



Alerjik Konjonktivit ile İlgili Güncel Bilgiler

Current Knowledge in Allergic Conjunctivitis

© Beatriz Vidal Villegas*, © Jose Manuel Benitez-del-Castillo*,**,***

*San Carlos de Madrid Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Madrid, İspanya

**Madrid Complutense Üniversitesi, Ramón Castroviejo Göz Hastalıkları Araştırma Enstitüsü, Madrid, İspanya

***Clínica Rementería, Madrid, İspanya

Öz

Alerjik konjonktivit, çocukları ve yetişkinleri etkileyen, yaşam kalitesinin bozulmasına ve bazen geri dönüşü olmayan görme hasarına neden olan prevalansı giderek artan bir hastalıktır. Hastalığın çeşitli formları vardır. Bazıları mevsimsel ve perennial alerjik konjonktivit, dev papiller konjonktivit ve kontakt alerjik blefarokonjonktivit gibi alerjen kaynaklı iken, vernal keratokonjonktivit ve atopik keratokonjonktivit gibi diğerleri her zaman alerjen maruziyeti ile açıklanamamaktadır. Bu derlemede alerjik konjonktivit klinik seyri, karakteristik özellikleri ve ayırıcı tanısını gözden geçiriyor, patofizyoloji ve tedavideki son gelişmeleri vurguluyoruz.

Anahtar Kelimeler: Alerjik konjonktivit, alerjik keratokonjonktivit, kontakt blefarokonjonktivit, vernal keratokonjonktivit, atopik keratokonjonktivit, oküler alerji

Abstract

Allergic conjunctivitis is a disease of increasing prevalence that affects both children and adults and causes significant deterioration of their quality of life and sometimes irreversible visual damage. There are various forms of the disease, some are allergen-induced such as seasonal and perennial allergic conjunctivitis, giant papillary conjunctivitis, and contact allergic blepharoconjunctivitis, whereas others are not always explained by allergen exposure, such as vernal keratoconjunctivitis and atopic keratoconjunctivitis. We review their clinical course, characteristics, and differential diagnosis, and highlight recent advances in their pathophysiology and treatment.

Keywords: Allergic conjunctivitis, allergic keratoconjunctivitis, contact blepharoconjunctivitis, vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis, ocular allergy

Alerjik Konjonktivit

Alerjik konjonktivit çevresel alerjenlere oküler yanıtın kaynaklanan bir grup hastalıktır. Toplumda %10-20 oranında görülür.^{1,2} Alerji oranları artmaktadır ve şu anda dünya nüfusunun yaklaşık %20'si bir tür alerjiden etkilenmektedir. Alerjik hastaların %40-60 kadarı oküler semptom verir.³

Alerjik konjonktivit genellikle görmeyi etkilemese de hastalığın bazı formlarından daha sık etkilenmeleri nedeniyle özellikle çocuk ve adolesanların yaşam kalitesini önemli derecede

düşürmekte ve semptomlara neden olmaktadır.¹ Ancak, bazen, şiddetli formlar komplike bir seyir izleyerek korneayı tutarsa, kornea skarı ve pannusa neden olarak görmeyi olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle hastaların yaşam kalitesini artırmak, relaps sayısını azaltmak ve olası komplikasyonları önlemek için bu hastalıkların erken teşhis edilip uygun şekilde tedavi edilmesi önemlidir.

Alerjik konjonktivit genellikle bilateraldir ve aşağıdakileri ortak oküler semptom ve bulgular görülür:³

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Beatriz Vidal Villegas, San Carlos de Madrid Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Madrid, İspanya

Tel.: +34627381322 E-posta: beatrizvidalvillegas@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-9352-1400

Geliş Tarihi/Received: 10.02.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.06.2020

Cite this article as: Villegas BV, Benitez-del-Castillo JM. Current Knowledge in Allergic Conjunctivitis. Turk J Ophthalmol 2021;51:45-54

- Alerjik göz hastalığının ayırt edici bulgusu kaşıntı,
- Yabancı cisim hissi,
- Seröz veya muköz akıntı,
- Konjonktival hiperemi,
- Tarsal papiller reaksiyondur.

Semptomlar, hastalığın erken veya geç döneminde ortaya çıkanlar olarak ayrılabilir. Erken belirtiler histaminin reseptörlerine bağlanmasından kaynaklanır ve ilk olarak Fauquert tarafından önerilen TIREd (Tearing, Itching, Redness, and Edema) kısaltması ile ifade edilen sulanma, kaşıntı, kızarıklık ve ödemden (konjonktival veya palpebral) oluşur.⁴ Geç bulgular saatler sonra ortaya çıkar ve epitelin lenfositler, nötrofiller, bazofiller ve eozinofillerden oluşan çeşitli hücrelerle infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu ikinci evre, FOGA kısaltması ile ifade edilen fotofobi, oküler ağrı, görme bozukluğu ve akıntı (POVD, photophobia, ocular pain, visual impairment, and discharge) ile kendini gösteren kronik enflamasyona yol açar.^{4,5}

Alerjik konjonktivit tip 1 alerjik reaksiyon sonucu gelişir.⁵ Duyarlı bireylerde, alerjen konjonktivaya ulaştığında reaksiyonu tetikler: Th2 hücreleri B-hücrelerinden immünoglobulin E (IgE) üretimini indükleyen sitokinler üretir. Salgılanan IgE, mast hücrelerinin membranına ve ayrıca alerjene bağlanabilir ve enflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına neden olabilir.⁵

Alerjik konjonktivitin sınıflandırılması, yakın zamanda Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin (EAACI) Oküler Alerji grubu tarafından güncellenmiştir. Oküler yüzey aşırı duyarlılık bozuklukları iki gruba ayrılmaktadır: oküler alerji veya oküler alerjik olmayan aşırı duyarlılık (Tablo 1).^{6,7} Birinci grup, oküler alerji, IgE aracılı veya IgE aracılı olmayan mekanizmalardan kaynaklanabilmektedir.^{6,7} IgE aracılı oküler alerji, mevsimsel alerjik konjonktivit (MAK), perennial alerjik konjonktivit (PAK), vernal keratokonjonktivit (VKK) ve atopik keratokonjonktivittir (AKK). IgE aracılı olmayan formlar arasında kontakt blefarokonjonktivit (KBK), VKK ve AKK yer alır. İkinci grup, alerjik olmayan oküler aşırı duyarlılık, dev papiller konjonktivit (DPK), irritatif konjonktivit, irritatif blefarit ve diğer sınırdan veya mikst formlardan oluşur.

VKK ve AKK'nin hem IgE aracılı hem de IgE aracılı olmayan mekanizmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Öte yandan, farklı alerjik konjonktivit türleri bazen birbiri ile ilişkilidir, çünkü bir formdan etkilenen hastalarda daha sonra diğer oküler aşırı duyarlılık türlerinden biri gelişebilir.

