

Tedaviye Dirençli Ağır Vernal Konjunktivitlerde Konjunktiva Altı Kortikosteroid Enjeksiyonu

Tülay Şimşek (*), Kudret Dürük (**), Leyla S. Atmaca (**)

ÖZET

Amaç: Klasik tedaviye cevap vermeyen ağır vernal konjunktivitli olgularda, üst kapak konjunktiva altı steroid enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğini belirlemek.

Yöntem: Klasik tedavi yöntemlerine cevap vermeyen ağır vernal konjunktivitli 37 olgunun 74 gözü çalışma kapsamına alındı. Gözlerin 44'ü (%60) mikst, 24'ü (%32) palpebral, 6'sı (%8) limbal vernal konjunktivitli idi. Tek doz 0.5 ml betametazon sodyum fosfat üst kapak iç kısmına, konjunktiva ve Müller kası arasındaki boşluğa enjekte edildi. Gözler semptomlar ve klinik bulguların düzelmesi ile, komplikasyonlar yönünden izlendi. İzlem süresi 4-29 ay (ortalama 12.1±6.3) idi.

Bulgular: Tedavi sonrası mikst tip vernal konjunktivitli 44 gözün 28'inde (%64), palpebral vernal konjunktivitli 24 gözün 23'ünde (%96) olmak üzere toplam 51 (%69) gözde hem klinik, hem de semptomatik düzelme oldu. Geriye kalan 23 gözün 17'sinde (%23) sadece semptomatik düzelme olurken 6'sında (%8) hiçbir düzelme izlenmedi. Semptomatik düzelme olan gözlerin 14'ü mikst, 1'i palpebral, 2'si limbal, hiç düzelme görülmeyen gözlerin 4'ü limbal, 2'si mikst tip vernal konjunktivit idi. İzlem süresi boyunca hastalık 15 (%20) gözde tekrarladı. Komplikasyon olarak bir gözde kapakta ekimoz görüldü.

Sonuç: Tedaviye dirençli ağır vernal konjunktivitlerde, konjunktiva altı steroid enjeksiyonu semptom ve bulguları hızlı düzeltmekte, ancak hastalığı tam ortadan kaldırmamaktadır. Yöntem palpebral ve mikst tip vernal konjunktivitlerde daha etkilidir. Uzun süreli steroidli damlaların kullanımına ait komplikasyonların görülmeyişi, krioterapi, papilla eksizyonu gibi dokulara zarar vermeyişi nedeniyle tercih edilebilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Vernal konjunktivit, kortikosteroid, Konjunktiva altı enjeksiyon

SUMMARY

Subconjunctival Injection of Corticosteroid in the Treatment of Severe Vernal Conjunctivitis

Purpose: To determine efficacy and safety of subconjunctival injection of corticosteroid in patient with vernal conjunctivitis refractory to all conventional therapy.

Methods: We studied 74 eyes of 37 patients with severe vernal conjunctivitis refractory to all conventional therapy. 0.5 ml betamethasone sodium phosphate was injected into between conjunctiva and Muller's muscle of the upper eyelid. Patients were followed up to 4-29 months

(*) Uzman Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(**) Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

TOD XXXII Ulusal Oftalmoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 25.12.1998

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 10.02.1999

Kabul Tarihi: 29.06.2001

(mean 12.1±6.3) to evaluate resolution of clinical signs and symptoms and possible complications.

Results: There was symptomatic and clinical resolution in 28 (64%) eyes of the patients with mixed vernal conjunctivitis and 23 (96%) eyes of the patients with palpebral vernal conjunctivitis. There was only symptomatic relief in 17 (23%) eyes. Symptom relief or regression of clinical sign was not observed in 4 eyes with limbal vernal and in 2 eyes with mixed vernal conjunctivitis (total 6 eyes). Vernal conjunctivitis was recurred in the 15 eyes (20%). Ecchymosis was seen as a complication at the injection area of upper eyelid in one patient.

Conclusion: After subconjunctival corticosteroid injection, symptoms and clinical signs were dramatically improved in patients with severe vernal conjunctivitis. This therapy is more effective in palpebral and mixed vernal conjunctivitis than limbal vernal conjunctivitis. Because lack of complications about long term use of corticosteroid eye drops or other therapeutic modality, this treatment method may be valuable therapeutic approach to treating vernal conjunctivitis refractory to all conventional therapy.

