

Vernal keratokonjunktivitli hastalarda topikal siklosporin A kullanımının kısa dönem sonuçları

Short term results of topical cyclosporin A in patients with vernal keratoconjunctivitis

Aykut Arslan YILDIZ¹, Yavuz BARDAK²

¹ Özel Kent Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Kütahya, Türkiye
Department of Ophthalmology, Private Kent Hospital, Kutahya, Turkey

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey

ÖZET

Giriş: Bu çalışmanın amacı, vernal keratokonjunktivitli hastalarda topikal siklosporin A %0.05 kullanımının kısa dönem etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Vernal keratokonjunktivit tanısı koyulan 17 olgu semptomların değerlendirildiği allerjik konjunktivit sınıflaması (yok, hafif, orta, ağır) ve bulguların değerlendirildiği 5-5-5 allerjik konjunktivit şiddet dereceleme skalası (hafif, orta, ağır) ile sınıflandırıldı. Tüm olgulara topikal siklosporin A %0.05 başlanarak 1, 3 ve 6. aylarda değerlendirildi. İstatistiksel analizde ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 14 ± 3.5 (12\5: erkek\kız) yıl idi. Tedavi öncesi 11 (%64.7) ağır hiperemi, 1 (%5.9) ağır mukoid sekresyon, 11 (%64.7) ağır kaşıntı ve 1 (%5.9) ağır göz yaşarması mevcuttu. Tedavi sonrası altıncı ayda ağır semptom hiçbir olguda gözlenmedi. Hiperemi 1 (%5.9) olguda, mukoid sekresyon 12 (%70.5) olguda, kaşıntı 12 (%70.5) olguda, göz yaşarması 7 (%41.1) olguda altıncı ayda tamamen tedavi edildi. Hiperemi ($p < 0.001$), mukoid sekresyon ($p < 0.001$), kaşıntı ($p < 0.001$) ve göz yaşarmasındaki ($p < 0.01$) değişimler

ABSTRACT

Objective: The aim of this study to investigate short term effects of topical cyclosporin A 0.05% in patients with vernal keratoconjunctivitis.

Materials and Methods: Seventeen patients diagnosed vernal keratoconjunctivitis were classified with allergic conjunctivitis classification (absent, mild, moderate, severe) to evaluate symptoms and 5-5-5 exarbatation grading scale for allergic conjunctivitis disease (mild, moderate, severe) to evaluate findings. Topical cyclosporin A (0.05%) was applied to all patients and they were evaluated in 1st, 3rd and 6th months. Chi-square test was used for statistical analysis.

Results: Mean age was 14 ± 3.5 (male\female: 12\5). There were 11 (64.7%) severe hyperemia, 1 (5.9%) severe mucous discharge, 11 (64.7%) severe itching and 1 (5.9%) severe tearing before the treatment. Severe symptoms weren't observed in any cases after the treatment in 6th month. Hyperemia in 1 (5.9%) case, mucous discharge in 12 (70.5%) cases, itching in 12 (70.5%) cases, tearing in 7 (41.1%) cases were treated completely in 6th month. Alterati-

istatistiksel değerlendirmede anlamlıydı. 5-5-5 allerjik konjunktivit şiddet dereceleme skalasına göre tedavi öncesi 9 (%53) olgu hafif, 7 (%41.1) olgu orta, 1 (%5.9) olgu ağır olarak sınıflandırıldı. Altıncı ayda 11 (%64.7) olgu hafif, 5 (%29.4) olgu orta, 1 (%5.9) olgu ise ağır olarak tespit edildi. Bulgulardaki değişiklikler, istatistiksel değerlendirmede anlamlı olarak saptanmadı.

Sonuç: Vernal keratokonjunktivit hastalarında topikal siklosporin A %0.05 kullanımı, kısa dönemde semptomlarda anlamlı bir gerilemeye neden olabilmektedir.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:79-85*)

Anahtar kelimeler: Vernal keratokonjunktivit, siklosporin A

Geliş Tarihi: 28/02/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 30/03/2011