Aşağıdaki bölümlerde alerjik konjonktivitin en sık görülen formları, klinik prezentasyonları, tedavileri ve gelecekteki tedavi beklentileri gözden geçirilecektir (Tablo 2).

Mevsimsel ve Perennial Alerjik Konjonktivit

ABD'deki oküler alerji olgularının %95'inden fazlasını mevsimsel akut konjonktivit (MAK) ve perennial akut konjonktivite (PAK) oluşturur ve en yaygın görülen alerjik konjonktivit türüdür.^{2,8,9} Akut konjonktivitin mevsimsel veya perennial olması hastalığın seyri ile ilişkilidir. Her iki cinsiyette de görülür ve popülasyonun %15 ila %40'ını etkiler.⁹ Saman nezlesi konjonktiviti olarak da bilinen MAK, genellikle çim polenleri gibi dış mekan kaynaklı hava alerjenlerine bağlı olarak ortaya çıkan ve bu nedenle mevsimlere ve iklime göre değişebilen yılın sadece belirli dönemlerinde ortaya çıkan bilateral akut bir hastalıktır. PAK'de bilateral, ancak alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik bir hastalıktır ve genellikle toz akarları veya evcil hayvan tüyleri gibi iç mekan kaynaklı hava antijenlere bağlıdır. İki hastalık arasındaki fark basitçe semptomların periyodikliğidir; MAK genellikle ilkbahardan sonbahara kadar daha kötüdür ve soğuk aylarda azalır. PAK ise yıl boyunca ortaya çıkar ve genellikle daha az şiddetlidir.^{2,5} Semptomların yoğunluğuna ve yaşam kalitesini etkilemesine bağlı olarak her iki form da hafif, orta veya şiddetli olabilir.^{10,11} Ancak, hastaların yarısından fazlası her gün semptomları olduğunu bildirmekte ve yaklaşık %75'i semptomlarını şiddetli olarak nitelendirmektedir.¹²

MAK ve PAK genellikle alerjik rinit ve/veya astım şeklinde solunum sistemini tutan sistemik alerjik bir hastalığın (tip 1 IgE bağımlı aşırı duyarlılık) oküler formlarıdır.⁹ Alerjik rinit popülasyonun yaklaşık %20'sini etkiler ve alerjik rinitli hastaların yaklaşık %57'sinde oküler semptomlar görülür ancak alerjik rinit, alerjik konjonktivit için bir ön koşul değildir.^{10,11,13,14} Bununla birlikte alerjik astım, rinit ve konjonktivit, havadaki antijenlere karşı IgE aracılı bir alerji sonucu ortaya çıktığından ortak bir patofizyolojiye sahiptir. Duyarlı bireylerde, alerjene özgü IgE mast hücrelerinin yüzeyine bağlanır, bu nedenle antijen bu mast hücrelerinin membranında bulunan reseptörlere bağlandığında, histamin, lökotrienler, prostaglandinler ve diğer enflamatuvar mediyatörler gibi önceden sentezlenmiş enflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasını tetiklerler.⁹ Havadaki alerjenlere karşı spesifik IgE antikorların pozitifliği hemen hemen tüm olgularda gösterilebilir.¹⁵ Daha sonra enflamatuvar bir yanıt aktive olur ve 30 dakika içinde akut semptomatik bir reaksiyon ortaya çıkar ve ardından semptomları devam etmesine neden olan ek mast hücreleri, eozinofiller ve diğer enflamatuvar hücrelerin konjonktivaya gelmesiyle ikinci bir gecikmiş faz gelişir.⁸

Tablo 1. Oküler yüzey aşırı duyarlılık bozukluklarının sınıflandırılması

Oküler yüzey aşırı duyarlılık bozuklukları		
Oküler alerji		Oküler alerjik olmayan aşırı duyarlılık
IgE aracılı oküler alerji Mevsimsel alerjik konjonktivit Perennial alerjik konjonktivit Vernal keratokonjonktivit Atopik keratokonjonktivit	IgE aracılı olmayan oküler alerji Kontakt blefarokonjonktivit Vernal keratokonjonktivit Atopik keratokonjonktivit	Dev papiller konjonktivit İrritatif konjonktivit İrritatif blefarit Diğer/sınırdan formlar
IgE: İmmünoglobulin E		

Hastalar alerjenle temas ettiğinde akut/subakut semptomlar yaşarlar ve ataklar arasında bu semptomlar tamamen geriler. TİREd (sulanma, kaşıntı, kızarıklık ve ödem) başlıca belirtilerdir, ancak fotofobi, hafif papiller reaksiyon, kemozis (Şekil 1) ve palpebral ödem de görülebilir.⁴ Konjonktivitin bu formunda, kaşıntı ve kemozis temel semptomlardır ve hiperemi derecesiyle tamamen orantısız olabilir.^{14,16} Kaşıntı tipik olarak konjonktivanın nazal yarısında daha kötüdür. Sulu akıntı bir miktar mukus içerebilir ve bu da yanıltıcı olabilir.¹⁷ MAK ve PAK'de kornea tutulumu nadir görülmekle birlikte ağır formlarda görülebilmektedir.^{6,18}

Kuru göz hastalığı, blefarit, oküler rozase, prezervanlardan kaynaklanan oküler toksisite veya Meibom bezi disfonksiyonu gibi oküler yüzey bozuklukları bu hastalıkların ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmalıdır.^{5,17,19}

Tedavi alerjiden kaçınma, semptomları hafifletme ve komplikasyonları önlemeye yönelik olmalıdır. Polen miktarındaki mevsimsel artışlar gibi alerjen maruziyeti



Şekil 1. Oküler aşırı duyarlılık bozukluklarında kemozis

öngörülerek, enflamasyon kronik hale gelmeden önce inhibe edilebilir ve kuru göz veya AKK gelişimi önlenir.²⁰

Vernal Keratokonjonktivit

VKK genellikle üst tarsal veya limbal konjonktivayı etkileyen bilateral kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle tropikal veya ılıman/ılık iklimlerde görülmekle birlikte soğuk iklimlerde de daha az sayıda görülebilmektedir.¹⁶ Avrupa'da insidansı 10.000 kişide 1,2 ile 10,6 arasındadır.¹⁶ Çoğunlukla erkekler olmak üzere okul çağındaki veya ergenlik öncesi dönemdeki çocuklarda görülür, ancak tropikal bölgelerde her iki cinsiyeti de eşit düzeyde görülebilir.^{21,22} Genellikle mevsimsel olarak gelişir, ilkbahar sonu ve yaz döneminde maksimum insidansa sahiptir, bu da polenlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğunu düşündürmektedir. Ancak, özellikle hastalık perennial hale gelebileceği sıcak iklimlerde yıl boyunca semptomlar görülebilir.^{21,22}