Key Words: Vernal conjunctivitis, corticosteroid, subconjunctival injection

GİRİŞ

Vernal konjunktivit, konjunktiva ile birlikte korneayı da etkileyen, mevsimsel olarak alevlenen, iki taraflı allerjik konjunktivit şekli olup özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde gözlenir. Hastalık gelişiminde karmaşık bir immünopatojenik mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir. Tekrarlayan mast hücreleri ve eozinofil degranülasyonu, konjunktiva ve limbusta trofik değişiklikler ve fibrozis gelişimine neden olur. En sık görülen semptomları şiddetli kaşıntı, fotofobi ve yapışkan ipliksi müköz akıntıdır. Hastalık genellikle üst kapak konjunktivasını etkiler. Karakteristik bulgusu kaldırım taşı görünümünde yoğun papiller hipertrofidir. Ağır vakalarda limbal konjunktiva ve kornea da etkilenir. Korneada punktat keratit, shield ülseri, ataklar sonucu yeni damar oluşumu ve opasite gelişebilir (1,2).

Hastalık yirmili yaşlardan sonra kendiliğinden gerilemekle birlikte, ataklar sırasındaki semptom ve bulguları genellikle şiddetli olup, tedavide kullanılan ajanlar yetersiz kalabilir. Vernal konjunktivit tedavisinde çeşitli yöntemler mevcuttur. Hafif vakalarda güneşten korunma, soğuk kompres, yerel vazokonstriktör veya antihistaminikler tedavi için yeterli iken, daha ağır vakalarda tedaviye nonsteroid antiinflamatuvarlar, steroid ve mast hücreleri stabilizatörlerinin ilavesi gerekmektedir (2-4). Ancak yoğun hipertrofik papilla, korneada shield ülseri ve limbal tutulum ile karakterize ağır olgular hemen daima klasik tedaviye cevap vermemektedirler. Bu olgularda ataklar ciddi kornea neovaskülarizasyonuna, keratoplasti gerektirebilecek kornea opasitelerine neden olabilmektedir. Papilla eksizyonu, krioterapi genellikle tedavide yetersiz kaldığı gibi, konjunktivada skar oluşturabilir. Uzun süreli steroid kullanımına bağlı olarak da ciddi komplikasyonlar gelişerek görme azalabilir. Yine son yıllarda kullanıma giren levocabastin, emedastine, olo-

patadine, topikal siklosporin diğer tedavi yaklaşımları olup, ağır olgularda etkinlikleri sınırlıdır (5-8).

Hastalığın kendisinin ve tedavide kullanılan ilaçlardan bazısının potansiyel körlük nedeni olması nedeniyle, ağır vernal konjunktivitli olguların tedavisinde etkin ve güvenilir yöntemlerin bulunması için araştırmalar devam etmektedir. Tedavisi hem hasta, hem hekim için sorun teşkil eden, uygun ve yeterli tedavi yapılmazsa, görmeyi azaltan ciddi komplikasyonlara neden olabilen ağır vernal konjunktivitlerde, üst kapak konjunktiva altı steroid enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğini belirlemek amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ağır vernal konjunktivitli 37 olgunun 74 gözü çalışma kapsamına alındı. Olgulara öncelikli olarak topikal %0.1 lodoksamid 5x1, %0.05 prednizolon asetat 4x1, diclofenac 4x1, oral asetil salisilik asit 60 mg/kg/gün ve antihistaminikden (astemizol 1x1mg/kg/gün) oluşan tedavi protokolü uygulanmıştı. Tedaviye başlamadan önce konjunktiva sekresyonundan, bakteriyel bir enfeksiyonun eşlik edip etmediğini belirlemek için kültür alındı. Alınan kültürde patojen bakteri üredi ve klinik bulgular bunu destekliyorsa, uygun antibiyotikli damla ve pomad ile enfeksiyon tedavi edildikten sonra çalışma protokolü uygulandı.

