanmaktadır.

Göz yaşında birikime bağlı alt kapak ve inferior konjonktivada hiperemi, papiller/foliküler reaksiyon ve punktata keratopati ile karakterizedir. Kronik fazda cilt kalınlaşır ve sertleşir.^{13,14}

İmmünopatojenez

Konjonktiva vaskülarize yapısı, dendritik / langerhans hücreleri ve makrofaj içeriği nedeniyle allerjik reaksiyonların sık görüldüğü bir dokudur.^{5,15} Allerjik hastalıklar hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Tip 1 reaksiyon çevresel antijenlerin mast hücreleri üzerinde duyarlı immünglobülin antikora (IgE) bağlanması ile başlar. Bu bağlanma mast hücrelerinden histamin, prostaglandinler ve lökotrienler gibi medyatörlerin salınımına neden olur. Salınan medyatörler de kaşıntı, vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik artışı gibi klinik durumların oluşmasından sorumludur. MAK ve PAK, tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu, kontakt blefarokonjonktivit Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonu, AKK, VKK ve DPK hem Tip 1 hem de T lenfositlerin ve makrofajların indüklediği Tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu ortaya çıkan daha karmaşık tablolardır.^{8,16} Oküler yüzeyde kronik immünolojik enflamasyon varlığında, gözyaşı kompozisyonu değişir. İçerdiği sitokin ve kemokinler oküler yüzeyde daha fazla hasara yol açarlar ve ağırlı semptomlardan sorumludurlar.

B ve T lenfositleri allerjik reaksiyonda önemli hücrelerdir. T lenfositlerin yüzey antijenlerine göre; CD4+ olanlar yardımcı T hücreleri (Th), CD8+ olanlar ise sitotoksik T hücreleridir. Yardımcı T hücreleri allerji regülasyonunda etkilidirler ve Th1 ve Th2 hücrelerine farklılaşırlar. Bu farklılaşmada belirli sitokinler rol oynar. Th1/ Th2 oranındaki denge önemlidir. Th1 hücreler antiinflamatuvar özelliğe sahipken, Th2 hücreler proinflamatuvar özellik taşırlar. Allerji duyarlılığında bu denge Th2'nin artması ile değişir. Th hücrelerin Th2 hücrelere farklılaşmasında IL-4 önemli bir rol oynar.⁹

Toll-like reseptörler (TLRs) enflamasyonun erken immün cevabını tetikleyen antijenleri tanıyan ve cevap veren host immün sistemindeki kalıtsal immün reseptör grubudur. Antijen sunan hücrelerin TLRs stimülasyonu T hücrelerinin aktivasyonuna, sitokin oluşumuna, IgE sentezinin regülasyonuna ve eozinofil proliferasyonuna neden olur. Aktive Th hücreleri, B hücrelerinin

olgunlaşmasını, B hücreleri ve plazma hücrelerinin antikor üretimini düzenlerler. Aktive T hücrelerinin aynı antijenle karşılaşan B lenfositleri ile etkileşimi daha fazla Th sitokin salınmasıyla (özellikle IL-4) sonuçlanır. B hücrelerinin ürettiği allerjen spesifik IgE, mast hücreleri ve bazofillerdeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanır. Aynı antijenle karşılaştığı zaman immün hücreler tetiklenir ve allerjik cevap başlar.¹⁷

Mast hücreleri oküler allerjinin temel hücreleridir ve erken faz allerjik cevaptan sorumludur. Triptaz içeren mukozal (MCT) ve triptaz ve kinaz içeren bağ doku formu (MCTC) olmak üzere iki tipi vardır. Sağlıklı bireylerde MCTC hücreleri bulunur ve subepitelyal yerleşimlidir. Kronik form allerjik konjonktivitlerde mukozal tip mast hücreleri substantia propriada artış ve epitele doğru migrasyon gösterirler.¹⁸ Mast hücrelerinin granülasyonu ve histamin salınımı MAK ve PAK etyopatogenezinde anahtar rol oynar. Allerjen ile temasta daha önceden üretilmiş ve hücre içinde depolanmış histamin, triptaz, heparin, karboksipeptidaz, asid hidrolaz gibi medyatörler erken fazda ortaya çıkan kaşıntı, kızarıklık ve ödem gibi semptomlardan sorumludur. Bazı medyatörler ise araşidonik asitten siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin aktivasyonu sonucu sentezlenmektedir ve vazodilatasyon, enflamatuvar hücre kemotaksisi gibi geç faz allerjik reaksiyonlardan sorumludur.

