



Adenoviral Epidemik Keratokonjonktivit Olgularında Kornea Tabakalarının Konfokal Mikroskopisi ile İncelenmesi

In Vivo Confocal Microscopy Analysis of the Corneal Layers in Adenoviral Epidemic Keratoconjunctivitis

Sevgi Subaşı*, Nurşen Yüksel**, Müge Toprak***, Büşra Yılmaz Tuğan****

*Körfez Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

**Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

***Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

****Ağrı Patnos Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ağrı, Türkiye

Öz

Amaç: Adenoviral epidemik keratokonjonktivite (EKK) prodromal dönemden itibaren oluşmaya başlayan korneal değişimlerin *in vivo* konfokal mikroskopisi (İVKM) ile tanımlanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Polikliniği'ne sulanma, çapaklanma, batma benzeri şikayetlerle başvurup klinik olarak EKK tanısı alan prodromal dönem, punktat keratit, derin epitelyal keratit ve subepitelyal infiltrasyon dönemlerinde muayene edilen toplam 12 hastanın 20 gözünün kornea tabakalarındaki değişimler İVKM ile değerlendirildi.

Bulgular: EKK prodromal döneminde biyomikroskopik muayene bulguları normal iken konfokal mikroskopide sub-bazal pleksusta Langerhans hücre sayılarının arttığı görüldü. Klinik EKK gelişimi sonrasında punktat epitelyal keratit evresinde bazal epitelyum tabakasında kümelenmiş hiperreflektif hücrelerin bulunduğu, Bowman tabakasında Langerhans hücre yoğunluğunun artmış olduğu ve anterior stromal katlarda hiperreflektivitenin olduğu görüldü. Derin epitelyal keratit evresi incelendiğinde kornea bazal epitel hücrelerinin sınırları hiperreflektivite gösteriyordu ve anterior stromal yüzdeki hiperreflektivitenin artıp daha yuvarlak sınırlı hale geldiği görüldü. Subepitelyal keratit evresinde bulgular devam etmekle birlikte anterior stromal yüzdeki hiperreflektivite artmış ve fokal yuvarlak plak görünümü almıştı.

Sonuç: EKK prodromal döneminden itibaren korneada enflamatuvar sürecin başlamış olduğu, aktif dönemde epitelyum ve stromada masif enflamasyon geliştiği subepitelyal infiltrasyon döneminden itibaren de anterior stromal yüzeyde belirgin fokal değişimlerin olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Adenovirüs, epidemik keratokonjonktivit, epitelyal keratit, konfokal mikroskopisi, subepitelyal infiltrat

Abstract

Objectives: To describe the clinical features and microstructural characteristics assessed by *in vivo* confocal microscopy (IVCM) in patients with adenoviral epidemic keratoconjunctivitis (EKC).

Materials and Methods: The study included 20 eyes of 12 patients who presented to the Kocaeli University Medical Faculty, Department of Ophthalmology with complaints of watering, crusting, and stinging, were clinically diagnosed EKC, and were examined by slit-lamp biomicroscopy and IVCM during the prodromal phase and the punctate keratitis, deep epithelial keratitis, and subepithelial infiltration stages of EKC.

Results: While biomicroscopic examination findings were normal during the prodromal period of EKC, IVCM showed an increase in Langerhans cell numbers in the subbasal plexus. After onset of clinical EKC, the punctate epithelial keratitis stage was characterized by findings of hyperreflective cell clusters in the basal epithelium layer, increased accumulation of Langerhans cells in Bowman's layer, and hyperreflectivity in the anterior stromal layers. In the deep epithelial keratitis stage, the basal epithelial cells displayed peripheral hyperreflectivity and the hyperreflectivity of the anterior stromal surface increased and became more rounded. In the subepithelial

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevgi Subaşı, Körfez Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Tel.: +90 544 915 58 93 E-posta: sevgiozel_5@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-1099-9626

Geliş Tarihi/Received: 15.08.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.05.2018

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

keratitis stage, these findings persisted in addition to increased anterior stromal surface hyperreflectivity and focal round plaques.