Otuzyedi olgunun 74 gözüne üst kapak konjunktiva altı steroid enjeksiyonu, koopere olgularda lokal, olmayanlarda ise genel anestezi altında yapıldı. Lokal anestezi için 5 dakika ara ile 3 defa oxybuprocaine (Benoxinate damla) damlatıldıktan sonra, üst kapak ters çevrilerek enjeksiyon yapılacak bölgeye lidokaine hidroklorür +epinefrin (Jetokain ampul) emdirilmiş pamuk 5 dakika süre ile tutuldu. Uygun anestezi sağlandıktan sonra üst

kapak medialinde, konjonktiva ve Müller kası arasındaki boşluğa insülin enjektörü ile tek doz olarak 0.5 ml. Beta-metazon sodyum fosfat (Celestone ampul) enjekte edildi. Shield ülseri olan olgulara ayrıca koruyucu olarak antibiyotikli damla (Genta) ve pomat (Thiocilline) verildi.

Enjeksiyon sonrası %0.1 Iodoxamid damla 4x1/gün kullanmaya devam eden olgular semptom ve klinik bulguların düzelmesi, komplikasyonlar ve hastalığın tekrarı yönünden değerlendirildi. Bu amaçla olgular enjeksiyon sonrası 2.gün, 1. hafta, 2. hafta 1. ay ve daha sonra üç ay aralar ile kontrole çağrıldı. Shield ülserinin iyileşmesi, sekresyonun kaybolması, papilla boyutlarında küçülme ve miktar olarak en az %50 azalma klinik bulgularda düzelme olarak kabul edildi. Hem klinik hem semptomatik iyileşme varsa tam düzelme, sadece semptomatik iyileşme varsa kısmi düzelme olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede Ki-Kare ve Fisher'in kesin Ki-Kare testi uygulandı.

BULGULAR

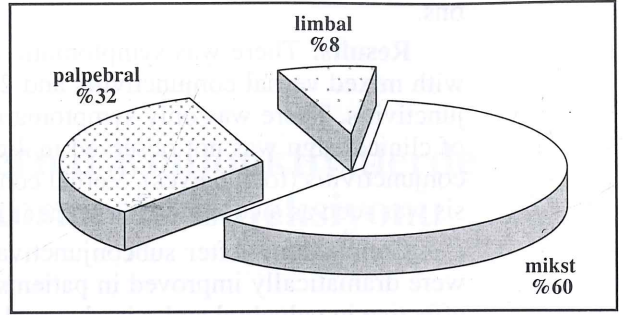
Çalışmaya alınan ağır vernal konjonktivitli 37 olgunun 24'ü (%65) erkek, 13'ü kadın olup, yaşları 4-23 arasıydı (ortalama 11±4.1). 37 olgunun 74 gözüne üst kapak konjonktivaaltı steroid uygulandı. Gözlerin 44'ü mikst (%60), 24'ü (%32) palpebral, 6'sı (%8) limbal vernal konjonktivitti. Mikst tip vernal konjonktivit olan gözlerin 8'inde aynı zamanda shield ülseri vardı. Olgular enjeksiyondan sonra en kısa 4, en uzun 29 ay izlendi (ortalama 12.1±6.3 ay) (Tablo 1, Grafik 1).

Olguların ikisinde alınan kültürden *Streptococcus pneumoniae* üredi. Steroid enjeksiyonundan önce uygun antibiyotik ile tedavisi yapıldı. Tedavi sonrası mikst tip vernal konjonktivitli 44 gözün 28'inde (%64), palpebral vernal konjonktivitli 24 gözün 23'ünde (%96) olmak üzere toplam 51 gözde (%69) hem klinik, hem semptomatik düzelme oldu Tedavinin etkinliğinin vernal konjonktivit tipleri arasında farklılık gösterip göstermediği-

Tablo 1. Olguların özellikleri

Olgu sayısı	37 (74 göz)
Cinsiyet	
Kadın	13
Erkek	24
Yaş	4-23 (Ortalama 11±4.1 yıl)
İzlem	4-29 (Ortalama 12.1±6.3 ay)