VKK'ye tip 1 (IgE bağımlı) ve tip 4 (IgE bağımsız) immün patojenik mekanizmalar neden olmaktadır.^{21,23,24} VKK'li hastalarda aktive CD4+ T-lenfosit ve karakteristik olarak Th2 sayısında artış vardır, bu da tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonunu düşündürmektedir.^{22,23} VKK'li çocukların Ig eksikliği ve D vitamini eksikliği prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir; D vitamini eksikliği güneşten kaçınma ile açıklanabilir.^{24,25} Son olarak, etkilenen çocukların %15-60'ı diğer atopik hastalıklarla da baş vurabilmektedir.²¹

Ancak, etkilenen çocukların sadece %50'sinde aeroalerjenlere karşı duyarlılık vardır. Bu nedenle, bu hastalığın alerjenlere karşı hiperreaktivitenin yanı sıra güneş ışığı, rüzgar ve toz gibi diğer çeşitli çevresel uyaranları içeren karmaşık bir etiyolojiye sahip olabileceği düşünülmektedir.^{8,14,16,21,23,24} Oküler yüzey mikrobiyomunun da hastalıkta etkili olduğu ileri sürülmüştür.²² Konjonktival kazıntı örneklerinde eozinofilik infiltrasyon görülmekle birlikte substantia propria'da baskın hücre tipi olan ve bu tip konjonktivitte spesifik olarak artan mast hücreleri,

Tablo 2. Farklı alerjik konjonktivit tiplerinin özellikleri (Patel ve ark. 2018'den uyarlanmıştır).

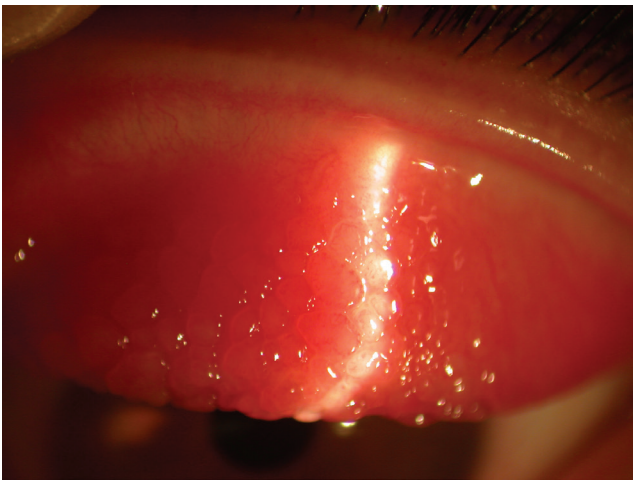
	Mevsimsel/Perennial alerjik konjonktivit (MAK/PAK)	Vernal Keratokonjonktivit (VKK)	Atopik Keratokonjonktivit (AKK)	Dev papiller reaksiyon (DPR)
Hastalık Seyri	Mevsimsel veya mevsimsel nüksler ile perennial	İlkbahar ve yaz ayları, sıcak iklimlerde perennial olabilir	İntermitant alevlenmelerle kronik seyir	Ortaya çıkaran nedenden kaçınma ile belirti ve bulgular kaybolur
Mekanizma	Alerjen IgE aracılı mast hücre degranülasyonu	Aşırı duyarlılık: Th2 lenfositler, eozinofiller, mast hücreleri	Tip IV: Th1 lenfositler ve eozinofiller, mast hücreleri	Mekanik irritasyon. Düzensiz yüzeylerin protein ile kaplanması.
Klinik özellikler	Hiperemi, sulu akıntı, kemozis, minimal papiller reaksiyon, şiddetli kaşıntı.	Horner-Trantas noktalarının eşlik ettiği üst tarsal konjonktiva veya limbusta parke taşı görüntüsü, kornea tutulumu, kaşıntı, muköz akıntı	Kapak egzeması, üst ve alt tarsal papilla, fotofobi, konjonktival sikatrizasyon, şiddetli kaşıntı	Üst tarsal konjonktivada dev papillalar, kaşıntı, gözde rahatsızlık hissi
Predispozan faktörler veya risk faktörleri / Cinsiyet / Yaş	Çevresel alerjenler PAK: toz akarları, hayvan tüyleri vb. MAK: polen gibi mevsimsel alerjenler / Her iki cinsiyet / Her yaş	Çevresel alerjenler Sıcak ve kuru iklimler veya aylar / Erkekler / Okul yaşı veya ergenlik	Hastada ve/veya ailesinde atopik dermatit öyküsü / Erkekler / 30 -50 yaşta zirve yapar, ellili yaşlarda geriler.	Düzensiz oküler yüzey, ekspozе sütür, sklera tokası, oküler protez ve kontakt lens kullanımı / Her iki cinsiyet / Her yaş

interlökin (IL)-6 ve IL-8 gibi enflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri de hastalıkta rol oynayabilmektedir.^{8,22,23,26,27} Benzer şekilde fibroblastlar ve epitel hücreleri tarsal papilla oluşumunda rol alırken limbal papillalar enflamatuvar infiltratlara bağlı olabilir.^{22,28}

VKK patogenezi çoğunlukla immün aracılı olmakla birlikte erkeklerde ve ailesel olarak daha sık karşılaşılmaması, limbal ve palpebral formların ırka bağlı olarak daha sık görülmesi hastalıkta endokrin ve/veya genetik temelin de rol oynayabileceği düşünülmektedir.²³

VKK klinik olarak tarsal, limbal veya mikst olarak sınıflandırılır; palpebral form Avrupa ve Amerika'da daha sık görülürken limbal tip Afrika ülkelerinde en sık rastlanan formdur.¹⁵ Hastaların öyküsünde alerji, astım, atopik dermatit vb. hastalıklar olabilir. Tarsal formda ise tarsal konjonktivada zamanla büyüyerek "Arnavut kaldırımı benzeri" papillalara dönüşebilen ve mukus çizgileri/kadehleri ile çevrili olan dev papillalar (>1 mm) görülmektedir (Şekil 2).^{15,28} Limbal formda limbusta lenfositik infiltratların oluşturduğu yuvarlak nodüller (papilla olarak da adlandırılır) izlenmektedir. Vertekslerinde, Horner-Trantas noktaları olarak adlandırılan beyaz noktalar olarak görünen nekrotik eozinofiller, nötrofiller ve mast hücrelerinden oluşan birikimler bulunur.^{16,21} Bu noktalar normalde VKK aktif olduğunda görünür ve ataklar hafiflediğinde kaybolur.²² Karışık formlarda tarsal ve limbal papillalar görülebilir. VKK, genellikle üst korneada başlayan punktat keratopati ile komplike olabilir ve subepitelyal beyaz plaklar olarak bulgu verebilen plak veya kalkan ülserlerine dönüşebilir. Genellikle üst veya santral korneayı tuttukları ve bu nedenle görmeyi etkiledikleri için cerrahi tedavi gerekebilir.^{16,29} VKK'nin diğer olası sekelleri ambliyopi, keratokonus, kornea skarı ve limbal kök hücre yetmezliğidir.²⁹