Histamin oküler allerjik reaksiyondan sorumlu en önemli medyatördür. Konjonktiva dokusunda H1 ve H2 olmak üzere iki ayrı tip histamin reseptörü vardır.^{17,18} H1 kaşıntı, H2 reseptörü vazodilatasyon ve kızarıklık ile ilişkilidir. Histamin reseptörlerine (H1R, H2R, H4R) bağlanarak konjonktival hiperemi ve ödem oluşturur, ayrıca fibroblast sayısı, proenflamatuvar sitokin sekresyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, mikrovasküler geçirgenlik ve prokollajen yapımını arttırmaktadır. Histamin hem akut allerjik reaksiyonların klinik bulgu ve semptomlarından hem de kronik allerjik reaksiyonlarda kollajen yapılanmadan sorumludur.¹⁸

Normalde intakt konjonktiva epitelinin sıkı bağlamaları, allerjenlerin submukozal bölgede yerleşimli mast hücrelerine ulaşmasını engeller. Fakat çalışmalarda ev

tozu akarları, polen peptidazları ve histamin'in epitelin sıkı bağlarını bozarak allerjik reaksiyonların gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir.¹⁸

Veral keratokonjonktivit ve AKK gibi kronik oküler allerjik konjonktivitlerde geç faz allerjik enflamasyonun şiddetli formu gelişmektedir. VKK ve AKK'de T helper lenfositlerin, eozinofillerin ve mast hücrelerinin arttığı bildirilmiştir. Eozinofiller geç faz allerjik cevapta öne çıkan hücrelerdir ve normal konjonktivada epitelde bulunmazlar.¹⁸ VKK ve AKK'de eozinofiller konjonktiva epiteli, subepitel ve gözyaşında sayıca artmakta ve korneal komplikasyonlara neden olmaktadır.

Sitokinler hücreler arası etkileşimi sağlarlar ve allerjik hastalıklarda enflamatuvar hücre göçü ve aktivasyonundan sorumludurlar. AKK ve VKK'de IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-33, IFN- α ve TNF- α artmaktadır ve IFN- γ korneal tutulumdan sorumludur. Kemokinler enflamatuvar hücrelerin göçünden sorumlu sitokinlerdir ve IL-8, MCP-1, RANTES, eotaksin ve TARC (thymus-and activation regulated chemokine) gibi kemokinlerin arttığı gösterilmiştir. Kemokin reseptörlerinden CCR3, CXCR3, CXCR4, CCR4 ve CXCL12'nin konjonktiva dokusu ve T lenfositler üzerinde artmış ekspresyonu bildirilmiştir.¹⁸

Konjonktiva ve korneanın epitel hücreleri ve fibroblastları da sitokin, kemokin ve adezyon molekülleri üreterek allerjik enflamasyona bizzat katılmaktadırlar.¹⁶ VKK'de TGF- β 1, TGF- β 2, VEGF, fibroblast büyüme faktörü gibi pek çok büyüme faktörünün ekspresyonu olduğu ve ikincil doku değişikliklerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Konjonktiva goblet hücrelerinde bazı medyatörlerin reseptörleri bulunur ve allerjik cevap sırasında musin sekresyonunda artış görülür.¹⁶ Kronik allerjik hastalıklarda matriks metalloproteinaz (MMP) seviyesinde de artış görülmektedir. VKK'de eozinofiller tarafından üretilen MMP-9'un kollajen tip 4 ve laminin gibi epitel bazal membran yapılarını parçaladıkları ve kornea ülserlerine yol açtıkları gösterilmiştir.^{16,18} Allerjik konjonktivitlerin gelişimi ve şiddetlenmesinde rol alan immünmedyatörlerin bilinmesi yeni tedavi seçeneklerinin gelişimi açısından önemli rol oynamaktadır.

Kuru gözde lakrimal bez ve konjonktivanın progresif

CD4+ T hücre infiltrasyonu vardır. Th1 tip enflamasyona örneklerdir.⁹

Ayırıcı tanı

Oküler allerji ve kuru göz farklı patojenik mekanizmalar olmasına rağmen, konjunktiva ve kornea epiteli gibi oküler yüzey yapılarının enflamatuvar tutulumundan dolayı klinik olarak ayırıcı tanıları her zaman çok kolay yapılamaz. Her iki tabloda da gözün ön segment rahatsızlık semptomları olan kuruma, kaşıntı ve kum varmış gibi yanma hissi vardır.^{1,9} Kuru göz ve oküler allerji semptomlarının benzer olması nedeniyle, hasta yalnızca kuru göz mü veya allerjik konjunktivit mi yoksa iki tablo bir arada mı, tedavi öncesi tam olarak değerlendirilmelidir. Hastanın şikayetleri öğleden sonra artıyorsa tablonun allerjik konjunktivit yerine kuru göz olabileceği veya kuru gözün allerjik konjunktivite eşlik ettiği göz önüne alınmalıdır.