Grafik 1. Vernal konjonktivit tipleri



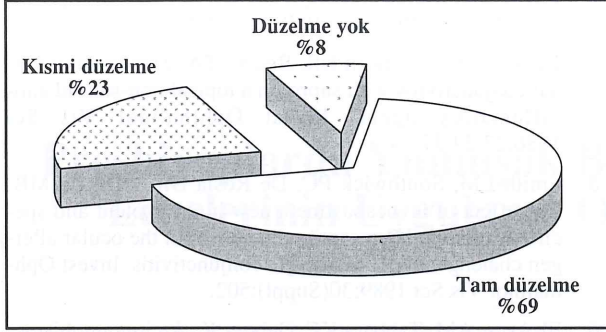
ni belirlemek için yapılan değerlendirmede, hem klinik hem de semptomatik düzelme yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıktı (Ki-Kare testi, $p<0.001$). Bu sonuç konjonktiva altı steroid enjeksiyonunun palpebral tip vernal konjonktivit olgularında daha etkili olduğu şeklinde yorumlandı. Geriye kalan 23 gözün 17'sinde (%23) sadece semptomatik düzelme gözlemlendi. Sadece semptomatik düzelme olan gözlerin 14'ü mikst 1'i palpebral, 2'si ise limbal tip vernal konjonktivitli idi. Hiç düzelme görülmeyen 6 (%8) gözün 4'ü limbal, 2'si mikst tip vernal konjonktivitti. Sadece semptomatik düzelme olan gözler karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıktı (Fisher'in Kesin Ki-Kare testi $p<0.05$). Semptomatik düzelme olan gruplarda göz sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmede Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı (Tablo 2).

Bulgularımızı kısaca özetleyecek olursak; konjonktiva altı steroid enjeksiyonu sonrası ağır vernal konjonktivitli gözlerin %92'sinde tam veya kısmi düzelme (%69 tam düzelme, %23 kısmi düzelme) sağlanırken, sadece %8'lik bir grupta hiçbir düzelme olmamıştır (Grafik 2). Düzelme izlenmeyen gözlerde vernal konjonktivit limbal ve limbal tutulumun ön planda olduğu mikst tip vernal konjonktivit olup, tedaviye en iyi cevap palpebral vernal konjonktivitli olgularda alındı.

Tablo 2. Tedavi sonrası semptomatik ve klinik iyileşme

İyileşme	Vernal konjonktivit tipleri (Göz sayısı)		
	Mikst	Palpebral	Limbal
Klinik ve semptomatik	28	23	-
Semptomatik	14	1	2
Düzelme yok	2	-	4
Toplam	44	24	6

Ki-Kare testi, $p<0.001$, Fisher'in kesin Ki-kare testi $p<0.05$

Grafik 2. *Tedavi sonrası gözlerde düzelme oranları*

Tedavi sonrası shield ülseri tüm olgularda iyileşti. Semptomatik düzelme enjeksiyondan 1-2 (ortalama 1.3 ± 0.5) gün sonra, klinik düzelme ise 5-17 (ortalama 14 ± 3.1) gün sonra izlendi. Dokuz gözde enjeksiyondan 26-54 gün (ortalama 39) sonra, 6 gözde ise bir yıl sonra olmak üzere toplam 15 gözde (%20) hastalık tekrarladı. Nüks olan gözlerin 12'si limbal, 3'ü palpebral tip konjunktivitti. Bu gözlerin 6'sında steroid enjeksiyonu tekrarlandı, diğerleri lokal tedavi ile kontrol altına alındı. İzlem süresi boyunca olgularda kortikosteroid kullanımına ait herhangi bir yan etki izlenmedi. Komplikasyon olarak sadece bir olguda üst kapakta ekimoz görüldü.

TARTIŞMA

Vernal konjunktivit mevsimsel olarak tekrarlamaya eğiliminde olan bir hastalık olup, tedavisi hem hasta hem hekim için sorun teşkil etmektedir. Antijenlerden kaçınma, hiposensitizasyon, kortikosteroidler, mast hücresi stabilizatörleri, antihistaminikler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, krioterapi ve cerrahi eksizyon günümüze kadar uygulanan başlıca tedavi yöntemleridir (1,9). Geçmişte uygulanan hipertrofik papilla eksizyonu ve krioterapi oldukça invazif yöntemler olup, skar oluşumuna neden olduğu gibi bazı olgularda inflamasyonu artırarak hastalığı daha da alevlendirebilmekte ve etkileri kısa sürmektedir. Günümüzde uygulanan tedavi yaklaşımları ise shield ülseri, büyük kaldırım taşı papilla, ve yoğun limbal tutulum ile karakterize ağır vernal konjunktivitlerde yetersiz kalmaktadır.