Conclusion: This study shows that the inflammatory process in the cornea starts in the prodromal period of EKC. Massive inflammation of the epithelium and stroma was observed in the active phase and focal changes were observed on the anterior stromal surface starting in the subepithelial infiltration period.

Keywords: Adenovirus, epidemic keratoconjunctivitis, epithelial keratitis, confocal microscopy, subepithelial infiltrates

Giriş

Viral konjonktivitlerin en sık görülen sebebi adenovirüslerdir. Adenoviral konjonktivitler; akut foliküler konjonktivit, faringokonjonktival ateş, epidemik keratokonjonktivit (EKK) ve kronik konjonktivit tablolarına sebep olabilirler. Özellikle yaz aylarında epidemiler halinde görülen ve %80 orasında keratit ile birliktelik gösteren adenovirüslerin 8., 19. ve 37. serotiplerinin neden olduğu EKK en ağır klinik seyir gösteren tipidir.¹

EKK oküler yüzeyde ciddi enflamasyon oluşturan viral hastalıklardan birisidir. Yedi-10 günlük prodromal dönemden sonra unilateral veya bilateral foliküler konjonktivit görülür, konjonktivit tablosu başlangıcından itibaren 2-4 gün içinde klinik tabloya diffüz epitelyal keratit, devamında ise fokal epitelyal keratit eklenir. Üçüncü hafta itibarıyla subepitelyal infiltrasyon dönemi gelişir ve bu tablo haftalar hatta aylar sürebilir.^{2,3,4}

In vivo konfokal mikroskopi (İVKM) korneanın hücresel düzeyde değerlendirmesini sağlayan non-kontakt bir görüntüleme yöntemidir.⁵ Birçok korneal hastalığın tanısında ve izleminde önemli yeri günümüzde bilinmekle birlikte EKK'nin çeşitli evrelerinde gelişen korneal değişimleri gösteren İVKM bulgularını içeren de çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda bazal epitel düzeyinden başlayıp orta stromaya kadar olan değişimler tanımlanmış ve subepitelyal infiltrasyon dönemlerini hedef alan görüntülemelerde de fokal enflamatuvar odaklar tanımlanmıştır.^{6,7} Bu çalışmada EKK'nin prodromal döneminde oluşmaya başlayan korneal değişimler aydınlatılmaya çalışılmış ve klinik seyri sırasında oluşan bulgular İVKM ile değerlendirilerek literatür bilgileriyle birlikte yorumlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Polikliniği'ne yanma, sulanma, çapaklanma şikayetleriyle başvurup EKK klinik tanısı alan 6 kadın 6 erkek toplam 12 hastanın 20 gözü çalışma kapsamına alındı. Çalışma üniversitemiz yerel etik kurulu tarafından onaylandı ve tüm katılımcılardan muayene öncesi bilgilendirilmiş onam alındı.

Hastalara biyomikroskopi ile klinik değerlendirme sonrası İVKM (Rostock Kornea Modülü/Heidelberg Retina Tomografisi 3, Heidelberg Engineering GmbH, Almanya) muayenesi topikal anestezi altında (%0,5 proparacaine HCl; Alcaine®; Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, ABD) yapıldı. Objektif lensinin üzerine her olguda farklı steril polimetilmetakrilat başlık (Tomocap®; Heidelberg Engineering GmbH, Almanya) yerleştirildi. Başlığın üzerine çekimin başında bir miktar jel (Viscotears®; Carbomer 980, %0,2; Novartis, North Ryde, Avustralya) damlatıldı. Korneanın ve objektifin mesafesi kamera ekranından izlenerek çekime başlandı. Ekranda yüzey epiteli

görüldükten sonra, objektif lensi manuel olarak odaklanarak sırasıyla korneal tabakalardan görüntüler kaydedilerek endotele kadar ulaşıldı.⁸