Başlangıçta detaylı bir hikaye ve tam bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Bulgularla ilgili hikaye alınırken, mevsimsel şiddetlenmeler, toz, sıcak ve kuru hava, parlak ışık, bilgisayar kullanmak, televizyon seyretmek, araba kullanmak gibi şiddetlendirici faktörler, oküler yüzeyde kuruma kızarıklık ve iritasyona yol açabilecek bazı sistemik ilaçların kullanımı araştırılmalıdır. Mevsimsel allerjik konjunktivit tanısını güçlendirecek, kontakt dermatit, allerjik rinit, astım gibi atopik allerjik hastalık hikaye ve bulguları, aile hikayesi sorgulanmalıdır.⁵

Kuru göz semptomları yabancı cisim duygusu, gözde kolay yorulma, kuruma, yanma, oküler ağrı, fotofobi ve görme bulanıklığıdır ve bu semptomların hiçbiri kuru göze özgü değildir.^{2,8} Konjunktiva üzerine histamin salınmasından kaynaklanan kaşıntı ve yanma hissi ile kıyaslandığında, kuru göz hastaları başlangıçta ılımlı bir kızarıklık, mukus sekresyonu ve kum varmış duygusundan yakınır. Hastaların görme problemleri olabilir ve semptomlar diüurnal varyasyon gösterirler.² Semptomlar gözlerin uzun süre kullanımı veya uygun olmayan ortam koşullarında gün boyu artar. Okuma, gece araba kullanımı ve kontakt lens toleransı azalmıştır.

Gözde kaşıntı varsa klasik olarak allerji ile alakalı bir tablo veya kaşıntı yoksa allerjik değildir diye düşünülür. Hasta bazen yanma duygusunu kaşıntı olarak ta-

nımlayabilir. Bu nedenle kaşıntı şikayeti bildiren hastada sadece allerjik bir tanı düşünülmemelidir. Allerjik konjunktivitte aşırı kaşınma sonucu daha fazla mast hücre degranülasyonu ve buna bağlı olarak kaşınmada artma görülür. Yeterli gözyaşı varlığında allerjik konjunktivitli hastaların primer yakınması kaşıntıdır. Hasta kaşıntının yanı sıra yanma, batma, kum varmış gibi oküler yüzey enflamasyonlarının diğer bulgularından yakınıyorsa oküler allerjinin kuru gözle birlikteliği düşünülmalıdır.

Kaşıntı ve kızarıklık ile başvuran hastalarda tüm fasyal yapılar incelenmeli ve dikkatli bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Özellikle kapaklar ve bulbar konjunktival yapıları içeren eksternal oküler adneksler, blefarit, kuru göz, meibomian gland disfonksiyonu, kontakt lensle ilgili problemler, medika mentoza, enfektif konjunktivitler, bağ dokusu hastalıkları açısından detaylı değerlendirilmelidir. Allerjik gözler nemli, ılımlı pembe kırmızı, mikrokemotik parlak görünümündedir.² Yerçekimi nedeniyle alt kapakta daha belirgin periorbital ödem, alt kapakta çizgi şeklinde ikinci bir kıvrımlanma (Danniel's line), göz altlarında venöz konjesyondan kaynaklanan donuk mavimsi renk değişikliği (allerjik shiner) görülür. Konjunktivada hafif kemozis ve ödem, özellikle plika semilunaris belirginleşmiş ve nazal bulber konjunktiva hafifçe gevşekleşmiştir. Palpebral konjunktiva soluk pembe ve papiller reaksiyon vardır. Allerji tanısı için hastanın tam olarak muayene edilmeli, allerjik rinit, yumuşak damakta ve kulak kanallarında kaşıntı, atopik dermatit, astım bulguları ve şüphelenilen antijenlere karşı deri testi araştırılmalıdır.^{5,15}

Kuru göz de ise kapak aralığındaki horizontal damarlar belirgin hiperemik ve oküler yüzeyde boyanma görülür.² Hikaye, klinik muayene bulguları, gözyaşı film ozmolaritesi, gözyaşı kırılma zamanı ve diğer testlerden yararlanılarak kuru göz tanısı kesinleştirilir.

Ayırıcı tanıda blefarit ve enfeksiyöz konjunktivitler de düşünülmalıdır. Blefaritte şikayetlerin uykudan uyanınca daha fazla olması ve kapak kenarlarının dikkatli muayenesi tanıyı kolaylaştırır. Allerjik konjunktivit, kuru göz ve blefarit aynı hastada birlikte görülebileceği de dikkate alınmalıdır. Bakteriyel konjunktivitlerde

kızarıklık ve batma şikayetlerinin yanı sıra sarımsı yeşilimsi mukoid sekresyon ve folliküler yapılar vardır. Viral konjonktivitlerde fotofobi, yanma, kemozis, oküler ağrı, seröz sekresyon ve kulak önü lenf nodlarında büyüme görülür.