Aspirin, suprofen gibi nonsteroid anti-inflamatuarlar oral olarak yüksek doz kullanılmış, ancak dev papilla, shield ülserinin olduğu ağır olgularda etkileri yetersiz kalmış, tedavinin kesilmesi ile semptomlar yeniden ortaya çıkmıştır. Ayrıca uzun süre yüksek doz sistemik ilaç alınması, yan etkileri nedeniyle risklidir (10). Yine son yıllarda kullanıma giren lodoksamid, spagulammat, levocabastin hidroklorid, emedastine, olopatadine gibi ajanlar ile yapılan çalışmalarda, bu ilaçların orta dereceli

vernal konjunktivitlerde etkili olduğu, ağır olgularda ise etkinliklerinin sınırlı olduğu bildirilmektedir (5,7).

Lokal %2 siklosporin damlası ile yapılan bir çalışmada, ilacın semptomatik düzelme sağladığı ancak klinik bulgular üzerinde etkisiz olduğu, ilacın kesilmesi ile nükslerin geliştiği bildirilmektedir (11). Beta irradiasyon ile yapılan çalışmalar mevcut olup, uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi, tedavinin sadece özel merkezlerde uygulanabilmesi dezavantajlardır (12).

Konjunktiva altı steroid uyguladığımız olgularımızdan mikst tip vernal konjunktiviti 44 gözün 28'inde (%64), palpebral vernal konjunktiviti 24 gözün 23'ünde (%96) olmak üzere toplam 51 (%69) gözde hem klinik hem semptomatik düzelme oldu. Bu sonuç konjunktiva altı steroid enjeksiyonunun palpebral tip vernal konjunktiviti olgularında daha etkili olduğu şeklinde yorumlandı. Geriye kalan 23 gözün 17'sinde (%23) sadece semptomatik düzelme gözlemlendi. Sadece semptomatik düzelme olan gözlerin 14'ü mikst, 2'si limbal, 1'i ise palpebral tip vernal konjunktiviti idi. Hiçbir düzelme sağlanamayan 6 gözün 4'ü limbal, 2'si mikst tip vernal konjunktivitti. Sonuç olarak konjunktiva altı steroid enjeksiyonu sonrası ağır vernal konjunktiviti gözlerin %92'sinde tam veya kısmi iyileşme sağlanırken, sadece %8'inde iyileşme olmamıştır. Holsclaw 12 olguluk serisinde tüm olgularda semptomatik iyileşme ve klinik bulgularda düzelme olduğunu bildirmektedir (13). Bu çalışmada olgu sayısının az olması nedeni ile başarı oranı yüksek olabilir.

Ağır vernal konjunktiviti olgularda mitomisin C damlası ile yapılan bir çalışmada, semptomlar ve klinik bulguların şiddetinde belirgin düzelme olduğu, ancak kaşıntı sulanma, yabancı cisim hissi, papilla ve Tranta's noktalarında kaybolma yönünden plasebo grubu ile arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda ise gözlerin %69'unda tam düzelme, %23'ünde ise kısmi düzelme sağlanmıştır. Mitomisin damla ile yapılan çalışmada ise hastalığın en önemli semptom ve bulguları tamamen kaybolmamakta, sadece şiddeti azalmaktadır. Ayrıca izlem süresi kısa olduğu için uzun dönem sonuçlar konusunda bilgi yoktur. Bilindiği üzere hastalık tekrar etme özelliğinde olup bizim çalışmamızda 9 gözde enjeksiyondan ortalama 39 gün, 6 gözde ise bir yıl sonra olmak üzere toplam 15(%20) gözde nüks gelişmiştir. Holsclaw ise sadece 2 olgusunda hastalığın tedaviden 7ve 8 hafta sonra tekrarladığını bildirmektedir (13).