VKK'nin tipik bulguları arasında diğer tüm oküler alerji formlarında görülen kaşıntı, kızarıklık ve sulanma veya muköz akıntıya ek olarak fotofobi ve yabancı cisim hissi yer alır ancak göz kapağı kenarlarında tutulum yoktur (Tablo 2) ve bu özellik ayrırtıcı tanıda yararlıdır.^{21,28}



Şekil 2. Vernal keratokonjonktivitte tarsal papilla

VKK, ciddi ancak 20 yaş civarında kendini sınırlayan bir hastalıktır. Hastaların %6'sı kadarında görmeyi tehdit eden komplikasyonlar gelişmesine rağmen genel olarak iyi bir prognoza sahiptir.^{15,21,22} Dev tarsal papillaların görülmesi prognozu olumsuz etkilemektedir.^{22,29}

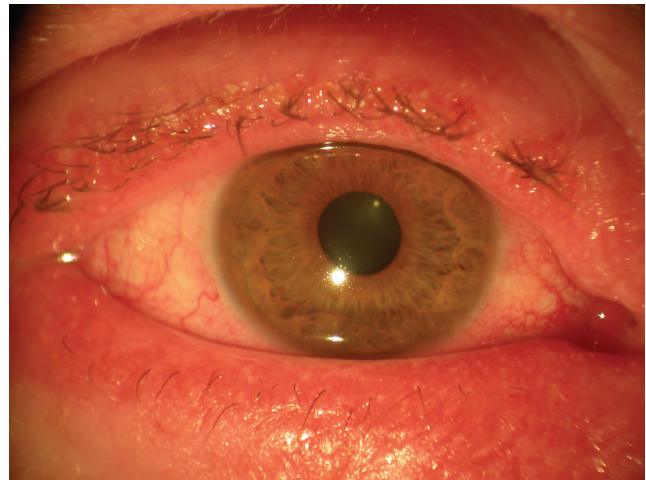
Atopik Konjonktivit

Atopik keratokonjonktivit (AKK) atopik dermatitin oküler tablosu olup kronik alerjik konjonktivitinin en şiddetli formudur.^{1,8} Bilateral enflamatuvar kronik bir keratokonjonktivittir ve sadece oküler yüzeyi değil, göz kapaklarını da tutabilir. Bu nedenle bir blefaro keratokonjonktivittir (Şekil 3). Aynı zamanda oküler sekellere neden olabilen skarlı bir hastalıktır.¹

AKK erkeklerde daha sık görülür ve her yaşta ortaya çıkabilir, ancak kendisinde veya ailesinde atopik dermatit veya egzema, astım ve/veya ürtiker gibi diğer alerjik hastalıklar olan 20 ila 50 yaş arasındaki hastalarda prevalansı en yüksektir.^{1,28} Atopik dermatitli hastaların yüzdesi %25-42'inde AKK gelişmektedir.¹

AKK'li hastalarda genellikle göz kapaklarında atopik dermatit görülür. Kapak egzeması sonucunda kapak hiperpigmentasyonu (panda gözleri), göz kapağında kıvrıklıklarına neden olan ödem (Dennie-Morgan çizgileri) ve kaşların lateral uçlarının kaybolduğu Hertoghe bulgusu görülür.¹ Daha ileri kronik hastalık ayrıca göz kapağı kenarlarında keratinizasyon, blefarit, madarozis, tilozis, göz kapağı deformiteleri ve reaktif pitoza neden olabilmektedir.¹ Hastalarda ayrıca, tipik olarak alt tarsal konjonktivada hiperemi, kemozis ve tarsal papilla ve bazen limbusta, özellikle daha akut fazlarda, Horner-Trantas noktaları da izlenir.¹ Konjonktival sikatrizasyon semblefaron ve alt konjonktival kesenin kısılmasına neden olabilir.¹ Kornea tutulumu konjonktival ve palpebral tutulumu sekonder gibi görünmektedir ve yüzeyel punktat keratitten kornea ülserlerine, kornea skarına ve pannusa kadar değişen tablolara neden olabilir.¹

Hastalar genellikle kış aylarında ve daha soğuk iklimlerde daha şiddetli olan ve yılın büyük bölümünde devam eden şiddetli kaşıntıdan şikayet ederler. Akıntı VKK'ye göre daha aköz olma eğilimindedir, ancak muköz de olabilir.¹



Şekil 3. Atopik blefaro keratokonjonktivit

Kronik AKK çok sayıda komplikasyona yol açar: stafilocokal blefaro-konjonktivit ve herpes simpleks keratiti gibi enfeksiyonlar, katarakt (tipik olarak ön subkapsüler ancak diğerleri de izlenir), limbal kök hücre yetmezliği, keratokonus, glokom, retina dekolmanı ve korneokonjonktival tümörler görülebilir.¹

AKK, T-hücrelerinden özellikle kemotaksise neden olan ve eozinofil yapımını uyaran Th1 hücrelerinin predominant etkisiyle gelişen bir tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Eozinofiller, enflamatuvar yanıtı artıran sitokin üretimini başlatırlar.¹ AKK'nin en azından kısmen IgE bağımlı bir mekanizmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir.⁶ Ancak AKK hastalarının %45'inde yaygın alerjenlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu görülmemektedir.¹⁶ AKK, kaşıntıyı şiddetlendiren ve konjonktival enflamasyonu devam ettiren kuru göze neden olabilir.¹ Son yıllarda yapılan çalışmalar konjonktivanın özellikle *Staphylococcus aureus* ile kolonizasyonunun hastalıkta rol oynayabileceğini düşündürmektedir.¹

Kontakt Blefarokonjonktivit

KBK, bir alerjenle temas sonrası ortaya çıkan ciddi bir blefarokonjonktival reaksiyondur. Göz kapağı veya konjonktivaya topikal olarak uygulanan bir ürüne bağlı olarak palpebral deride ve konjonktivada akut enflamasyon, hiperemi, yanma, kaşıntı ve sulu akıntı meydana gelir. Alerjene ilk maruz kaldığında reaksiyonun gelişmesi birkaç gün sürebilir. Enflamatuvar sitokin salgılayan Th1 ve Th2 lenfositlerinin aracılık ettiği, ekzojen bir alerjen tarafından başlatılan tip 4 gecikmiş hipersensitivite reaksiyonudur.⁶ En önemlisi alerjinin belirlenmesidir, çünkü tedavi alerjiden sakınmak, farklı bir ürün kullanmak ve anti-enflamatuvar tedaviden oluşur.