Hastalara ilk muayeneleri sırasında hem EKK tanısı almış gözlerine hem de hiçbir klinik bulgu saptanmayan sağlam gözlerine İVKM yapıldı. Hastaların EKK gelişmemiş sağlam gözleri prodromal dönemi görüntüleyebilmek için takibe alınıp İVKM görüntülemeleri her kontrol sırasında yapıldı. Takipler sırasında sağlam gözlerinde de klinik EKK gelişen hastaların, klinik EKK bulguları gelişmeden önceki 7-10 gün içerisinde İVKM yapılmış olan gözleri prodromal dönemde (4 göz) olarak değerlendirilirken, takipler boyunca klinik EKK gelişmeyen sağlam olarak takibine devam edilen gözler kontrol (4 göz) olarak değerlendirildi. Klinik hastalık evresinde görüntülenen; 4 göz punktat epitelyal keratit döneminde, 4 göz derin korneal keratit döneminde ve 4 göz ise subepitelyal infiltrasyon döneminde rutin oftalmolojik muayene ile birlikte ön segment fotoğrafları çalışmaya alındı ve İVKM bulguları değerlendirildi. Yarıklı-lamba mikroskopisi bulguları ve hastalığın evreleri kaydedildi. İVKM bulguları: 0= kontrolle aynı, += kontrole göre hafif artış, ++= kontrole göre orta düzeyde artış, +++= kontrole göre ileri düzeyde artış şeklinde skorlandı.⁶ Tüm değerlendirmeler farklı hastalardan farklı evrelerde yapıldı ve hastaların çalışmaya alınan muayene dönemleri Tablo 1'de gösterildi. Daha önce herhangi bir göz hastalığı veya kronik sistemik bir hastalığı bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalara aktif klinik EKK dönemlerinde topikal %0,3 tobramisın (Tobrased, Bilim İlaç, İstanbul, Türkiye) günde 6 defa ve prezervansız gözyaşı damlaları (Tears Naturale Free, Alcon) günde 8 defa olmak üzere verildi ve çalışma kapsamındaki hiçbir hastaya steroid tedavisi verilmedi. Hastaların klinik bulguları düzeldiği yaklaşık 14. günden itibaren tedaviye sadece prezervansız gözyaşı damlaları ile devam edildi.

Bulgular

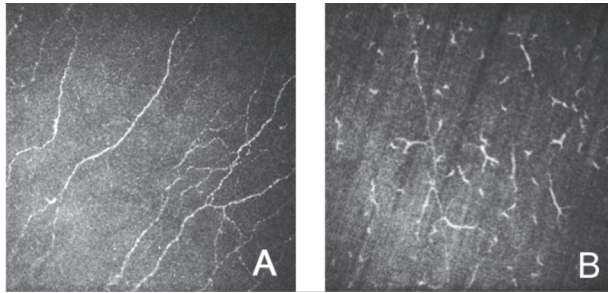
Hastaların klinik özellikleri, hastalık evreleri, yarıklı-lamba mikroskopisi bulguları ve İVKM bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. EKK kliniği gelişmeden prodromal dönemde muayeneleri yapılan gözlerde İVKM'de epitelyal tabaka, Bowman tabakası ve stromal tabakalar normal görünümdeyken sub-bazal pleksusta artmış sayıda Langerhans hücresi olduğu görüldü (Resim 1).

Klinik EKK gelişimi sonrası punktat epitelyal keratit döneminde değerlendirilen hastalarda bazal epitel seviyesinde hücre kümeleri, çevresinde enflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu saptandı. Bowman tabakasında dallanma gösteren dendritik hücrelerde artış gözlemlendi. Ön stromada hiperreflektif hücreler dikkat çekiciydi (Resim 2).