GİRİŞ

Vernal keratokonjunktivit, hayatın erken dönemlerinde, sıklıkla erkek çocuklarda görülen, mevsimsel düzelmeler ve alevlenmelerle karakterize bir konjunktivit tipidir^[1]. Hastalık en sık 11-13 yaş arasında görülür. Erkeklerde kızlara oranla iki kat daha sık rastlanır^[2]. Başlangıcı sıklıkla bahar ve yaz aylarında iken, serin aylarda gerileme görülür^[1]. İklimle doğru orantılı olarak hastalık en sık Orta Doğu ve Akdeniz kıyılarıncı izlenmektedir. Hastalığın palpebral, limbal ve mikst olmak üzere üç formu vardır^[2]. Palpebral tipte üst tars konjunktivasında dev papillaların oluşturduğu kaldırım taşı görünümü, mukus aşırı salgılanması, kapaklarda ödem ve konjunktiva tutulumu ön planda iken; limbal tipte üst limbustan korneaya uzanan alanda inflamatuvar tutulum ve vejetasyonlar, psödogerontokson görünümü, Horner-tarantas noktaları ve punktat epitelyopati görülür. Mikst tipte her iki tipin de özelliklerini görmek mümkündür^[1,2].

Topikal siklosporin A bilindiği gibi kuru göz tedavisinde kullanılan immün baskılayıcı bir ajandır^[3,4]. Etki mekanizmasına bakıldığında konjunktivadaki aktive lenfosit sayısında anlamlı bir şekilde azalma sağladığı saptanmış-

ons in hyperemia ($p < 0.001$), mucous discharge ($p < 0.001$), itching ($p < 0.001$), tearing ($p < 0.001$) were significant in statistical evaluation. Mild 9 (53%) cases, moderate 7 (41.1%) cases, severe 1 (5.9%) case were classified according to 5-5-5 exacerbation grading scale for allergic conjunctivitis disease before the treatment. Mild 11 (64.7%) cases, moderate 5 (29.4%) cases, severe 1 (5.9%) case were established in 6th month. Alterations in the findings weren't established significantly in statistical evaluation.

Conclusion: To apply topical cyclosporin A %0.05 in patients with vernal keratoconjunctivitis may cause to symptomatic regression significantly in short term.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:79-85*)

Key words: Vernal keratoconjunctivitis, cyclosporin A

Received: 28/02/2011 • Accepted: 30/03/2011

tır^[4]. Siklosporin A, T hücre aktivasyonunu engelleyerek aktive T hücreden salgılanan sitokin ve interlökinlerin neden olduğu inflamasyonu baskılar^[5]. Bu etkilerinden dolayı vernal keratokonjunktivit tedavisinde de kullanılmaktadır^[6].

Biz bu çalışmada topikal siklosporin A %0.05'in vernal keratokonjunktivit hastalarında kısa dönem etkilerini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya vernal keratokonjunktivit tanısı ilk defa koyulan ve daha önce tedavi ve ek ilaç almayan 17 olgu dahil edildi. Etik kurul onayı alınarak hastalar bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Klinik bulguların şiddet skorlaması maskeli tek gözlemci tarafından yapıldı. Bulgular ise biyomikroskopik muayenede görülenler dikkate alınarak kayıt altına alındı. Olgular allerjik konjunktivit sınıflamasına göre hiperemi, mukoid sekresyon, kaşıntı ve göz yaşarması semptom ve bulguları dikkate alınarak sınıflandırıldı^[7]. Semptomlar değerlendirilirken hastaların verdiği ifadeler de dikkate alındı. Burada olgular şiddetine göre dört dereceye ayrıldı: 0- Yok, 1- Az, 2- Orta, 3- Ağır (Tablo 1)^[7]. Olgular ayrıca, bulguların ön

Tablo 1. Allerjik konjunktivit semptom sınıflaması***Hiperemi****0 Yok**

1 Az: Kadran tarzında küçük vasküler dilatasyonlar ve pembe renk

2 Orta: Konjunktivaya yerleşmiş orta boy vasküler dilatasyonlar ve kırmızı renk

3 Ağır: Büyük yaygın vasküler dilatasyon, kemozis eşlik ettiği veya etmediği kırmızı renk

Mukoid sekresyon**0 Yok**

1 Az: Özellikle alt fornikte küçük mukoz konglomeratlar

2 Orta: Özellikle alt fornikte sabahları rahatsız eden daha büyük mukoz konglomeratlar

3 Ağır: Forniklerden kapak kenarlarına ve karanküle taşan büyük mukoz konglomeratlar ve sabahları gözlerde yapışma hissi

Kaşıntı**0 Yok**

1 Az: Ara sıra olan gözü kaşıma isteği

2 Orta: Sık sık olan gözü kaşıma isteği

3 Ağır: Sürekli gözü kaşıma isteği, sıklıkla kuru gözle birlikte

Göz yaşarması**0 Yok**

1 Az: Sporadik

2 Orta: Hasta tarafından algılanan rahatsızlık yapan yaşarma

3 Ağır: Kuruyan göz kapakları ve gözün eşlik ettiği kalıcı göz yaşarması⁸⁰

* 7 no'lu kaynaktan alınmıştır.