Klinik muayene VKK, AKK ve DPK gibi kronik formların ayırıcı tanısında yeterlidir.⁵ Hafif ve tekrarlayan oküler allerji formlarında ayırıcı tanı yapmak daha zor olabilir. Konjonktiva provakasyon testleri, gözyaşı sitokin ve IgE ölçümleri, gözyaşı film tabakası komponentlerinin değerlendirmesine yönelik testler, sitolojik testler ve konfokal mikroskopik incelemelerden yararlanılabilir. İn vivo konfokal mikroskopi yöntemleri oküler yüzey enflamasyonunun yüksek çözünürlük ve maksimum görüntü kalitesi ile değerlendirilmesinde invazif olmayan oldukça yararlı bir testtir.¹⁹

Tedavi

Tedavide temel amaç semptom ve bulguları kontrol altına almak, hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve oküler yüzey hasarını önlemektir. Gözyaşı yetmezliği allerjik konjonktiviti hem tetikleyen bir faktör hem de sonucu olabilir. Aynı zamanda birden fazla oküler yüzey hastalığı birarada bulunabilir. Hastalar subjektif semptomlar, klinik bulgular ve sistemik hastalık birlikteliğine göre bireysel olarak tedavi edilmelidir. Koruyucu içeren topikal damlalarının uzun süreli kullanımı epitelial hücre bağlantılarının bozulmasına, allerjik reaksiyonlara ve goblet hücre kaybına neden olabilir. Gereksiz medikasyonlardan kaçınmak ve mümkünse koruyucu içermeyen medikasyonları tercih etmek gerekir. Oküler yüzey hastalıklarının birçoğunda enflamasyon temel etyolojik faktördür ve antienflamatuvar tedavi gerektirir. Özellikle uzun süreli allerjen maruziyeti ve semptomların uzun sürdüğü vakalarda enflamatuvar siklusu kırmak gerekir.

Genel Önlemler: Oküler yüzeyden allerjenleri uzaklaştırmak, spesifik allerjenlerle teması azaltmak, polen mevsiminde mümkün olduğu kadar dışarı çıkmayı sınırlandırmak, özel filtreli klimalar kullanmak, uykudan önce saçları yıkamak, evcil hayvanlardan, sigaradan uzak durmak ve gözleri kaşımamak önerilir. Allerjenlerin ve enflamatuvar medyatörlerin oküler yüzeyden uzaklaşmasını sağlamak için koruyucu içermeyen gözyaşı damlaları kullanılması ve özellikle kuru gözün eş-

lik ettiği olgularda sık kullanımı önerilir. Aynı zamanda oküler yüzey lubrikasyonu ve rahatlama sağlarlar. Akut semptomları rahatlatmak için günde bir veya iki kez 5-10 dakika soğuk uygulaması da yararlı olabilir.⁵

Medikal Tedavi: Allerjik reaksiyonların hedef moleküller basamaklarına etki eden birçok farmakolojik ajan geliştirilmiştir. Antihistaminikler, topikal dekonjestanlar, topikal mast hücre stabilizörleri, topikal antihistaminik ve mast hücre stabilizör kombinasyonları, topikal nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAİ), topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılır (Tablo 1).

-Topikal oküler dekonjestanlar: Sentetik adrenerjik agonistlerdir. Kan akımını ve kızarıklığı azaltırlar. Kızarıklığın kısa süreli akut tedavisinde etkilidirler fakat kaşıntıyı etkilemezler. Sürekli kullanımı konjonktival α -1 reseptörlerinin azalmasına rebound hiperemiyeye neden olur.^{5,16} Kapalı açılı glokomda kontrendikedir. Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve diyabette dikkatli kullanılmalıdır.¹⁶

-Oral antihistaminikler: Histamin reseptörlere bağlanmasını kompetitif olarak bloke ederler. Antikolinergik özelliklerinden dolayı 1. jenerasyon antihistaminikler kuru göze yatkın hastalarda kuru göz semptomlarının alevlenmesine neden olabilirler.⁵ Allerjik konjonktivit ve kuru göz birlikteliği varsa 1. jenerasyon antihistaminik kullanımı kesilmelidir. Etkilenmemiş dokularda da histamin reseptörlerine bağlanıp sedasyon, ağız kuruluğu ve taşikardi gibi yan etkilere neden olurlar. Peptik ülserli, prostat hipertrofi, genitoüriner ve intestinal obstrüksiyonlu hastalarda ve akut açılı kapanması riskinde dikkatli kullanılmalıdır. İkinci jenerasyon ajanların yağda erirliği azdır, bu nedenle kan-beyin bariyerini geçmeleri zorlaşır ve sedatif yan etkileri daha azdır.⁵

-Topikal antihistaminikler: Etkisi oral antihistaminiklerden daha hızlı başlar ve daha iyi tolere edilirler. Sistemik yan etkileri belirgin değildir ve kuru göze daha az neden olurlar.⁵ Tekli etkileri vardır ve primer olarak allerjik konjonktivitin erken faz cevabına etkilidir. Pheniramine dekonjestan naphazolinle kombine olarak mevcuttur.¹⁶ Açık kapanması riskinde kontrendikedirler.¹⁷

Tablo 1: Alerji tedavisinde kullanılan topikal antialerjik ve antienflamatuvar damlalar ¹⁶