Tablo 1. Hastaların klinik, yarıklı-lamba mikroskopisi ve *in vivo* konfokal mikroskopi değerlendirmeleri

Hasta/ Göz	Yaş/ Cins	Muayene zamanı	EDGK	Yarıklı-lamba mikroskopisi			Konfokal mikroskopi		
				Punktat keratit	Derin epitelyal keratit	Subepitelyal infiltrat	Dendritik hücreler	Bazal epitelde hiperreflektivite	Ön stromada hiperreflektivite
1/OD	28/E	7. gün	0,9	+			++	++	+
1/OS		P	1,0				+	0	0
2/OD	40/K	5. gün	0,9	+			+	++	++
3/OS	37/E	6. gün	0,8	+			++	+++	+
4/OS	44/K	4. gün	1,0	+			++	+++	+
5/OD	29/E	10. gün	1,0		+		++	++	++
5/OS		P	1,0				+	0	0
6/OD	65/E	P	1,0				+	0	0
6/OS		12. gün	0,8		+		+++	++	++
7/OD	53/K	14. gün	0,9		+		++	++	++
7/OS		P	1,0				+	0	0
8/OD	42/E	10. gün	1,0	+	+		++	++	+++
9/OD	44/E	20. gün	0,9			+	++	+	++
9/OS		K	1,0				0	0	0
10/OD	38/K	22. gün	0,9			+	+++	+	++
10/OS		K	1,0				0	0	0
11/OD	28/E	K	1,0				0	0	0
11/OS		21. gün	0,8			+	+++	++	+++
12/OD	50/K	K	1,0				0	0	0
12/OS		20. gün	0,9			+	++	++	+++

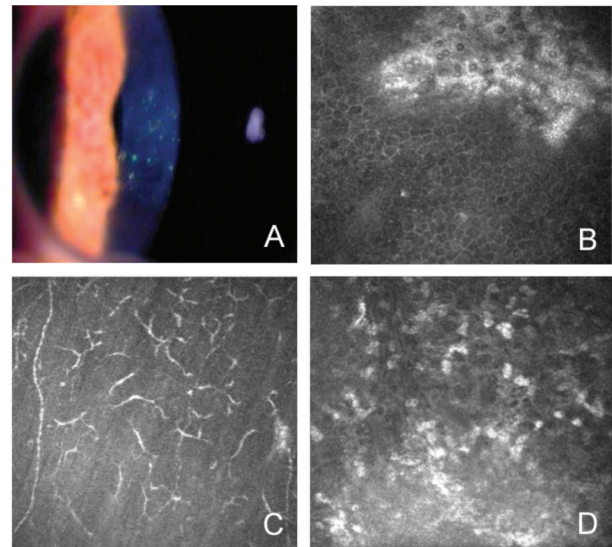
EDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, OD: Sağ göz, OS: Sol göz, P: Prodromal dönem, K: Kontrol. Skorlamalar gereç ve yöntem bölümünde belirtilmiştir. 2., 3., 4. ve 8. hastaların diğer gözleri çalışma kapsamına alınmamıştır



Resim 1. Sağlam korneada sub-bazal plexus görünümü (A). Prodromal dönemde sub-bazal plexusta artmış Langerhans hücreleri (B)

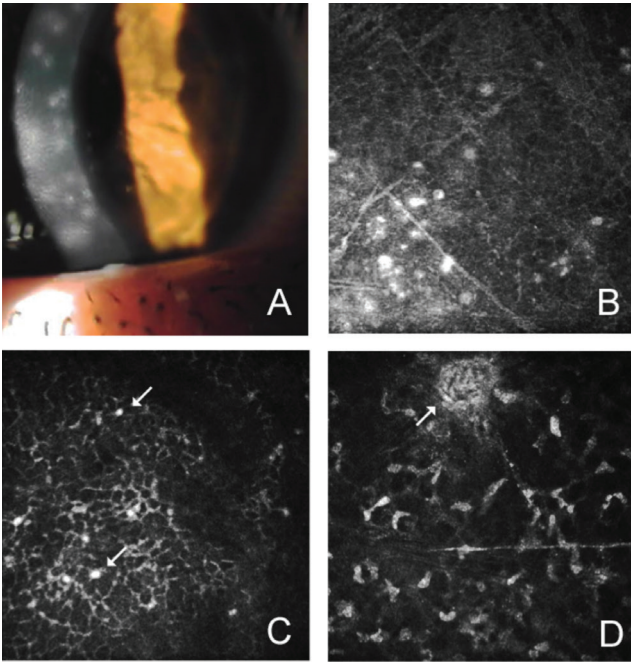
Derin epitelyal keratit evresinde görüntülenen hastalarda keratit odaklarında bazal epitel seviyesinde hücrelerin sınırları hiperreflektivite göstermekteydi ve punktate hiperreflektivite şeklinde enflamatuvar hücreler dikkat çekiyordu, ön stromadaki hiperreflektif alanlar fokal yuvarlak sınırlı bir hal almıştı. Sub-bazal plexusta Langerhans hücrelerinde artış devam etmekteydi (Resim 3).