planda olduğu bir sınıflama olan, 5-5-5 allerjik konjunktivit şiddet dereceleme skalasına göre de puanlandı (Tablo 2)^[8]. Daha sonra puanlar toplanarak vernal keratokonjunktivit için özelleşmiş olan puan aralıklarından dereceleme yapıldı. Burada olgular; hafif (0-100 puan arası), orta (100-200 puan arası) ve ağır (200 puan ve üstü) olmak üzere üç kategoriye ayrılarak sınıflandı.

Gruplama işlemi yapıldıktan sonra tüm olgulara topikal siklosporin A (%0.05) günde iki defa bir damla olmak üzere başlandı. Olgular 1, 3 ve 6. ayda kontrole çağrıldı. Her kontrolde ayrıntılı biyomikroskopik muayene ve semptomlar için ayrıntılı sorgulama yapıldı. Tüm bulgular kayıt altına alındı. İstatistiksel hesaplamalar ki-kare testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların (kız\erkek: 5\12) yaş ortalaması 14 ± 3.5 (en küçük\en büyük: 9\21) yıl idi. Olguları semptomların ön planda olduğu allerjik konjunktivit sınıflamasına göre yaptığımız derecelendirmeye göre değerlendirdiğimizde, hiperemi; 11 (%64.7) olguda üçüncü derece, 5 (%29.4) olguda ikinci derece, 1 (%5.9) olguda birinci derece iken, altı aylık tedavi sonrası üçüncü derece hiperemi hiçbir olguda gözlenmezken, ikinci derece 5 (%29.4) olguda, birinci derece 11 (%64.7) olguda vardı (Tablo 1)^[7]. Hiperemi olmayan 1 (%5.9) olgu gözlemlendi. İstatistiksel analizde $p <$