İlaç Grubu	Etken Madde	Etki Mekanizması	Önemli /Sık Yan Etki	Öneri
Topikal oküler dekonjestanlar	Naphazoline Tetrahidrazoline Fenilefrin Ephedrine Brimonidine	α -adrenerjik agonist (çoğunluk α 1-reseptör)	Rebound hiperemi Medikamentoza Foliküler reaksiyon Kontrendikasyon: Dar açılı glokom	Tekli preparat şeklinde veya 1. Jenerasyon antihistaminiklerle kombine, 2-4 saat etki, Brimonidin α 2 agonist (FDA tarafından onaylı)
Topikal NSAİ	Ketorolac Flurbiprofen Indomethacin Diclofenac Nevanac	COX-1 COX-2 inhibisyonu → Prostaglandin inhibisyonu	Yanma, kaşıntı, korneal erime	Yalnızca postoperatif enflamasyon için onaylı, PAK ve MAK klinik başarısız örnek sık
Topikal antihistaminikler	1. Jenerasyon; Antazolin Pheniramine 2. Jenerasyon; Levocabastine Emadastine	Histamin reseptörlerinin kompetatif geri dönüşümlü blokajı (H1 tam blokaj, H2, H3 ve/veya H4 kısmi blokaj)	Sedasyon, iritasyon, kuru göz	Levocabastine sadece Avrupa'da mevcut, Emadastine Amerika'da benimsenmemiş.
Topikal mast hücre stabilizörleri	Cromolyn Nedocromil sodium Pemirolast Lodoxamide	Mast hücrelerin degranülasyonu ve histamin salınımı inhibisyonu	Baş ağrısı, yanma duygusu	Cromolyn insan konjonktiva mast hücrelerinde oldukça zayıf aktivitede, Lodoxamide VKK'de çok etkin
Topikal çift-etkili ajanlar	Ketotifen Azelastine Epinastine Bepotastine Olopatadine Alcaftadine	H1 reseptör blokajı, mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımı inhibisyonu	Baş ağrısı, hiperemi, yanma duygusu, acı tat, kuru göz	Birçoğu günde iki kez kullanım için onaylı, Olopatadine ve alcaftadine günde bir kez kullanım onaylı, Oküler kaşıntıda Alcaftadine üstün
Topikal kortikosteroidler	Dexamethasone Fluoromethalone Hydrocortisone Prednisolon Rimexolone Triamicinolon Lotoprednol	Fosfalipaz A inhibisyonu → Prostaglandin ve lökotrien sentez inhibisyonu	GİB artışı, katarakt, gecikmiş yara iyileşmesi, baş ağrısı, faranjit, rinit	Dikkatli kullanılmalı, Yalnızca kronik form allerjide kısa süreli sık kontrol ile tedavi (VKK, AKK v.b)
Topikal immünmodülatör terapi	Cyclosporine A	T-hücre aktivasyonunun inhibisyonu	İritasyon, yanma duygusu	Yalnızca kuru gözde kullanımı onaylı, VKK gibi kronik form allerjilerde off-label çalışmalar

-Topikal oküler nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) damlalar: Ketorolac gibi NSAİ damlalar geç faz cevabını etkilerler, göz yaşı prostaglandin seviyesini azaltarak kaşıntı önleyici etki göstermektedirler fakat damlanın oluşturduğu yanma ve kaşıntı hissi nedeniyle çok tercih edilmemektedirler.^{5,17} Ayrıca oküler yüzeysel hastalığı olanlarda kornea erimesine neden olabilmesi kullanımını kısıtlayan önemli bir yan etkidir.¹⁶

-Topikal mast hücre stabilize edici ajanlar (Tekli etkili): Mast hücre membranlarını stabilize ederek degranülasyonunu önlerler. Kaşıntı sulanma ve genel olarak hastalık semptomlarını azaltırlar fakat yavaş etkili olmaları nedeniyle günümüzde az tercih edilirler.^{5,17}

-Topikal çift etkili antihistaminik ve mast hücre stabilize edici ajanlar: Pür mast hücre stabilize eden ajanlarla kıyaslanınca topikal antihistaminik-mast hücre stabilize edici ajanlar hızlı başlangıçlı ve geç faz cevabına etkindirler. Etkileri ve yan etki profili nedeniyle geniş kullanım alanı bulmaktadır. Enflamatuvar medyatörlerin salınımını önlerler ve selektif H1 reseptör inhibisyonu yaparlar. Sedasyon ve kuruluk gibi yan etkileri azdır. Tekli etkili antihistaminiklerden daha iyi tolere edilirler ve etkileri daha uzun sürelidir.¹⁷