Konjunktiva altı kortikosteroid enjeksiyonu, vernal konjunktiviti tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Özellikle küçük çocuklarda hastalık yeniden aynı sezonda bile tekrar etmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, konjunktiva altı steroid uygulamalarının hastalığı orta-

dan kaldırmayıp, olguların çoğunda uzun süreli iyileşme sağladığı görüşündeyiz. Çünkü steroidler esas etyolojik faktörleri ortadan kaldırmadan, inflamasyon aşamasında etkili olmaktadır. İnflamasyonu kapiller geçirgenlik ve hücrel eksudasyonu azaltarak önler. Bu etkisi ise esas olarak polimorfonükleer lökositlerin geçişi ile, inflamatuvar hücrelerden hidrolitik enzim salınımı ve fibroblast çoğalmasını önlemesine bağlıdır (1,2). Kortikosteroid enjeksiyonunun damla formuna göre daha etkili olmasını, vasküler ağdan oluşan papillaların yoğun olduğu bölgeye direk olarak yüksek konsantrasyonda ilaç verilmesine bağlıyoruz. Ayrıca ilacın uzun etkili olması da, ortamda devamlı olarak belirgin konsantrasyonda etken madde bulunmasını sağlamak ve inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması daha iyi bir şekilde önlenmektedir.

Sonuç olarak, klasik tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınamayan ağır vernal konjonktivitlerde, konjonktiva altı steroid enjeksiyonu, ile hızlı semptomatik iyileşme sağlanırken, klinik bulgularda geçici düzelme olmakta, hastalık yeniden tekrar edebilmektedir. Yöntem palpebral ve mikst tip vernal konjonktivitlerde, limbal tip vernal konjonktivite göre daha etkili bulunmuştur. Yöntemin komplikasyon gelişme riski düşük, uygulaması kolay olup enjeksiyon sonrası tek tip ilaç kullanılması yeterli olmaktadır. Uzun süreli kortikosteroidli damla kullanımına ait komplikasyonların görülmeşi, kullanılan ilaç sayısını azaltarak hastanın tedaviye uyumunu artırması, krioterapi ve papilla eksizyonu gibi dokulara zarar vermeyeşi, en önemlisi etkinin hızla başlayarak uzun sürmesi nedeniyle tercih edilebilir bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

- Rodriguez RD, Smith LM, George M et al: Recent advances in the therapy of ocular allergy. *Ophthalmology Clinics of North America* 1990;3:563-574.
- Meyer E, Kraus E, Tonis S: Efficacy of antiprostaglandin therapy in vernal conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1987;71:497-499.
- Foster SC, Duncan J: Randomised clinical trial of topically administered cromolyn sodium for vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1980 ;90:175-181.
- Buckley DC, Caldwell DR, Reaves TA: Treatment of vernal conjunctivitis with suprofen a topical non-steroid anti-inflammatory agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:29-37.
- Smith LM, Southwick PC, De Rosia DR, Abelson MB: The effect of levocabastine a new highly potent and specific histamine H1 reseptör antagonist, in the ocular allergic challenge model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30(Suppl):502.
- El-Asrar AM, Tabbara KF, Geboes K: An immunohistochemical study of topical cyclosporine in vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:156-161.
- Yanni JM, Sharif NA, Gamache DA et al: A current appreciation of sites for pharmacological intervention in allergic conjunctivitis: effects of new topical ocular drugs. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:33-37.
- Akman A, Irkeç M, Orhan M: Effects of lodoxamide disodium cromoglycate and fluorometholone on tear leucotriene levels in vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 1998;12:291-295.
- Gupta S, Khurana AK, Ahluwalia BK: Topical indometacin for vernal keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 1991;69:95-98.
- Abelson MB, Butrus SI, Weston JH: Aspirin therapy in vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1983;95:502-505.
- Secchi AG, Togron MS, Leonardi A: Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1990;110:641-645.
- Daillo JS: Tropical endemic limboconjunctivitis. *Rev Int Trach* 1976;53:71-80.
- Hosclaw DS, Whitcher JP, Wong G et al: Supratarsal injection of corticosteroid in the treatment of refractory vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:243-249.
- Akpek EK, Hasırıpı H, Christen WG Kalaycı D: A randomized trial of low dose topical mitomycin-C in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2000;107:263-269.