Tablo 2. 5-5-5 allerjik konjunktivit şiddet dereceleme skalası*

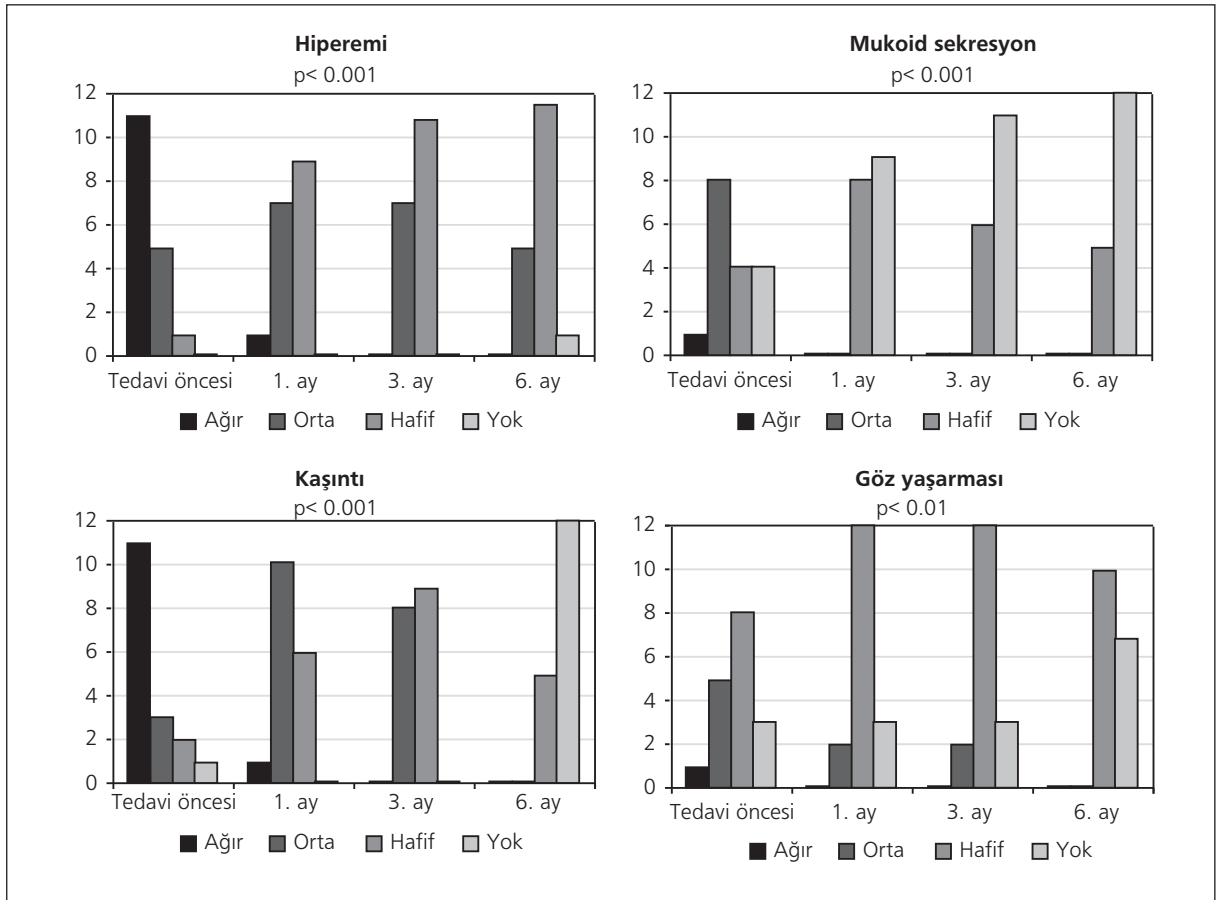
	100 puan aralığı	10 puan aralığı	1 puan aralığı
Klinik Bulgular	<ul style="list-style-type: none"> Kaldırım taşı görünümünde aktif dev papilla Limbusta jelatinöz infiltrat Eksfoliyatif epitelyal keratopati Korneada kalkan şeklinde ülser Alt kapak konjunktivasında papiller proliferasyon 	<ul style="list-style-type: none"> Blefarit Papiller proliferasyon Horner-Tarantas noktaları Bulber konjunktivada ödem Yüzeysel punktat keratopati 	<ul style="list-style-type: none"> Üst kapak konjunktivasında papilla Alt kapak konjunktivasında follikül Kapak konjunktivasında hiperemi Bulbus konjunktivasında hiperemi Lakrimal efüzyon
Skor	100 puan x pozitif bulgu sayısı	10 puan x pozitif bulgu sayısı	1 puan x pozitif bulgu sayısı.
Toplam	0-500 puan	0-50 puan	0-5 puan

* 8 no'lu kaynaktan alınmıştır.

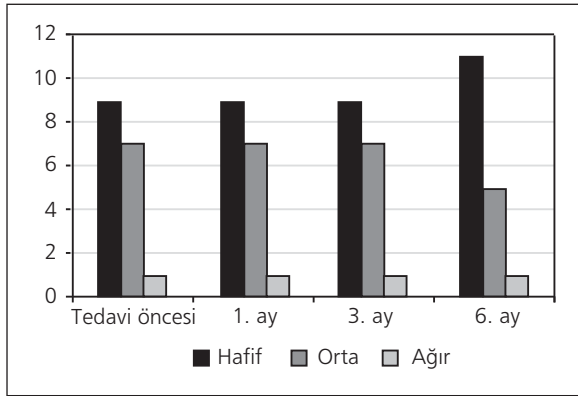
0.001 olarak hesaplandı. Mukoid sekresyon; 1 (%5.8) olguda üçüncü derece, 8 (%47) olguda ikinci derece, 4 (%23.5) olguda birinci derece, dört olguda ise saptanmadı. Altı aylık tedavi sonrası, üçüncü ve ikinci derece mukoid sekresyon hiçbir olguda gözlenmedi. Birinci derece mukoid sekresyon 5 (%29.4) olguda gözlenirken, 12 (%70.6) olguda gözlenmedi. İstatistiksel analizde $p < 0.001$ olarak hesaplandı. Kaşıntı tedavi öncesinde; 11 (%64.7) olguda üçüncü derece, 3 (%17.7) olguda ikinci derece, 2 (%11.7) olguda birinci derece, bir olguda da yok iken, tedavi sonrası altıncı ayda üçüncü ve ikinci derece kaşıntı saptanmadı. Birinci derece kaşıntı