Subepitelyal infiltrat döneminde hala bazal epitelde hiperreflektif odaklar ve enflamatuvar hücreler görülürken ön stromadaki hiperreflektif alanlar daha da belirginleşen yuvarlak hiperreflektif plaklar haline gelmişti. EKK seyrinde olgularda

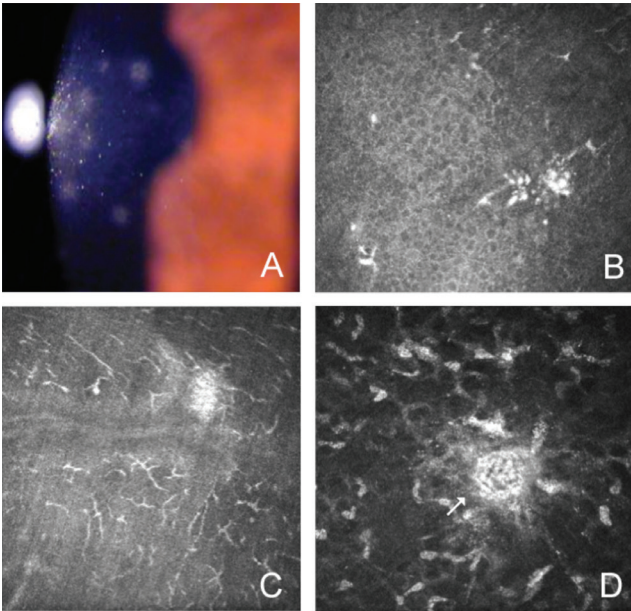


Resim 2. Korneada flouressein ile boyanan punktate keratit odakları (A). Bazal epitelyal tabakada hücre kümeleri (B). Artmış Langerhans hücreleri (C). Ön stromada hiperreflektivite (D)

derin stromal katlarda ve endotelde değişiklik saptanmadı (Resim 4).



Resim 3. Derin epitelyal keratit odakları (A). Bazal epitel ile ön stromal yüzey arasında hiperreflektan enflamatuvar hücreler (B). Sınırlarında artmış refleksivite gözlenen bazal epitel hücreleri, enflamatuvar hücreler (ok) (C). Ön stromada fokal enflamatuvar odak (ok) (D)



Resim 4. Subepitelyal infiltrasyon alanları (A). Bazal epitelde hiperreflektif keratit odağı (B). Sub-bazal pleksusta Langerhans hücre bağlantıları (C). Ön stromada yuvarlak sınırlı fokal hiperreflektif plak (ok) (D)

Tartışma

Kornea vücuttaki sinir inervasyonu en fazla olan dokudur ve bu inervasyon korneal duyarlılığı oluşturur. Oküler enfeksiyonlar, herpetik göz hastalığı, kuru göz sendromu ve diyabet gibi

pek çok hastalık korneal duyarlılığı bozar.^{9,10,11,12,13,14} Hayvan çalışmaları korneal enflamasyon ile inervasyon arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.^{15,16} Hamrah ve ark.¹⁷ ve Liu ve ark.¹⁸ korneada immatür halde bulunan dendritik hücrelerin enflamasyon ve transplantasyonlar sonrası matürasyona uğradıklarını göstermiştir. Enflamasyon olmayan sakin şartlarda dendritik hücreler merkezi kornea epitelinde ve anterior stromada bulunur iken, enflamasyon sırasında tüm kornea infiltre edilir ve korneanın patojenlere cevap vermeye hazır hale gelmesini sağlarlar.¹⁹ Bu hücrelerin *in vivo* şartlarda da görüntülenmesini sağlayan İVKM bulguları sayesinde immün aktif durumlarda korneadaki artışları görüntülenmeye başlanmıştır.