Dev Papiller Konjonktivit

DPK üst tarsal konjonktivada dev papilla ile seyreden kronik enflamatuvar bir hastalıktır. DPK'nin alerjik oküler yüzey bozukluklarına dahil edilmesi konusunda tartışmalar devam etmektedir, çünkü DPK bazen bir aşırı duyarlılık mekanizmasından değil, konjonktivanın kronik mekanik stimülasyonundan kaynaklanır.²⁸ Örneğin, DPK, oküler dermoidleri ve filtreleme blebleri olan hastalarda veya oküler yüzeye ekspoz olan sütür, sklera tokası, oküler protez veya kontakt lensler gibi inert maddeler olan hastalarda gözlenmiştir.^{16,28} Ayrıca, DPK hastalarında sistemik alerji insidansı genel popülasyonla benzerdir ve gözyaşında IgE veya histamin artışı yoktur.^{16,28} Ancak, DPK hastalarının konjonktivasında mast hücreleri, eozinofiller ve bazofiller bulunur ve gözyaşlarında başta eotaksin olmak üzere çeşitli Ig ve sitokinlerde artış vardır.^{29,30,31} Bu nedenle DPK'nin nedeninin düzensiz yüzeylerde protein birikimi olabileceği düşünülmekte ve alerjik olmayan aşırı duyarlılık hastalığı olduğu kabul edilmektedir.^{6,16,30,31}

DPK'nin belirtileri kaşıntı, yabancı cisim hissi, aköz veya muköz akıntı, hafif konjonktival hiperemi ve üst tarsal konjonktivada papiller reaksiyondur.³⁰ Hastalığın çeşitli evreleri vardır ve genellikle kornea komplikasyonu yoktur, ancak yüzeyel

punktat keratit ve hatta kalkan ülserleri ve yalancı pitoz gelişebilir.^{29,32} Ayrıca, atopi öyküsü DPK için bir risk faktörüdür. Bu nedenle ayrıntılı anamnez ve muayene önemlidir.² Bu konjonktivit alt tipi için tedavi biraz farklıdır, çünkü alerjiden kaçınma çok önemli bir rol oynar.^{29,31}

Alerjik Konjonktivitin Etiyolojik Tanısı

Alerjik konjonktivitin tedavisi genellikle bir alerjinin tanımlanmasına bağlı olduğundan, hastanın hangi alerjenlere alerjik olduğunun araştırılması ve belirlenmesi önemlidir. İlk adım, reaksiyona neden olan alerjenleri bulmak için kapsamlı bir anamnez almaktır. Neden açıkça belirlenebilirse, daha fazla test yapılmasına gerek yoktur.⁶ Daha detaylı araştırma yapılması gerekiyorsa, alerjenler tanımlanamasa bile, ikinci adım deri prick testi veya yama testidir. KBK'de yama testleri tercih edilirken diğer hastalıklarda deri prick testleri kullanılmaktadır. Bu testler, standart bir alerjen grubu ile yapılır ancak bazen normalde test edilmeyen fakat alerjinin nedeni olduğundan şüphelenilen diğer alerjenler ile gerçekleştirilir. Deri testi endike ancak önerilmeyorsa (örneğin; hasta antihistaminik sistemik ilaçlar alıyorsa) veya sonuçlar belirsizse (örneğin; dermatografi varlığı) veya sadece daha önce yapılan DPT'nin sonuçlarını ek olarak yapılacaksa ilgili aeroalerjenlerin serum spesifik IgE ölçümleri tercih edilebilir.^{5,6}

Sistemik alerji testleri yapıldıktan sonra şüphe duyulması durumunda etiyolojiyi belirlemek için konjonktival alerjen provokasyon testi (KAPT) yapılabilir.⁶

Konjonktival alerjen yüklemesi veya oküler yükleme testi olarak da bilinen KAPT'de, hastaların alerjene karşı immün yanıtını değerlendirmek için konjonktival mukozaya bir alerjen uygulanır. Bu test, hastanın hangi alerjenlere duyarlı olduğunu doğrulamak için kullanılır ve nazal veya gastrointestinal mukoza gibi diğer mukozalarda yaygın olarak kullanılan diğer provokasyon testleriyle aynı bilimsel temele dayanır.^{6,33} Non-spesifik veya iritan ajanlar oküler mukozanın hiperreaktivitesini değerlendirirken, doğrudan mukozal yüklemeye çevresel olarak karşılaşılan alerjinin konsantrasyonları yüksektir ve EAACI standart uygulama kılavuzlarına uygun şekilde yapıldığında hastaların alerjene karşı immün reaktivitesini değerlendirir.^{6,7,33}

Testin pozitif olması, gerçek hayatta alerjenle karşılaşıldığında ortaya çıkanlarla aynı belirti ve bulguları tetikleyecektir ve IgE-mast hücresi bağımlı bir immünoreaktivitenin göstergesidir.^{33,34} KAPT, polisensitize hastalarda semptomlar ile maruziyet arasındaki ilişkiyi ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için de kullanılabilir.⁵

Alerjik Konjonktivitin Tedavisi

Alerjik konjonktivit, iş, günlük aktivite ve yaşam kalitesini etkilemesine rağmen hastaların üçte birinin tanı almadığı ve tedavi görmediği düşünülmektedir.⁵ Alerjik hastalıkların prevalansı arttığı için verimlilik ve sağlık maliyetleri üzerindeki etkileri artmakta ve bu nedenle konuyla ilgili araştırmalar ve klinik çalışmalar çoğalmaktadır.^{5,9} Günümüzde oküler alerjinin akut formları için çok etkili tedaviler olmasına rağmen, perennial

formların tedavisi hala tartışmalıdır. Yakın zamanda, ciddi veya oküler alerji tedavisinde kullanılan immünomodulatorler ve immünoterapide önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu tedaviler halen mevcut olan tek hastalık modifiye edici tedavilerdir ve uzun süreli fayda sağlamaları mümkündür.^{5,7}

Alerjenlerle Temastan Kaçınma

Farmakolojik olmayan tedaviler her zaman ilk yaklaşım olmalı ve ilk yöntem olarak topikal tedavilere eşlik etmelidir.¹⁷ Sıklıkla uygulanması zor olsa da, alerjiden tamamıyla kaçınmak en iyi seçenektir ve özellikle PAK, MAK ve hastanın alerji tanısı olduğu durumlarda VKK ve AKK'de önemlidir. Hastanın belirti ve bulguları kontakt lens kullanım sürelerinin kısaltılması veya kullanıma ara verilmesi, kontakt lens temizleme solüsyonunun değiştirilmesi veya hastanın özellikle günlük tek kullanımlık kontakt lensler gibi farklı bir kontakt lens türüne yönlendirilmesi ile düzelebildiği için DPK'de de önemlidir.^{29,31} Punktal oklüzyon mekanik bariyer jelleri alerjik rino-konjonktivit semptomlarını azaltabilir ve kuru göz hastalığı gibi belirti ve bulguları daha da kötüleştiren non-spesifik faktörlerin tedavisine yardımcı olabilir.^{6,8}