10 (%58.9) olguda saptandı. Yedi (%41.1) olguda ise kaşıntı saptanmadı. İstatistiksel değerlendirilmede $p < 0.001$ olarak saptandı. Göz yaşarması tedavi öncesinde 1 (%5.9) olguda üçüncü derece, 5 (%29.4) olguda ikinci derece, 8 (%47) olguda birinci derece iken, 3 (%17.7) olguda göz yaşarması saptanmadı. Altı aylık tedavi sonrasında üçüncü ve ikinci derece göz yaşarması saptanmadı. On (%58.9) olguda birinci derece göz yaşarması gözlenirken, 7 (%41.1) olguda gözlenmedi. İstatistiksel hesaplamada $p < 0.01$ olarak hesaplandı (Şekil 1).

5-5-5 allerjik konjunktivit dereceleme skalasına göre yapılan skorlamada ise tedavi öncesi 9



Şekil 1. Allerjik konjunktivit semptom sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede semptomların tedavi öncesi ve aylara göre değişimi^[7].



Şekil 2. 5-5-5 allerjik konjunktivit şiddet dereceleme skolasına göre değerlendirilmede bulguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası aylara göre dağılımı^[8].

(%53) olgu hafif, 7 (%41.1) olgu orta, 1 (%5.9) olgu ağır olarak sınıflandı. Bu sınıflamada bulgular ön plandaydı ve skorlamalarda bu dikkate alındı (Tablo 2,3). Olguların son kontrollerinde 11 (%64.7) olgu hafif, 5 (%29.4) olgu orta, 1 (%5.9) olguda hafif olarak tespit edildi. İstatistiksel değerlendirmede $p > 0.05$ bulunarak bulgulardaki değişimlerin anlamlı olmadığı saptandı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Vernal keratokonjunktivit, çoğunlukla bilateral tutulum gösteren, çocuklar ve genç erişkinleri etkileyen, tekrarlayan ataklarla karakterize ve inflamatuvar bir hastalıktır^[9]. Histolojik olarak incelendiğinde inflamasyonda yüksek miktarda eozinofil, mast hücresi, mononükleer hücre ve CD4+ T lenfositlerin görülmesi hastalığın kökeninin daha çok allerjik kaynaklı olduğunu göstermektedir^[10,11]. CD4+ T lenfositleri salgıladıkları sitokin türlerine göre iki gruba ayrılır. Tip I hücreler çoğunlukla geç tip aşırı duyarlılığın ilerlemesinden sorumlu olan interlökin (IL)-2, interferon-gama, tümör nekroz faktörü beta salgılar. Tip II hücreler ise çoğunlukla immünglobulin E (IgE) izotipine uyan mast hücreleri ve eozinofillerin büyümesi ve farklılaşmasını uyaran IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 salgılar^[12]. Vernal keratokonjunktivitli hastaların konjunktival biyopsi örneklerinde Th2 hücreler izlenirken, IL-3, IL-4 ve IL-5 mRNA'larının artmış ekspresyonu gösterilmiştir^[13-15]. Vernal keratokonjunktivit gelişiminde bu interlökinlerin dışında "substans P" ve "nöral büyüme

Tablo 3. Bulguların tedavi öncesi ve son kontrolde karşılaştırılması ile iyileşme yüzdeleri

Bulgular	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	İyileşme (%)
Kaldırım taşı görünümünde aktif dev papilla	8	6	25
Limbusta jelatinöz infiltrat	1	1	-
Eksfoliyatif epitelyal keratopati	-	-	-
Korneada kalkan şeklinde ülser	-	-	-
Alt kapak konjunktivasında papiller proliferasyon	-	-	-
Blefarit	6	6	-
Papiller proliferasyon	6	-	100
Horner Tarantas noktaları	3	1	67
Bulber konjunktivada ödem	4	1	75
Yüzeysel punktat keratopati	3	-	100
Üst kapak konjunktivasında papilla	3	-	100
Alt kapak konjunktivasında follikül	1	-	100
Kapak konjunktivasında hiperemi	17	11	35
Bulbus konjunktivasında hiperemi	16	6	63
Lakrimal efüzyon	14	9	36

faktörü” gibi nöromediyatörlerin de rol aldığı gösterilmiştir^[16,17]. Ayrıca, vernal keratokonjunktivitli hastaların konjunktivalarında östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonunda artış olduğu gözlenmiş ve seksüel hormonların da hastalığın gelişiminde etkisinin olduğu bildirilmiştir^[17,18]. Vernal keratokonjunktivit hastalarının bir kısmının öz geçmişinde astım, egzema, allerjik rinit gibi atopik hastalıkların öyküsü olsa da hastalık tamamen IgE bağımlı değildir. Hastalığın etyopatogenezinde birçok faktör rol oynasa da immün, sinir ve endokrin sistem patolojileri ön plandadır^[17]. Hastalığın başlıca semptomları kaşıntı, fotofobi, yanma hissi ve göz yaşarmasıdır^[1,2,17].