-Topikal kortikosteroidler: Allerjik cevabın hem erken hem geç fazına etkilidir. Mast hücre proliferasyonunu, enflamatuvar hücre akışını azaltırlar, prostaglandin, lökotrienler, platelet aktive edici faktörler gibi enflamatuvar kimyasal medyatörlerin üretimini ve hücre sel immün cevabı baskırlar. Göz içi basıncı (GİB) artırıcı etkileri vardır. Steroid duyarlı hastalarda başlangıç tedaviden 4-6 hafta sonra GİB yükselebilir. %5 hasta yaklaşık >15 mmHg, 1/3 hasta 6-15 mmHg GİB artışı gösterir.^{17,20} Topikal steroid kullanan hastalarda steroid tedavisi 10 gün boyunca kullanıldı ise 14. günde GİB kontrol edilmelidir. İkinci ziyaret 2-4 haftada önerilir. Steroid duyarlı hastalar sıklıkla 4-6 haftada GİB artışı gösterirler, 4-6 haftada tekrar GİB ölçülmelidir. Bu süre emniyetli atlatıldıktan sonra 3-6 aylık aralarla takip edilebilir.⁵ Katarakt gelişimi açısından da dikkatli olunmalıdır. Carbon-20'de keton grubu yerine ester grubu taşıyan steroidler, hızlı metabolize olurlar ve steroide bağlı yan etkiler azalmıştır. Uzun süreli %0,2 loteprednol etabonate ile yapılan çalışmalar katarakt geliştirmedeğini göstermektedir.²¹ Loteprednol etabonate emniyetli

kullanım sağlamasına rağmen steroidler akut alevlenme tablosu dışında önerilmemektedir.^{3,16} Akut alevlenmelerde kısa süreli steroid tedavisi ve idame tedavide mast hücre stabilize eden ajanlar tercih edilebilir.

Kortikosteroidler allerji tedavisinde ilaveten sistemik, subtersal ve intranasal farklı yollarla da kullanılmaktadır. Allerjik rinokonjonktivitte intranasal kullanımının oküler semptomları rahatlattığı gösterilmiştir.¹⁶

-Selektif glukokortikoidler: Glukokortikoidlerin belirgin antiinflamatuvar özellikleri olmasının yanı sıra uzun süreli kullanımda glokom ve katarakta neden olabilirler, bu yüzden uzun süreli kullanımı tercih edilmez. Glukokortikoid reseptörüne bağlanarak farmakolojik etkilerini gösterirler, bağlandıktan sonra reseptör-ligand kompleksi nükleusa taşınır ve transrepressiyon ve transaktivasyon yoluyla gen ekspresyonunu etkilerler. Transrepressiyon antiinflamatuvar aktiviteden, transaktivasyon ise GİB artışından sorumludur.³

Glukokortikoid reseptör transkripsiyon kompleksi trabeküler ağ hücrelerinden myocilin ekspresyonunun regülasyonunu kolaylaştırır ve glukokortikoidlerin neden olduğu glokomdan sorumludur. Selektif glukokortikoidler zayıf transaktivasyon fakat kuvvetli transrepressiyon profilleri ile oftalmik kullanıma faydalı etki sağlayabilirler fakat bu etki tartışmalıdır ve klinik kullanıma tam olarak geçmemiştir.³ Kortikosteroidlerin istenmeyen yan etkilerini önlemek için Mapracorat ve ZK209614 gibi steroid olmayan selektif glukokortikoid reseptör agonistlerinin (SEGRAs) antiinflamatuvar ve antiallerjik özellikleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.¹⁶

-Topikal kalsinörin inhibitörleri: Siklosporin-A (CsA), tacrolimus (FK506) ve pimekrolimus gibi immünsüpressif ilaçlardır. Kronik ve ağır oküler allerji tablolarında uzun süreli kortikosteroid kullanımının yaratacağı komplikasyonları azaltmak veya engellemek için tercih edilen antiinflamatuvar ajanlardır.^{22,23} İmmünmodülatör olarak iki etki mekanizması vardır; kalsinörin inhibisyonu ile mast hücrelerinin proliferasyonu ve histamin salınımını bloke eder. İkinci etki enflamatuvar sitokinlerin oluşmasını inhibe eder, böylece enflamasyon sahasına eozinofillerin infiltrasyon ve adezyonunu azaltır.²⁴ Topikal CsA'nın kuru gözde kullanımını 2003 yılında FDA tarafından onaylanmış, etkili

ve emniyetli kullanımı çalışmalarla gösterilmiştir.²³ AKK, VKK, oküler rozasea ve dirençli MAK vakalarında off-label kullanılmaktadır. Topikal CsA'nın % 0.05-%2 konsantrasyonlarda allerjik konjonktivite pediatrik ve erişkin popülasyonda off-label kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmiştir.²²⁻²⁵ %1'lik topikal siklosporinin allerjik konjonktivit tedavisinde kullanımı 2005 yılında Japonya'da onaylanmıştır.²³ Özellikle %2'lik konsantrasyonda solüsyonun hazırlanmasında kullanılan çözücülere bağlı olabilecek geçici yanma hissi dışında önemli bir komplikasyon bildirilmemiştir.²⁵ Tacrolimus'unda allerjik konjonktivite benzer etkileri gösterilmiştir fakat çalışmalar topikal CsA kadar çok değildir. Oftalmik pimekrolimus kullanımı ile bilgiler çok daha azdır.²³

