

Kronik Vernal Keratokonjonktivitli Olgularda Topikal Siklosporin A %0.05 Tedavisi Etkinliğinin Araştırılması

The Efficacy of Topical Cyclosporine A 0.05% in the Treatment of Chronic Vernal Keratoconjunctivitis Cases

Havva KALDIRIM¹, Serpil YAZGAN², Hacı Uğur ÇELİK³, Osman ÇEKİÇ⁴

ÖZ

Amaç: Kronik vernal keratokonjonktivitli olgularda topikal siklosporin A %0.05 tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Mart 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında kronik ve şiddetli vernal keratokonjonktivit (VKK) tanısı alan toplam 64 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde olguların kullandığı topikal ilaçlar (antihistaminik, mast hücre stabilizatörü, steroid olmayan anti inflamatuvar, kortikosteroid) ve sistemik antihistaminikler kesildi. Tedavisiz üç haftalık süre sonunda olgulara topikal siklosporin A %0.05 4x1/gün başlandı. Çalışmaya dahil edilme vizitinde, tedavi süresince birinci, üçüncü, ve altıncı aylarda hastaların rutin göz muayeneleri, semptomların ve bulguların şiddet skorları kaydedildi. Tedavinin ikinci ve altıncı aylarında olguların rutin biyokimya ve hemogram tahlilleri yapıldı.

Bulgular: Olguların kırkaltı tanesi erkek (%72) ve onsekiz tanesi kadındı (%28). Yaş ortalamaları 13±1.4 yıl olarak saptandı. Topikal siklosporin A tedavisinin, semptomların şiddetini anlamlı bir şekilde azalttığı görüldü (p<0.05, Wilcoxon işaretli dizi testi). Klinik bulgulardaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.214). Siklosporin A tedavisinin kesilmesini takip eden iki ay içerisinde 36 (%56) olguda semptomların tekrar şiddetlendiği görüldü. Tedavi süresince hastalarda lokal veya sistemik yan etki görülmedi. Takip süresi ortalama 9±1.2 ay olarak kaydedildi.

Sonuç: Kronik vernal keratokonjonktivit olgularında topikal siklosporin A %0.05 kullanımı semptomların şiddetini ve lokal inflamasyonu kontrol etmede etkili olabilir ancak klinik bulguların düzelmesinde tekbaşına yetersiz kalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Topikal siklosporin A %0.05, vernal keratokonjonktivit.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the efficiency and reliability of topical cyclosporine A 0.05% in chronic vernal keratoconjunctivitis cases.

Materials and Methods: Between March 2010 and June 2011 a total of 64 cases with chronic and severe vernal keratoconjunctivitis (VKC) were included in the study. Three weeks before the cyclosporine A treatment, topical drugs and systemic antihistamines that patients had been using were stopped. Ophthalmological examination, symptoms and signs severity scores were recorded before treatment and at the first, third and sixth months after treatment. Routine biochemistry and hemogram analysis were performed at the second and sixth months.

Results: Forty six (72%) of the cases were male and eighteen (28%) were female. The mean age was 13±1.4 years. Treatment with topical cyclosporine A decreased symptom severity significantly (p<0.05, Wilcoxon signed rank test). There was no statistically significant differences within clinical signs (p=0.214). Recurrence of symptoms within 2 months was described in 36 (56%) of cases after stopping treatment with topical cyclosporine A. Local and systemic side effects were not observed in the patients. The mean follow-up period was 9±1.2 months.

Conclusion: Using topical cyclosporine A 0.05% in chronic vernal keratoconjunctivitis cases might be effective to control symptom severity and local inflammation but it is insufficient by itself to improve clinical findings.

Key Words: Vernal keratoconjunctivitis, cyclosporine A 0.05%.