Farmakolojik Olmayan Tedavi

Soğuk kompres, salin ve soğuk yapay gözyaşı veya merhemler semptomları hafiflettiği ve alerjiyi seyrelttiği için özellikle akut alerjik konjonktivitte yararlıdır.^{6,7,9} Son çalışmalar, soğuk kompres ve yapay gözyaşı damlalarının farmakolojik topikal

ajanların etkisine ek etkiye sahip olduğunu göstermektedir.⁷ Mandalinalı yoğurt probiyotiklerin veya prostaglandin D2 reseptörü 2'nin antagonistlerinin oral yolla alınması gibi diğer tedaviler klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiş ve rino-konjonktivitli hastaların semptomlarında azalma sağlamıştır.^{7,9}

Topikal Vazokonstriktörler/Dekonjestanlar

Alerji semptomlarının tedavisinde kullanılmak üzere onay alan ilk ilaçlar arasında naphazolin, tetrahidrozolin, oksimetazolin veya brimonidin tartrat gibi alfa-adrenerjik agonistler (özellikle alfa-1 reseptörlerine bağlanan) yer almaktadır. Bu ilaçlar reçetesiz satılmaktadırlar ve hipereminin giderilmesi için kullanılır, ancak ergenler ve çocukların kullanması önerilmez (Tablo 3). Etki hızlı başlar ve epizodik kaşıntı ve kızarıklık durumlarında kullanılabilirler, ancak hastalar tarafından uygun olmayan şekilde kullanıma potansiyeli vardır.⁶ Etkileri kısa sürelidir ve taşıfiksiz, oküler irritasyon, aşırı duyarlılık gibi birçok yan etki görülebilir.^{6,7} Klinikte nadiren endikedir ve sadece kısa süreli olarak nadiren tercih edilmelidirler.

Antihistaminikler, Mast Hücre Stabilizatörleri ve Çift Etkili Ajanlar

Antihistaminikler

Piyasada topikal olarak kullanılabilen birçok antihistaminik ilaç vardır. Hiçbirinin diğerlerine göre net bir avantajı

Tablo 3. Alerjik konjonktivit için günümüzde kullanılan topikal farmasötik ilaçlar

Farmasötik ilaç	Etki mekanizması	Etki	Kullanım onayı	Yan etkiler	Kontrendikasyonlar
Vazokonstriktörler ve dekonjestanlar	Alfa adrenerjik (genellikle alfa-1)	Anında vazokonstriksiyon	Konjonktival hiperemi	Rebound hiperemi, foliküler reaksiyon, midriyazis, blefarit, konjonktivit	Dar açılı glokom, MAO inhibitörleri 14 yaşın altındaki çocuklar
Antihistaminikler	H1 antagonisti	Lenfosit ve eozinofillerin kemotaksisini ve venüler permeabiliteyi azaltır	Erken Evre Semptomatoloji (TIREd)	Birinci nesil KBB'den geçer, sedasyon. Batma hissi, keratit olasılığı var	
Topikal NSAİİ'ler	Siklooksijenazı inhibe eder ve prostaglandin oluşumunu baskılar		Ağrı Sadece kısa süreli kullanım	Yanma hissi, keratit, oküler hipertansiyon	Astım, burun polipleri
Mast hücre stabilizatörleri	Mast hücre degranülasyonunu inhibe eder	Histamin ve diğer sentezlenmiş mediatörlerin salgılanmasını önler	Profilaksi	Baş ağrısı, yanma, irritasyon	
Çift etkili ajanlar	H1 antagonisti + mast hücre degranülasyonunu inhibe eder		Kaşıntı Olopatadin tüm belirti ve bulgular için onaylanmıştır		3 yaş altı çocuklar
Topikal kortikosteroidler	Fosfolipaz A2'yi bloke eder, mast hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder, histamini azaltır, T-hücre aktivasyonunu inhibe eder	Prostaglandin ve lökotrien sentezinin önlenmesi, damar geçirgenliğinin azaltılması	Tüm belirti ve bulgular Sadece kısa süreli kullanım içindir	Katarakt, oküler hipertansiyon, iyileşmenin gecikmesi, enfeksiyon, immünosüpresyon	Kortikosteroidler için genel kontrendikasyonlar

MAO: Monoamin oksidaz inhibitörü, TIREd: Sulanma, kaşıntı, kızarıklık ve ödem, NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar, KBB: Kan beyin bariyeri

olduğu gösterilmemiştir, ancak klinik çalışmaların sonuçları özellikle prezervansız çift etkili ajanların (antihistaminik + mast hücre stabilizatörleri) kullanımını desteklemektedir.^{8,35} En sık kullanılan levokabastin, feniramin maleat ve azelastindir (Tablo 3).

Loratadin, desloratadin ve feksofenadin gibi oral antihistaminikler alerjik rino-konjonktivit olgularında çok etkilidir. Ancak sedasyon gibi sistemik yan etkilerin görülme sıklığı topikal antihistaminiklere göre daha fazladır. Ayrıca gözyaşı üretiminde azalmaya neden olurlar ve bu nedenle kuru göz semptomlarını indükleyerek konjonktivit semptomlarını şiddetlendirebilirler.^{6,7,35}

Sistemik olarak kullanılan en güçlü antihistaminiklerden setirizin ve bilastin gibi bazıları oftalmik preparatlara dönüştürülmüş olup günümüzde ve faz 2-4 çalışmaları devam etmektedir.⁸ Antihistaminiklerin antioksidan ve anti-enflamatuvar özelliğe sahip doğal maddelerle (örneğin; kateşin) ve uzun süreli salınımına olanak sağlayan maddelerle (örneğin; siklodekstrin) kombine edilmeleri önerilmiştir.⁸ Epinastin ve olopatadin gibi ilaçlar ile yüklü kontakt lensler üretilmiştir. Bunlar hem alerjen bariyeri olarak işlev görüp hem de ilaçların uzun süreli salınmasını sağlayarak çift etkili olabilirler. Bu nedenle göz damlalarından daha yüksek etkinliğe sahiptirler.⁸

Tedavide ilk seçenek topikal antihistaminikler, mast hücre stabilizatörleri ve çift etkili ilaçlardır.^{6,7}

Mast Hücre Stabilizatörleri

Mast hücre stabilizatörleri mast hücre degranülasyonunu inhibe eder ve bu nedenle yaklaşık 2 haftalık bir yüklem periyodu ile profilaksiste kullanılır. Bunlar arasında ilk geliştirilen ilaç kromolin sodyumdur. Daha sonra geliştirilen nedokromil

sodyum, lodoksamid, pemirolast gibi ilaçlar daha etkilidir ve etkileri daha hızlı ortaya çıkmaktadır.^{6,7}

İkili ajanlar

Antihistaminikler ve mast hücre stabilizatörleri ile karşılaştırıldığında topikal iki etkili ajanlar hem semptomları gidermede hem de tolere edilebilirlik açısından klinik olarak daha üstündür.⁵ Bunlar birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir ve en sık reçete edilen tedavilerdir.⁵