-İmmünoterapi: Hiposensitizasyon elde etmek için allerjenin hastaya farklı yollarla uygulanması yöntemi- dir. Subkütanöz immünoterapinin allerjik rinit ve astımdaki klinik etkinliği iyi bilinmektedir. Düşük dozda etkisiz, yüksek dozda allerjen ekstreleri ile artmış sistemik reaksiyonlar bildirilmiştir. Sublingual imünoterapi 1980'den beri çalışılmaktadır. Daha emniyetli ve uygulama yolu kolaydır. Tedaviden sonra 5 yıl kadar etkinliğin devam ettiği gösterilmiştir. Son 5 yılda Amerika'da faz 3 çalışmaları yapılmaktadır. İntralenfatik immünoterapi de çalışılmaktadır.³

-Yeni çalışmalar: Toll-like reseptör (TLRs) antagonistleri veya TLR-co-reseptör antagonistlerinin TLR yolağını baskılayarak, antiallerjik aktiviteleri çalışılmaktadır. Bunlar; primidin deriveleri, oligodeoksinükleozidler, antihistaminler, lökotrien antagonistleri, mast hücre stabilizörleri, anti IgE ajanlar, vitamin D reseptör ligandı, kinazolin derivesi ve TLR antikorudur.¹⁶ Resolvin E1, omega 3 yağ asitlerinden elde edilen enflamatuvar medyatördür, goblet hücrelerinin mün sekresyonunu etkiler. AK ve kuru gözde faz II çalışmaları tamamlanmıştır. Omalizumab anti IgE tedavisinde, etkinliğini IgE'e bağlanarak gösterir. IgE'nin mast hücrelerine bağlanmasını engeller.³ İmmüno-patojenle ilgili bilgilerin artması yeni tedavi seçeneklerinin ve gelecekte daha az yan etki ile ideal tedavi algoritmalarının gelişmesini sağlayacaktır.

Tedavi algoritması

Mevsimsel allerjik konjonktivit ve PAK'ta hikaye ve

klinik bulgulara göre öncelikle kaşıntı, kızarıklık ve diğer bulguların şiddeti ve süresi göz önüne alınarak allerjik konjonktivit 3 grupta sınıflandırılır. Bu sınıflandırmaya göre Tablo 2'de gösterildiği gibi basamak basamak tedavi önerilir.⁵

1. Basamak: Hastanın ılımlı aralıklı kaşıntısı varsa, tedavi dışı önlemler, soğuk kompres, lubrikan damlalar yararlı olabilir. Kısa süreli topikal dekonjestan, antihistaminik damlalar veya topikal antihistaminik/mast hücre stabilize eden damlalar reçete edilebilir.

2. Basamak: Kaşıntı orta-şiddetli, ara sıradan uzun süreliye kadar değişir. Topikal antihistaminik/ mast hücre stabilize eden ilaçlar kullanılır. Topikal steroidler de kısa süreli sıklıkla kullanılmaktadır.

3. Basamak: Semptomları sürekli, ılımlıdan şiddetliye değişen, kızarıklık şikayeti olan MAK'lı hastalar. Topikal antihistaminik/ mast hücre stabilize eden ilaçlar ve/veya topikal steroidler önerilir. Tedaviye dirençli şiddetli vakalarda alternatif tanılar, kuru göz birlikteliği, VKK, AKK, DPK düşünülmelidir.

Topikal antihistaminik/ mast hücre stabilize eden ilaçlara yanıt vermeyen MAK/PAK ve kronik konjonktivit olgularında semptomların şiddetli olduğu dönemlerde topikal kalsinörin inhibitörleri, kısa süreli topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanılır. Semptomlar kontrol altına alınınca topikal kortikosteroid damlalar azaltılarak kesilir ve topikal kalsinörin inhibitörleri ve/veya topikal antihistaminik/ mast hücre stabilize eden ajanlarla tedaviye devam edilir.

Kuru göz birlikteliğinde kuru gözün evresine göre DEWS tarafından önerilen şemaya uygun tedavi düzenlenir.⁶ Semptomları arttıracak 1. jenerasyon oral antihistaminiklerin, koruyucu içeren damlaların kesilmesi hastayı rahatlatacaktır. Koruyucu içermeyen gözyaşı damlaları allerjenleri oküler yüzeyden uzaklaştırmak ve oküler yüzeyde lubrikasyon sağlamak için sık kullanılır. Kuru göz ve allerjik konjonktivitin bir arada olduğu olgularda kuru gözün uzun süreli antienflamatuvar tedavisinde FDA tarafından onaylı topikal siklosporin-A, hem allerjik konjonktivitin hem de kuru gözün uzun süreli tedavisinde steroid komplikasyonlarından uzak, etkili ve emniyetlidir. Ekstra oküler semptomlar için allerji uzmanı ile konsültasyon yapılmalıdır.