Siklosporin, sıklıkla organ transplantasyonu sonrası kullanılan immün sistemi baskılayıcı bir ajandır^[19]. Topikal olarak ise Sjögren sendromu, Mooren ülseri, oküler skatrisyel pemfigoid, liginöz konjunktivit, vernal keratokonjunktivit ve atopik konjunktivit gibi geniş oküler kullanım alanlarına sahiptir^[3,6,20-24]. Siklosporin, T hücre aktivasyonunu engelleyerek aktive T hücreden salgılanan sitokin ve interlökinlerin neden olduğu inflamasyonu baskılar^[5].

Pucci ve arkadaşları 24 hastada %2’lik topikal siklosporin kullandıkları çalışmalarında semptom ve bulgulara belirgin bir iyileşme olduğunu ve serum eozinofilik katyonik proteinin azaldığını bildirmişlerdir^[25]. Keklikçi ve arkadaşları ise vernal keratokonjunktivit tanısı ile topikal siklosporin A %0.05 tedavisi başladıkları 54 hastada yaptıkları çalışmalarında oküler semptomlar ile konjunktiva sitolojisindeki değişiklikleri karşılaştırmışlar, üç ay sonunda oküler semptomlardaki iyileşme ile birlikte konjunktiva impresyon sitolojisinde inflamatuvar hücrelerin yoğunluğunda azalma tespit etmişlerdir^[26]. Avunduk ve arkadaşları korneal tutulumda daha belirgin olmak üzere semptom ve bulgulara iyileşme olduğunu bildirmişlerdir^[27]. Akpek ve arkadaşları ise topikal siklosporin A’nın steroide dirençli atopik konjunktivitlerdeki etkilerini araştıran çalışmalarında kaşıntı, mukoid sekresyon, göz yaşarması ve fotofobi gibi semptomlarla, bulber konjunktivada kızarıklık, üst tarsal konjunktivada papilla, punktat keratit, korneal neovaskülarizasyon, sikatrizan konjunktivit ve blefarit gibi bulgulara anlamlı değişiklikler gördüklerini ifade etmişlerdir^[24]. Biz de çalışmamızda bulber konjunktiva kızarıklığının şiddetinde azalma tespit ettik, ancak tamamen ortadan kalktığı sadece bir olgu gördük. Yine de siklosporin A’nın hipe-remi üzerindeki etkisinin anlamlı olduğunu ($p < 0.001$) tespit ettik.

Bizim çalışmamızda topikal siklosporin A kullanımını mukoid sekresyon ($p < 0.001$), kaşıntı ($p < 0.001$), göz yaşarması ($p < 0.01$) gibi semptomatik yakınmalarda bu konuda yapılan benzer çalışmalarla paralel olacak şekilde anlamlı saptandı^[24-27]. Yaygın papiller hipertrofi, punktate keratopati gözlenen tüm olgularda tamamen tedavi sağlanmış olsa da kaldırım taşı görünümü, “Horner-Tarantas noktaları” ve “psödogerantokson” tedavisinde dirençle karşılaşıldı.

Çalışmamızdaki yaygın papiller hipertrofi, “Horner-Tarantas noktaları” ve punktate epitel-yopati de kaydedilen anlamlı iyileşme, bu patolojilerde benzer inflamatuvar mediyatörlerin rol aldığını akla getirmektedir. Ancak kaldırım taşı, “psödogerantokson” gibi kronikleşmiş lezyonlarda gelişen inflamatuvar fibrotik sürecin, kısa dönemde lezyonların tedavisinde zorlaştırıcı bir etken olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; vernal keratokonjunktivit hastalarında topikal siklosporin A %0.05 kullanımını kısa dönemde hastalığın oküler semptomlarında anlamlı bir düzelmeye neden olsa da kronikleşmiş bulgularının tedavisinde aynı etkinlikte yanıt alınamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Medhat M, El Hennawi. Vernal keratoconjunctivitis. In: Fraunfelder FT, Roy FH (eds). *Current Ocular Therapy*. 2nd ed. London: WB Saunders Company, 1995:476-7.
2. Neumann E, Gutmann MJ, Blumenkrantz N, Michaelson IC. A review of four hundred cases of vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1959;47:166-72.

3. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:438-42.
4. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96.
5. Borel JF, Baurmann G, Chapman I, Donatsch P, Fahr A, Mueller EA, et al. In vivo pharmacological effects of cyclosporin and some analogues. *Adv Pharmacol* 1996;35:115-246.
6. Secchi AG, Tognon MS, Leonardi A. Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1990;110:641-5.
7. Aguila AJ. Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1% olopatadine hydrochloride versus 0.05% ketotifen fumarate. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:52-5.
8. Shoji J, Inada N, Sawa M. Evaluation of novel scoring system named 5-5-5 exacerbation grading scale for allergic conjunctivitis disease. *Allergol Int* 2009;58:591-7.
9. Leonardi A, DeFranchis G, Zancanaro F, Crivellari G, De Paoli M, Plebani M, et al. Identification of local Th2 and Th0 lymphocytes in vernal conjunctivitis by cytokine flow cytometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:3036-40.
10. Metz DP, Bacon AS, Holgate S, Lightman SL. Phenotypic characterization of T cells infiltrating the conjunctiva in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:686-96.
11. Kamyş Ü, Okudan S, Gündüz K, Özkağmıcı A, Çelebioğlu HR, Aslan U. Vernal keratokonjonktivitli olgularda kan eosinofil sayısı ve serum IgE düzeyinin değerlendirilmesi. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2002;32:724-32.
12. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MH, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57.
13. Maggi E, Biswas P, Del Prete, Parronchi P, Macchia D, Simonelli C, et al. Accumulation of Th-2-like helper T cells in conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis. *J Immunol* 1991;146:1169-74.
14. Calder VL, Jolly G, Hingorani M, Adamson P, Leonardi A, Secchi AG, et al. Cytokine production and mRNA expression by conjunctival T-cell lines in chronic allergic eye disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1214-22.
15. Metz DP, Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman SL. T cell cytokines in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998;100:817-24.
16. Lambiase A, Bonini S, Micera A, Tirassa P, Magrini L, Bonini S, et al. Increased plasma levels of substance P in vernal keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2161-4.
17. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2004;18:345-51.
18. Bonini S, Lambiase A, Schiavone M, Centofanti M, Palma LA, Bonini S. Estrogen and progesterone receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1995;102:1374-9.
19. Koo J, Lee J. Cyclosporine what clinicians need to know. *Dermatol Clin* 1995;13:897-907.
20. Power WJ, Mullaney P, Farrell M, Collum LM. Effect of topical cyclosporin A on conjunctival T cells in patients with secondary Sjögren's syndrome. *Cornea* 1993;12:507-11.
21. Wakefield D, Robinson LP. Cyclosporin therapy in Moore's ulcer. *Br J Ophthalmol* 1987;71:415-7.
22. Alonso A, Bignone ML, Brunzini M, Brunzini R. Ocular autoimmune pemphigoid and cyclosporin A. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34:113-5.
23. Holland EJ, Chan C, Kuwabara T, Palestine AG, Rowsey JJ, Nussenblatt RB. Immunohistologic findings and results of treatment with cyclosporine in ligneous conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1989;107:160-6.
24. Akpek EK, Dart JK, Watson S, Christen W, Dursun D, Yoo S, et al. A randomized trial of topical cyclosporin 0.05% in topical steroid-resistant atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2004;111:476-82.
25. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Caputo R, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:298-303.
26. Keklikci U, Soker SI, Sakalar YB, Unlu K, Ozekinci S, Tunik S. Efficacy of topical cyclosporin A 0.05% in conjunctival impression cytology specimens and clinical findings of severe vernal keratoconjunctivitis in children. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:357-62.
27. Avunduk AM, Kapıcıoğlu Z, Erdöl H, Akyol N. Ağır seyirli vernal keratokonjonktivit vakalarında topikal siklosporin tedavisinin etkinliğinin klinik olarak değerlendirilmesi. *MN-Oftalmoloji Dergisi* 2000;7:278-80.