- 1- M.D., Bağcılar Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
KALDIRIM H., drherdogan@hotmail.com
- 2- M.D., Malatya State Hospital, Eye Clinic, Malatya/TURKEY
YAZGAN S., drsrplyzgn@hotmail.com
- 3- M.D. Asistant, Beyoglu Training and Research Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
CELİK H.U., h.ugurcelik@hotmail.com
- 4- M.D. Professor, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İstanbul/TURKEY
CEKIC O., ocekic@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 24.05.2013

Kabul Tarihi - Accepted: 30.07.2013

Glo-Kat 2014;9:14-18

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Serpil YAZGAN
Malatya State Hospital, Eye Clinic, Malatya/TURKEY

Phone: +90 505 688 39 68

E-Mail: drsrplyzgn@hotmail.com

GİRİŞ

VKK çocukluk ve adolesan çağında görülen, üst kapak ve limbal konjonktivanın çift taraflı, kronik, şiddetli alerjik inflamasyonudur.¹ Sıcak ve kuru hava şartları olan bölgelerde sıklıkla artıp, bahar ve yaz aylarında alevlenmeler gösterir. Kaşıntı, yaşarma, fotofobi ve mukoz sekresyon başlıca semptomları olup, tedavi edilmediğinde korneal ülser ve skar ile sonuçlanabilir.^{2,3} Hafif ve orta şiddetli olguların tedavisinde topikal ve sistemik antihistaminikler, mast hücre stabilizatörleri, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar kullanılır.⁴⁻⁷

Şiddetli olgularda topikal steroidler, tedavinin mihenk taşıdır ve akut semptomlarda dramatik bir düzelme oluştururlar. Ancak uzun süreli steroid kullanımını glokom, katarakt ve lokal immünsupresyonun neden olduğu sekonder enfeksiyon gibi birçok komplikasyon ile sonuçlanabilir.⁸ Bunun yanında bazı hastalarda topikal steroid tedavisine rağmen yine de aktif hastalık olabilir.

Yayınlanan birçok çalışmada VKK patogenezinde eozinofil ve T hücrelerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir.^{9,10} Siklosporin A, Tolypocladium inflatum adlı mantarın nötral, hidrofobik, siklik undekapeptid metabolitidir. interlökin-2 (IL-2) reseptör ekspresyonunun inhibisyonuyla, CD4 T-lenfositlerinin proliferasyonunu inhibe eden bir immünomodulatördür. Eozinofil, mast hücre aktivasyonu ve mediatör salınımı üzerinde de direkt etkileri vardır. Bu etkilerin siklosporin A'nın alerjik inflamasyon tedavisindeki rolünü önemli hale getirdiği düşünülmektedir.¹¹⁻¹³ Birçok çalışmada topikal siklosporin A'nın VKK'ın tedavisinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁻¹⁸

Bu çalışmamızda topikal siklosporin A kullanımının kronik VKK olgularında etkinliğini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında VKK tespit edilen 64 olgu çalışmaya alındı. Tedaviden önce her hastadan yazılı bilgilendirme onayı alındı. Olgular şikayetleri en az bir yıldır devam eden kronik VKK özelliğindedi. Çalışma öncesi hastaların kullanmakta olduğu topikal ilaçlar (antihistaminik, mast hücre stabilizatörü, steroid olmayan antiinflatuar, kortikosteroid) ve varsa sistemik antihistaminikler kesildi. İlaçsız geçen üç haftalık süre sonunda olgulara 4x1/gün topikal siklosporin A %0.05 başlandı.

Ayrıca her hastaya 8x1/gün koruyucu madde içermeyen suni gözyaşı damlaları reçete edildi. Topikal siklosporin tedavisi sırasında akut atak geçiren olguların tedavisine topikal dexametazon %0.1 eklendi. Tedavi öncesi, tedavinin 2. ayı ve sonunda (6.ay) rutin biyokimya ve hemogram değerlerine bakıldı.

Çalışmaya dahil edilme vizitinde, tedavi süresince 1. ay, 3. ay, ve 6. aylarda hastaların rutin göz muayeneleri (görme keskinliği, yarıklı lamba biyomikroskopisi, indirekt oftaloskopisi, göz içi basıncı ölçümü) yapıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonunda hastaların keratometrik değerleri otorefraktometre ile alındı. Her muayenede, hastalar semptomların şiddetini çalışma anketi kullanarak derecelendirdiler (Tablo 1).