Tablo 2: Alerjik konjonktivit tedavi algoritması ⁵

	1. Seviye	2. Seviye	3. Seviye	Öneri
Kaşıntı	ılımlı aralıklı	ılımlı-şiddetli aralıklı-sürekli	orta-şiddetli sürekli	şiddetliyse VKK, AKK, DPK düşünülmelidir
Kızarıklık	yok	yok	orta-şiddetli	şiddetliyse alternatif tanılar (bakteriyel konjonktivit gibi) araştırılmalıdır.
Yabancı cisim duygusu, yanma, sulanma ve/veya diğer semptomlar	yok	yok	orta-şiddetli	oral antihistaminik kullanımı sorgulanmalı, kuru göz birlikteliği araştırılmalı
Semptomların süresi	gün	gün-hafta	hafta-ay	
Önceki tedaviler	yok	yok / reçetesiz ilaçlar, etkisiz / tolere edilememiş	denenmiş	
Tedavi 1. basamak	soğuk kompres, suni gözyaşı	antihistaminik/mast hücre stabilize eden damlalar	topikal steroidler	
Alternatif	topikal dekonjestan/ antihistaminikler, antihistaminik+mast hücre stabilize eden damlalar	immünoterapi	immünoterapi	
Takip /GİB ölçümü	gereklikçe	gereklikçe	14. gün, 6 hafta süresince 2-4 haftada bir, 3-6 ayda bir	
Komple göz muayenesi-dilatasyonla	yıllık /gereklikçe	yıllık /gereklikçe	yıllık	

Kaynaklar

1. Hom MM, Nguyen AL, Bielory L. Allergic conjunctivitis and dry eye syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108:163-6.
2. Gomes PJ, Ousler GW, Welch DL, Smith LM, Coderre J, Abelson MB. Exacerbation of signs and symptoms of allergic conjunctivitis by a controlled adverse environment challenge in subjects with a history of dry eye and ocular allergy. Clin Ophthalmol 2013;7:157-65.
3. Nye M, Rudner S, Bielory L. Emerging therapies in allergic conjunctivitis and dry eye syndrome. Expert Opin Pharmacother 2013;14:1449-65.
4. Origlieri C, Bielory L. Emerging drugs for conjunctivitis. Expert Opin Emerg Drugs 2009;14:523-36.
5. Bielory L, Meltzer EO, Nichols KK, Melton R, Thomas RK, Bartlett JD. An algorithm for the management of allergic conjunctivitis. Allergy Asthma Proc 2013;34:

408-20

6. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et. al; Dysfunctional tear syndrome study group. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
7. Akil H, Celik F, Ulas F, Kara IS. Dry Eye Syndrome and Allergic Conjunctivitis in the Pediatric Population. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22:467-71.
8. Berdy GJ, Hedqvist B. Ocular allergic disorders and dry eye disease: associations, diagnostic dilemmas, and management. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000;(230):32-7.
9. Stern ME, Siemasko KF, Gao J, Calonge M, Niederkorn JY, Pflugfelder SC. Evaluation of ocular surface inflammation in the presence of dry eye and allergic conjunctival disease. *Ocul Surf* 2005;3(4 Suppl):161-4.
10. Kari O, Saari KM. Diagnostics and new developments in the treatment of ocular allergies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:232-9.
11. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004;122:369-73.
12. Bielory L. Role of antihistamines in ocular allergy. *Am J Med* 2002;113 (Suppl 9A): 34S-37S.
13. Bielory L. Ocular allergy overview. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:1-23.
14. Miraldi Utz V, Kaufman AR. Allergic eye disease. *Pediatr Clin North Am* 2014;61:607-20.
15. Chigbu DI. The pathophysiology of ocular allergy: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2009;32: 3-15.
16. Abelson MB, Shetty S, Korchak M, Butrus SI, Smith LM. Advances in pharmacotherapy for allergic conjunctivitis. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1219-31.
17. Bielory BP, O'Brien TP, Bielory L. Management of seasonal allergic conjunctivitis: guide to therapy. *Acta Ophthalmol* 2012;90:399-407.
18. İrkeç M, Bozkurt B. Allerji İmmünolojisi. *T Klin J Ophthalmol-Special Topics* 2012;5:1-9.
19. Villani E, Mantelli F, Nucci P. In-vivo confocal microscopy of the ocular surface: ocular allergy and dry eye. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:569-76.
20. Jones R 3rd, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:163-7.
21. Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, Favetta JR, Schulman M. Long-term safety of loteprednol etabonate 0.2% in the treatment of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Eye Contact Lens* 2004;30:10-3.
22. Tzu JH, Utine CA, Stern ME, Akpek EK. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis. *Cornea* 2012;31: 649-54.
23. Wan XC, Dimov V. Pharmacokinetic evaluation of topical calcineurin inhibitors for treatment of allergic conjunctivitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10: 543-9.
24. Wu MM, Yau GS, Lee JW, Wong AL, Tam VT, Yuen CY. Retrospective review on the use of topical cyclosporin a 0.05% for paediatric allergic conjunctivitis in Hong Kong Chinese. *The Scientific World Journal* 2014 (2014), Article ID 396987, 5 pages
25. Hingorani M, Moodaley L, Calder VL, Buckley RJ, Lightman S. A randomized, placebo-controlled trial of topical cyclosporin A in steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1998;105:1715-20.