Bu ajanlar akut tedavide H1 reseptörlerini bloke eder (antihistaminik etki) ve profilaksi için mast hücre degranülasyonunu inhibe eder (mast hücre stabilizatörü etkisi). Bunların arasında kaşıntı tedavisi için onaylı olan bepotastin, epinastin, azelastin, alkaftadin ve ketotifen ile oküler hipersensitivite bozukluklarının tüm bulgu ve belirtileri için onay almış olan olopatadin yer almaktadır.⁶ Olopatadin güvenli, etkili ve klinik olarak ketotifenden üstündür, ancak bazı çalışmalarda alkoftadinin oküler kaşıntıyı azaltmada olopatadinden daha üstün olduğu bildirilmiştir.^{7,8}

Non-steroid Anti-enflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler alerjik konjonktivitte semptomları azaltabilirler, ancak bu ilaçlar damla olarak kullanıldığında hastalar batma/yanma hissinden şikayet edebilir ve bu nedenle kullanımı yaygın değildir.^{7,8} Topikal NSAİİ'ler genellikle topikal bir antihistaminik veya çift etkili ajanla birlikte kısa süreli olarak kullanılır.⁶

Lökotrien inhibitörü montelukast oral olarak kullanıldığında PAK ve MAK semptomlarını azaltır, ancak oral antihistaminikler kadar etkili değildir.^{6,8,36} VKK'de montelukast ve oral aspirin de kullanılmıştır (Tablo 4).^{21,36}

Tablo 4. Alerjik konjonktivit türüne göre mevcut tedavi seçenekleri

	Alerjenden kaçınma	Topikal Anti-histaminikler	Topikal steroidler	Lokal nazal tedavi	Sistemik anti-histaminikler	İmmünoterapi	Diğer sistemik tedaviler
Mevsimsel veya perennial alerjik konjonktivit (MAK/PAK)	+	+	Kaçınılmalı veya kısa süreli pulse tedavi	+	Diğer sistemik semptomlar ortaya çıktığında	IgE aracılı aşırı duyarlılık	Lökotrien inhibitörleri
Vernal keratokonjonktivit (VKK)	+	+	Kısa süreli pulse tedavi	-	Diğer sistemik semptomlar ortaya çıktığında	Alerjen aracılı aşırı duyarlılık varsa	İmmünomodülatörler Siklosporin A, takrolimus, mikofenolat mofetil cerrahi
Atopik keratokonjonktivit (AKK)	+	+	Kısa süreli pulse tedavi	-	Diğer sistemik semptomlar ortaya çıktığında	Alerjen aracılı aşırı duyarlılık varsa	İmmünomodülatörler Siklosporin A, takrolimus, mikofenolat mofetil steroidler cerrahi
Dev papiller konjonktivit (DPK)	+	+	Kısa süreli pulse tedavi	-	-	-	-
Kontakt blefarokonjonktivit (KBK)	+	+	Kısa süreli pulse tedavi	-	-	-	-

Steroidler

Alerjik konjonktivitte en etkili anti-enflamatuvar ajanlar olmalarına rağmen, sadece şiddetli veya çok akut konjonktivit formlarında ve kısa süre ile bir göz hekimi tarafından uygulanmalı ve izlenmelidir. Çünkü oküler yan etkiler ile sık karşılaşılır ve yan etkiler şiddetlidir (Tablo 4). Birçok topikal steroid vardır, ancak aynı ilaçlar dünyanın her bölgesinde ticarileştirilmemektedir. Prednizolon veya deksametazon çok etkilidir, ancak florometolon, rimexsolon veya loteprednol gibi daha az etkili ve göz içi basıncı (GİB) üzerinde çok etkisi olmayan steroidlerin kullanılması tercih edilir.^{7,8} Pulse ve uzun süreli olmak üzere iki tedavi rejimi vardır. Pulse steroid tedavisi 3-5 gün süreyle günde 3-4 damladan oluşur ve VKK ve AKK tedavisinde sıklıkla kullanılır.^{37,38,39} Ağır kronik hastalık formlarında 1-3 hafta boyunca 3-4 damla/gün şeklinde uzun süreli tedavi verilebilir ve doz azaltılarak kesilir.⁶ PAK ve MAK'de topikal steroid tedavisi nadiren gerekir. MAK ve PAK'de nazal ve oküler semptomlarını azaltmada intranazal steroidler etkilidir, çünkü oküler semptomlar nazal-oküler refleksle bağlı olabilir ve sistemik emilim azdır.^{6,7,39} Deriye uygulanan steroidler AKK ve KBK'de kullanılabilir. Normal veya depo formunda steroidlerin supratarsal enjeksiyonu çok dirençli AKK-K ve VKK olgularında etkilidir.^{37,38} AKK ve VKK'nin ciddi formlarında kısa süreli oral steroid tedavisi de etkilidir. Ancak supratarsal veya oral steroidler diğer tedaviler ile yanıt alınamayan olgularda kullanılmalıdır.^{6,39}

Ayrıca, selektif glukokortikoid reseptör agonistleri (SEGRA'lar) veya modölatörleri (SEGRM'ler) olarak bilinen nispeten yeni moleküllerin immünoşüpresif ve anti-enflamatuvar özellikleri benzerdir ancak atrofi gibi yan etkileri daha azdır.⁴⁰ Bu yeni moleküller ve uygulamaları ile ilgili çeşitli klinik çalışmalar devam etmektedir ve bu moleküllerden bazılarının hayvan modellerinde enflamasyonu ve alerjik konjonktiviti baskıladığı bulunmuştur.⁴⁰

İmmünomodölatörler

Topikal kalsinörin inhibitörleri siklosporin A ve takrolimus, DPK, VKK ve AKK tedavisinde çok etkilidir ve bu kronik alerjik konjonktivit formları steroide bağımlı hale geldiğinde steroid olmadan tedaviye devam edilmesine olanak sağlayabilirler (Tablo 4).^{1,6}