Bulgular ise muayene eden hekim tarafından klinik bulguların skorlandığı bir ölçek kullanılarak puanlandırıldı (Tablo 2). Çalışmada kullanılan; semptomların hasta tarafından skorlandığı anket ve hekimin klinik bulguları değerlendirdiği ölçek daha önce tanımlanmış yöntemlerin modifiye edilmesi ile geliştirilmiştir.^{11,18} Semptomlar; kaşıntı, rahatsızlık hissi (yanma, batma, yabancı cisim hissi), fotofobi, mukus akıntısı ve yaşarma olarak sınıflandırıldı.

Bulgular; limbal hipertrofi, üst tarsal konjonktival papiller hipertrofi, bulbar konjonktival hiperemi, konjonktival pigmentasyon, korneal defekt, punktat keratit, korneal vaskülarizasyon olarak sınıflandırıldı. Semptom ve bulguların şiddet skorları tedavi öncesi, tedavi süresince 1. ay, 3. ay, ve 6. aylarda kaydedildi.

Tablo 1: Semptomların skorlaması.

Kaşıntı
0, yok
1, nadiren (haftada 1-2 defa)
2, sıklıkla (günde 1-2 defa)
3, sürekli (günün her saatinde)
Rahatsızlık hissi (yanma, batma, yabancı cisim hissi)
0, yok
1, nadiren (haftada 1-2 defa)
2, sıklıkla (günde 1-2 defa)
3, sürekli (günün her saatinde)
Fotofobi
0, yok
1, hafif (gün ışığında gözleri kısma isteği)
2, orta (koyu gözlük gereksinimi)
3, şiddetli (gözlükle bile devam eden fotofobi)
Mukus akıntısı
0, yok
1, az miktarda, mukoid
2, orta derecede mukoid akıntı, sabah çapaklanma
3, şiddetli akıntı, göz kapakları sabah birbirine yapışık
Yaşarma
0, normal gözyaşı
1, konjonktiva kesesinde dolgunluk hissi
2, göz kapağı kenarından seyrek olarak gözyaşı taşması
3, göz kapağı kenarından sürekli gözyaşı taşması

Tablo 2: Bulguların skorlaması.

Limbal hipertrofi	
0, yok	
1, bir saat kadranında	
2, iki saat kadranında	
3, üç veya daha fazla saat kadranında	
Üst tarsal konjonktival papiller hipertrofi	
0, yok	
1, <1mm, kan damarları seçiliyor	
2, <1mm, kan damarları seçilemiyor	
3, >1mm, dev papillalar	
Bulbar konjonktival hiperemi	
0, yok	
1, 360°'den az hiperemi	
2, 360° hiperemi, konjonktiva beyaz	
3, 360° hiperemi, konjonktiva beyazlığı kaybetmiş	
Konjonktival pigmentasyon	
0, yok	
1, limbus etrafında ve 1 saat kadranı bulbar konjonktivada	
2, limbus etrafında ve 2 saat kadranı bulbar konjonktivada	
3, limbus etrafında ve kapaklar arası yaygın bulbar konjonktivada	
Korneal defekt	
0, yok	
1, iyileşmiş vernal ülser	
2, korneal erozyon	
3, aktif vernal ülser	
Punktat keratit	
0, yok	
1, 1 saat kadranında	
2, 1 saat kadranında ve santral zonda	
3, 2 veya daha fazla saat kadranında	
Korneal vaskülarizasyon	
0, yok	
1, 1 saat kadranında neovaskülarizasyon	
2, 2 saat kadranında neovaskülarizasyon	
3, 3 veya daha fazla saat kadranında neovaskülarizasyon	

Tedavi öncesi ve sonrası şiddet skor ortalamaları karşılaştırılması Wilcoxon işaretli dizi testi ile yapıldı. Çalışma süresince özellikle yaz aylarında güneş ışınlarının yoğun olduğu gündüz saatlerinde kolormatik camlı gözlük veya güneş gözlüğü tavsiye edildi ve şapka takmaları, göl suyuna girmemeleri önerildi.