EKK seyrinde korneal tutulum oluşmakta ve hastalığın seyrine göre değişik aşamalarda farklı korneal bulgular izlenmektedir. Korneal tutulum hastalarda kuru göz, bulanıklık, kamaşma, görme azalması, irregüler astigmatizma gibi bulgulara neden olur.²⁰ Başlangıçta korneada ve konjonktivada herhangi bir bulgu olmadan seyreden prodromal dönem sonrası 7-10 gün içerisinde konjonktivit tablosu gelişir. Çalışmamızda biyomikroskopi bulguları ve klinik bulguların normal olduğu bu dönemde enflamasyonun aslında başladığını gösterir tarzda İVKM'de sub-bazal pleksusta Langerhans hücre artışı dikkat çekicidir. Bu bulgular sağlam gözde prodromal bir süreç başladığını ve klinik hastalık evresinin gelişeceğini desteklemektedir.

Aktif foliküler konjonktivit döneminde korneada punktat epitelyal keratit oluşumu görülmekte ve sonrasında subepitelyal infiltrasyonun görüldüğü tip 4 hipersensitivite reaksiyonuna bağlı geliştiği düşünülen enflamatuvar süreç uzun süre devam etmektedir. EKK seyri boyunca bazal epitel ve ön stromal yüzeyde enflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu İVKM'de dendritik hücre yoğunluğunun artışıyla gösterilmiştir.^{6,7,21}

Sub-bazal pleksustaki dendritik hücre artışı EKK ve herpes simpleks keratitinde görülen önemli İVKM bulguları olarak kabul edilmektedir. Öztürk ve ark.²² herpetik keratokonjonktivit ve adenoviral EKK'nin klinik seyri itibarıyla olan benzerlikleri ve İVKM ortak bulguları nedeniyle sıklıkla karışabileceklerini bildirmiştir. Ayrıca EKK olan hastaların %74'ünde enflamatuvar hücre aktivasyonu sonrası korneal duyarlılıkta geçici azalma tanımlanmıştır.²²

Subepitelyal infiltrasyon döneminde stromada enflamatuvar odaklara ek olarak enflamatuvar hücrelerde artış izlenmektedir. Dosso ve Rungger-Brandle⁶ tarafından daha ileri süreçlerde Langerhans hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir, çalışmamız erken subepitelyal infiltrat dönemini kapsamaktadır ve Langerhans hücrelerinde bu dönemde artış gözlenmiştir, bulgularımız literatürle uyumludur.

Sonuç

EKK kornea tutulumunun klinik hastalık evresinde değil prodromal dönemden itibaren başlayan Langerhans hücresi artışı ile başladığı, çalışmamızda İVKM bulgularına dayanarak gösterilmiştir. Klinik hastalık evrelerinde İVKM'de epitelyal keratit gelişimiyle görülen dendritik hücre artışı, bazal epitelyal tabakada ve ön stromal yüzeyde hiperreflektif plaklarla seyreden