BULGULAR

Yaş ortalamaları 13 ± 1.4 olan 46 erkek olgu ve 18 kadın olgu çalışmaya alındı. Hastalığın süresi 21 (%32.8) olguda beş yıldan fazla, 25 (%39) olguda 2-5 yıl arasında ve 18 (%28.1) olguda 1-2 yıl arasında değişmekteydi. Tedavi öncesi ve tedavi sonunda (6 ay) semptomların toplam ortalama skorları ve istatistiksel değerlendirmesi yapıldı.

Tedavi öncesi ve tedavinin kesildiği 6. ay sonundaki veriler karşılaştırıldığında, siklosporin A %0.05'in semptomların şiddetine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 3). Bulguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası toplam skor ortalaması karşılaştırıldığında siklosporin A %0.05'in bulgular üzerine etkinliği istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4).

Siklosporin tedavisinin bulgular arasında en çok bulber konjonktival hiperemi, limbal hipertrofi ve üst tarsal konjonktival papiller reaksiyonlar üzerinde etkili olduğu görüldü. Ancak aktif vernal ülser (3 olgu), yaygın bulbar konjonktival pigmentasyon (6 olgu), yaygın punktat keratit (5 olgu), üç veya daha fazla kadrandaki korneal vaskülarizasyon (3 olgu) saptanan olgularda klinik olarak anlamlı iyileşme gözlenmedi.

Siklosporin tedavisine başlamadan önce uzun süre kontrolsüz topikal steroid kullanma öyküsü olan 6 (%9.3) olguda göz içi basınç (GİB) yüksekliği tespit edildi. Beş olguda GİB değerleri steroid kesilmesini takip eden üç haftada normal değerlere indi.

Altıncı olguda ise topikal antiglokomatöz tedavisi ile normal GİB değeri sağlandı. Siklosporin tedavisi süresince tüm olguların GİB değerleri normal sınırlardaydı. Keratokonus şüphesi olan 8 (%12.5) olgunun çekilen korneal topografilerinde ileri evre keratokonus saptandı. Bu olguların tümünde üst tarsal konjonktivada kaldırım taşı görünümünde dev papiller hipertrofi vardı.

Tablo 3: Siklosporin A %0.05' in semptomlara etkisi.

Semptom	Semptom-Skor ortalaması.		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p Değeri
Kaşıntı	2.68	0.64	0.012
Rahatsızlık hissi	2.52	0.56	0.020
Fotofobi	2.54	0.60	0.022
Mukus akıntısı	1.98	0.32	0.036
Yaşarma	2.42	0.36	0.016

Tablo 4: Siklosporin A %0.05' in bulgulara etkisi.

Bulguların Toplam Skor Ortalaması.		
Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p Değeri
4.34±1.8	3.21±1.4	0.214

Topikal siklosporin tedavisinin başlandığı ilk bir ayda 16 (%25) olguda akut atak gelişti. Akut atak gelişen bu olguların tedavisine iki hafta süreyle topikal dexametazon %0.1 eklendi.

Olguların 36 (%56)'sında siklosporin tedavisinin kesilmesini takip eden 2 ay içerisinde tekrar hafiften şiddetli dereceye kadar ataklar gelişti. Nüks gelişen bu olguların hepsi en az 3 yıllık VKK öyküsü olan olgulardı. Tedavi süresince hiçbir olguda ciddi lokal yan etki görülmedi. Tedavinin 2 ve 6. aylarında yapılan kan biyokimya testleri, hemogram değerleri normal olarak saptandı.

TARTIŞMA

Günümüzde akut VKK tedavisinde kortikosteroidler en çok kullanılan ilaçlardır. Topikal, supratarsal enjeksiyon şeklinde ve ciddi korneal hastalıklı olgularda sistemik olarak uygulanabilirler.^{20,21} Akut olgularda dramatik iyileşme sağlayan kortikosteroidlerin uzun süreli kullanılmaları ciddi sistemik ve oküler yan etkilere neden olabileceğinden kronik olgularda tercih edilmemelidirler. Antihistaminikler, steroid olmayan anti-inflamatuvarlar ve mast hücre stabilizatörleri yan etkileri yok denecek kadar az ancak kronik ve şiddetli olgularda yetersiz kalmaktadırlar.^{8,22}

Kronik VKK'li olgulara limbal ve tarsal papillalara kriyoterapi uygulaması geçici iyileşme sağlamakta, tekrar uygulamalar limbal kök hücre kaybına yol açabilmektedir.²⁰ Vernal keratokonjonktivit olgularında histolojik incelemelerde yüksek miktarda eozinofil, mast hücresi, mononükleer hücre ve CD4+ T lenfositlerin görülmesi hastalığın kökeninin daha çok allerjik kaynaklı olduğunu göstermektedir.²³

Siklosporin A, T hücre aktivasyonunu engelleyerek aktive T hücrelerinden salgılanan sitokin ve interlökinlerin neden olduğu inflamasyonu baskılar. Siklosporin, sıklıkla organ transplantasyonu sonrası kullanılan immün sistemi baskılayıcı bir ajandır. Topikal olarak ise Sjögren sendromu, mooren ülseri, oküler skatrisyel pemfigoid, lignöz konjonktivit, vernal keratokonjonktivit ve atopik konjonktivit gibi geniş oküler kullanım alanlarına sahiptir.¹⁴

VKK patogenezinde immunmodülatörlerin rolünün anlaşılmasıyla birlikte kronik ve şiddetli olgularda immunmodülatör ilaç etkinliğini araştıran birçok çalışma yayınlandı.^{12,14-19}

Keklikçi ve ark.,²⁴ VKK tanısı ile topikal siklosporin A %0.05 tedavisi başladıkları 54 hastada yaptıkları çalışmada üç ay sonunda oküler semptomlardaki iyileşme ile birlikte konjonktiva impresyon sitolojisinde inflamatuvar hücrelerin yoğunluğunda azalma tespit etmişlerdir. Daniell ve ark.,¹ randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarında topikal siklosporin A %0.05 ile son klinik skor açısından yararlı bir etki gösterememişlerdir.

Ancak siklosporin A ile tedavi edilen hasta grubunda, göz kapağı kenarı kalınlaşması, inferior ve superior konjonktiva hiperemisi, inferior konjonktival papillalar ve korneal gözyaşı filmi yetersizliğinde anlamlı şekilde daha fazla düzelme olduğunu yayınlamışlardır. Akpek ve ark.,¹⁹ ise topikal siklosporin A'nın steroide dirençli atopik konjonktivitlerdeki etkilerini araştıran çalışmalarında kaşıntı mukoid sekresyon, göz yaşarması ve fotofobi gibi semptomlarda ve bulber konjonktivada kızarıklık, üst tarsal konjonktivada papilla, punktat keratit, korneal neovaskülarizasyon, skatrisan konjonktivit ve blefarit gibi bulgularda anlamlı değişiklikler gördüklerini ifade etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda semptomlarda anlamlı derecede iyileşme gözlenirken bulgularda, özellikle beş yıldan daha uzun süre hastalığı olan olgularda, anlamlı derecede iyileşme görülmedi. Tesse ve ark.,²⁵ 197 hastada %1'lik topikal siklosporin kullandıkları çalışmada ilk atak geçiren olguların tedaviye daha hızlı cevap verdiği, semptom ve bulgularda daha belirgin iyileşme olduğunu bildirmişlerdir.

Biz de çalışmamızda semptomları 1 yıl süredir devam eden 18 olguda semptomlarda daha hızlı iyileşme olduğunu tespit ettik. Bu olguların sadece ikisinin (%11.1) siklosporin tedavisi sonrasında hafif şiddetli akut atak geçirdiği görüldü. Ben Ezra ve ark.,²⁶ yaptığı çalışmada siklosporin A %2 kesilmesini takip eden iki ay içerisinde %75 olguda semptomların tekrar başladığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ilacın kesilmesini takip eden 2 ayda 36 (%56) olguda semptomların yeniden şiddetlendiğini tespit ettik. Nüksleri önleyecek düşük doz, uzun süreli siklosporin tedavisinin etkinliği ve yan etkilerini araştıracak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tam ve ark.,²⁷ yaptığı bir çalışmada ciddi VKK olgu serisinde topikal takrolimus %0.03 etkinliği araştırılmıştır. Ancak yetersiz çalışma, ilacın pomad formunda olması uygulama zorluğuna ve siklosporine göre pahalı oluşu henüz yaygın olarak kullanılmamasına neden olmaktadır.