bulgular görülmektedir. Subepitelyal infiltrasyon döneminde lezyonlar daha fokal bir hal almakta ve yine arka stromal yüzeye uzanmadan devam etmektedir. Bulgularımız doğrultusunda İVKM ile prodromal dönemden itibaren korneal bulguların klinik EKK'nin gelişeceği sinyali verdiğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Alınmıştır (Proje numarası: KÜ GOKAEK 2016/237).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Nurşen Yüksel, **Dizayn:** Sevgi Subaşı, **Nurşen Yüksel, Veri Toplama ve İşleme:** Sevgi Subaşı, **Müge Toprak, Analiz ve Yorumlama:** Nurşen Yüksel, **Sevgi Subaşı, Müge Toprak, Büşra Yılmaz Tuğan, Literatür Arama:** Sevgi Subaşı, **Yazan:** Sevgi Subaşı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Chang C, Sheu M, Chern C, Lin K, Huang W, Chen C. Epidemic keratoconjunctivitis caused by a new genotype of adenovirus type 8 (Ad8)-a chronological review of Ad8 in SouthernTaiwan. *Jpn J Ophthalmol*. 2001;45:160-166.
- Dawson CR, Hanna L, Togni B. Adenovirus type 8 infections in the United States. IV. Observations on the pathogenesis of lesions in severe eye disease. *Arch Ophthalmol*. 1972;87:258-268.
- Murah WF. Epidemic keratoconjunctivitis. *Ann Ophthalmol*. 1988;20:36-38.
- Chodosh J, Astley RA, Butler MG, Kennedy RC. Adenovirus keratitis: a role for interleukin-8. *Invest Ophthalmol*. 2000;41:783-789.
- Niederer RL, McGhee CN. Clinical in vivo confocal microscopy of the human cornea in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29:30-58.
- Dosso AA, Rungger-Brandle E. Clinical course of epidemic keratoconjunctivitis. Evaluation by in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2008;27:263-268.
- Kocabeyoğlu S, Mocan MC, İrkeç M. In Vivo Confocal Microscopic Findings of Subepithelial Infiltrates Associated with Epidemic Keratoconjunctivitis. *Turk J Ophthalmol*. 2015;45:119-121.
- Bitirgen G, Özkağrıncı A. Sağlıklı İnsan Korneasında Hücre ve Sinir Liflerinin İn Vivo Konfokal Mikroskopi ile Değerlendirilmesi Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2014;34:256-261
- Kurbanyan K, Hoesl LM, Schrems WA, Hamrah P. Corneal nerve alterations in acute Acanthamoeba and fungal keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Eye (Lond)*. 2012;26:126-132.
- Rosenberg ME, Tervo TM, Müller LJ, Moilanen JA, Vesaluoma MH. In vivo confocal microscopy after herpes keratitis. *Cornea*. 2002;21:265-269.
- Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, Zheng L, Shahatit BM, Bayhan HA, Dana R, Pavan-Langston D. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology*. 2010;117:1930-1936.
- Tuominen IS, Kontinen YT, Vesaluoma MH, Moilanen JA, Helintö M, Tervo TM. Corneal innervation and morphology in primary Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:2545-2549.
- Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Ratiglia R. The cornea in Sjogren's syndrome: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:2017-2022.
- De Cilla S, Ranno S, Carini E, Fogagnolo P, Ceresara G, Orzalesi N, Rossetti LM. Corneal subbasal nerves changes in patients with diabetic retinopathy: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5155-5158.
- Ferrari G, Chauhan SK, Ueno H, Nallasamy N, Gandolfi S, Borges L, Dana R. A novel mouse model for neurotrophic keratopathy: trigeminal nerve stereotactic electrolysis through the brain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2532-2539.
- Ueno H, Ferrari G, Hattori T, Saban DR, Katikireddy KR, Chauhan SK, Dana R. Dependence of corneal stem/progenitor cells on ocular surface innervation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:867-872.
- Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. The corneal stroma is endowed with a significant number of resident dendritic cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:581-589.
- Liu Y, Hamrah P, Zhang Q, Taylor A, Dana MR. Draining lymph nodes of corneal transplant hosts exhibit evidence for donor major histocompatibility complex (MHC) class II-positive dendritic cells derived from MHC class II-negative grafts. *J Exp Med*. 2002;195:259-268.
- Hamrah P, Zhang Q, Liu Y, Dana MR. Novel characterization of MHC class II-negative population of resident corneal Langerhans cell-type dendritic cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:639-646.
- Sundmacher R, Hillenkamp J, Reinhard T. Prospects for therapy and prevention of adenovirus keratoconjunctivitis. *Ophthalmologe*. 2001;98:991-1007.
- Alsuhaibani AH, Sutphin J, Wagoner MD. Confocal microscopy of subepithelial infiltrates occurring after epidemic keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2006;25:1102-1104.
- Öztürk HE, Sönmez B, Beden U. Corneal sensitivity may decrease in adenoviral epidemic keratoconjunctivitis-a confocal microscopic study. *Eye Contact Lens*. 2013;39:264-268.