Sonuç olarak kronik VKK hastalarında topikal siklosporin A %0.05 kullanımı semptomlarda anlamlı bir düzelmeye neden olmakta ancak kronikleşmiş bulguların tedavisinde tekbaşına yetersiz kalmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Daniell M, Constantinou M, Vu HT. Randomised controlled trial of topical ciclosporin A in steroid dependent allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2006;90:461-4.
2. Bonini S, Coassin M, Aronni S, et al. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2004;18:345-51.
3. Kılıç A. Dev papiller konjunktivit: vernal, atopik, etkene bağlı dev papiller. *T Klin J Ophthalmol-Special Topics* 2012;5:19-27.
4. Avunduk AM, Avunduk MC, Kapıcıoğlu Z, et al. Mechanisms and comparison of antiallergic efficacy of topical lodoxamide and cromolynsodium treatment in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2000;107:1333-7.
5. Abelson MB, Ferzola NJ, McWhirter CL, et al. Efficacy and safety of single- and multiple-dose ketotifen fumarate 0.025% ophthalmic solution in a pediatric population. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:551-7.
6. Allansmith MR, Ross RN. Ocular allergy and mast cell stabilizers. *Surv Ophthalmol* 1986;30:229-44.
7. Berdy GJ. The effects of systemic medication on ocular allergic disease. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000;230:26-31.
8. Bonini S, Bonini S, Lambiasi A, et al. Vernal conjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* 2000;107:1157-63.
9. Leonardi A, DeFranchis G, Zancanaro F, 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. 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.
11. Friedlander MH. Ocular allergy. In: Middleton E Jr, ed. *Allergy: Principles and Practice*. St.Louis: Mosby;1988:1469-80.
12. Whitcup SM, Chan CC, Luyo DA. Topical cyclosporine inhibits mast cell-mediated conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:2686-93.
13. Bozkurt B, İrkeç M. Allerji immünolojisi. *T Klin J Ophthalmol-Special Topics* 2012;5:1-9.
14. Kashani S, Mearza AA. Uses and safety profile of ciclosporin in ophthalmology. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:79-89.
15. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:298-303.
16. Tomida I, Schlote T, Brauning J, et al. Cyclosporin A 2% eye-drops in therapy of atopic and vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmologie* 2002;99:761-7.
17. Gupta V, Sahu PK. Topical cyclosporin A in the management of vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2001;15:39-41.
18. Mendicute J, Aranzasti C, Eder F, et al. Topical cyclosporin A 2% in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 1997;11:75-8.
19. Akpek EK, Dart JK, Watson S, et al. A randomized trial of topical cyclosporine 0.05% in topical steroid-resistant atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2004;111:476-82.
20. Resnikoff S, Cornand G, Filliard G et al. Limbal vernal conjunctivitis in the tropics. *Rev Int Trachome* 1988;65:21-72.
21. Singh S, Pal V, Dhull CS. Supratarsal injection of corticosteroids in the treatment of refractory vernal keratoconjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 2001;49:241-5.
22. Easty D, Rice N, Jones B. Disodium cromoglycate (Intal) in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Trans Ophthalm Soc UK* 1971;91:491-9.
23. Metz DP, Bacon AS, Holgate S, et al. Phenotypic characterization of T cell infiltrating the conjunctiva in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:686-96.
24. Keklikci U, Soker SI, Sakalar YB, et al. 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.
25. Tesse R, Spadavecchia L, Fanelli P, et al. Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis with 1% topical cyclosporine in an Italian cohort of 197 children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:330-5.
26. BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, et al. Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:278-82.
27. Tam PM, Young AL, Cheng LL, et al. Topical tacrolimus 0.03% monotherapy for vernal keratoconjunctivitis case series. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1405-6.