Siklosporin A (SsA) kuru göz tedavisinde dünya çapında kullanılmaktadır. Bazı ülkelerde ticarileştirilmiş formları bulunurken, bazı bölgelerde SsA süspansiyonları eczanelerde hazırlanmaktadır.⁴¹ Farklı oftalmik formülasyonlarda SsA konsantrasyonları %0,01 ile %2 arasında değişmektedir ve bu nedenle uygulama sayısı günde 1 ila 6 kezdir.⁷ Takrolimus ayrıca eczanelerde süspansiyon olarak hazırlanabilir ve çoğu ülkede %0,03-0,1 konsantrasyonda dermatolojik merhem olarak bulunur. Son çalışmalar, VKK tedavisinde takrolimusun SsA'dan daha üstün olmasa da benzer etkinliğe sahip olabileceğini göstermektedir. Ayrıca takrolimus içeren dermatolojik merhem AKK'de kapak egzemasının tedavisinde etkilidir.^{1,6} Kalsinörin inhibitörleri ile topikal tedavi batma/yanma hissi gibi yan etkilere neden olabilir ve molluskum

kontagiozum virüs, papilloma virüs veya herpes virüsü ile enfeksiyon olasılığını artırabilir ancak kuru göz sendromu ile ilgili çalışmalardan elde edilen veriler SsA ile topikal tedaviye uzun süreli ve sistemik absorpsiyon olmaksızın devam edilebileceğine işaret etmektedir.^{6,7,8,41} Günümüzde takrolimus genellikle SsA'ya yanıt alınamayan olgularda topikal olarak kullanılmaktadır.¹ Son olarak, çok ciddi olgularda, VKK ve AKK gibi alerjik konjonktivit, genellikle SsA, takrolimus veya mikofenolat mofetil ile sistemik immünoşüpresyon sağlanmasını gerektirebilir (Tablo 4).^{1,6,39}

İmmünoterapi

İmmünoterapinin amacı bilinen alerjenlerin tetiklediği rinit ve konjonktivit semptom ve bulgularını azaltmak ve tekrarlamasını önlemektir. Alerjen spesifik immünoterapiden, birinci basamak tedavilerin başarısız olduğu durumlarda veya hastalığın doğal seyrini modifiye eden bir yöntem olarak yararlanılabilir.^{1,42,43} Ortaya çıkan etkiler Th2 yanıtının downregülasyonunu ve düzenleyici T-hücrelerinin upregülasyonudur.⁵ İmmünolojik tolerans oluşturmak için giderek artan miktarlarda alerjen verilerle gerçekleştirilir. IgE aracılı hava kaynaklı ajanlara karşı aşırı duyarlı olduğu gösterilmiş, alerjiden kaçınmalarına ve farmakoterapiye rağmen yaşam kalitesi etkilenen ciddi rinokonjonktivit olgularında EAACI kılavuzlarına göre endikedir.^{11,32,44} Çocuklarda da yapılabilir ancak katı bir duyarısızlaşma rejimi gerektirdiği için 6 yaşın altındaki çocukları tedavi etmek zor olabilir.^{17,43} Bilinen birçok alerjenin ticari formları vardır ve alerji uzmanı, önceki aşırı duyarlılık testlerine dayanarak uygulanacak alerjeni belirler. Duyarsızlaştırma, 5-8 ay süren indüksiyon fazı ve 3-5 yıl süren devam fazı olmak üzere iki fazdan oluşmaktadır.^{43,44} Antijenin uygulanmasında standart yöntem subkütan enjeksiyondur [subkütan alerjen immünoterapi, (SKIT)], ancak son zamanlarda sublingual (SLIT) veya epikütan uygulama gibi daha az invaziv yöntemler geliştirilmiş ve iyi sonuçlar elde edilmiştir.^{8,43} SLIT'ye hasta uyumu, enjeksiyon yapılmadığı için SKIT'ten daha yüksektir ancak SKIT kadar kapsamlı çalışmamıştır; SLIT ile ilgili daha çok sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. İntralenfatik uygulama veya yenilebilir aşılardan gibi diğer immünoterapi formları halen araştırılmaktadır.^{8,44}

İzole alerjik konjonktivitte (IgE-aracılı ve IgE-aracılı olmayan), alerjen immünoterapisinin rinokonjonktivitte sağladığı faydaları sağlayacağı düşünülebilir. Ancak, yararlı etkilerine dair veriler sınırlıdır ve bazı çalışmalarda VKK'de klinik semptomlarda iyileşme olduğu gösterilmiş, ancak AKK'de benzer bir etki izlenmemiştir.^{8,22,39,44}

Biyolojik Tedaviler

Teoride, biyolojik tedaviler spesifik biyolojik moleküllerle bağlanarak alta yatan enflamasyon yollarını bloke ettiği için daha başarılı sonuçlar elde edilebilir. Yukarıda sözü geçen tedaviler konjonktival enflamasyonu spesifik olmayan yollar üzerinden baskılamaktadır.⁴⁰ Bazı çalışmalarda şiddetli astım

için endike olan biyolojik omalizumab ve atopik dermatit için endike olan dupilumabın VKK ve AKK'de sistemik olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Omalizumab, alerjik konjonktivit için henüz onaylanmamış olmasına rağmen genel olarak iyi sonuç verirken, dupilumab, şiddetli atopik hastalığı veya AKK öyküsü olan hastalarda takrolimusla yanıt veren blefarokonjonktivit riskini artırabilir.^{1,36,45,46} Anti IL-5 biyolojik ajanları olan benralizumab, mepolizumab ve reslizumab alerjik konjonktivit bağlamında çalışılmamıştır.⁵

Insunakinra (EBI-005) topikal oftalmolojik kullanım için sentezlenen ilk immunofilindir. IL-1 reseptör antagonistidir ve ona bağlanarak yolağı bloke eder. Kaşıntı, enflamasyon ve rahatsızlık hissi gibi oküler yüzey semptomlarını azalttığı bildirilmiştir.⁴⁷

Liftegrast (Shire Pharmaceuticals) adı verilen bir diğer molekül, hem IL-1 reseptör antagonisti hem de lenfosit fonksiyonel antijeni 1 (LFA-1) antagonistidir ve oküler yüzey semptomlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁸

Cerrahi

Çok dirençli VKK ve AKK olgularında oküler cerrahi gerekebilir. Kornea ülseri olan ciddi VKK olgularının tedavisinde papilla rezeksiyonu etkili bir tedavidir ve bazı olgularda otolog konjonktiva, amniyotik membran veya mukoza membranı grefti yapılması gerekebilir.^{32,49,50} VKK'de subepitelyal depozitler için plak rezeksiyonu gerekli olabilir.^{16,30} AKK'de göz kapağı ve konjonktival skar için cerrahi gerekebilir.

Atopik hastalık ve AKK, subkapsüler katarakt ve/veya oküler yüzey hastalığı ile komplike olabilir ve yüzeyel keratektomi, limbal transplantasyon veya keratoprotez implantasyonu gibi kompleks cerrahileri gerektirebilir.⁵¹

Sonuç

Sonuç olarak, son yıllarda oküler alerji ve tedavisi hakkında önemli gelişmeler olduğunu ve artık hastalığın çoğu formunun etkili ve güvenli bir şekilde yönetilebildiğini vurgulamak isteriz. İkili ajanlar birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir; semptomlar kontrol edilemediğinde, hekimler kısa süreli topikal steroidleri düşünebilirler. Bu tedavilere ek olarak oral antihistaminikler veya topikal oftalmik NSAİİ'ler kullanılabilir ve bir sonraki adım topikal kalsinörin inhibitörlerin endikasyon dışı kullanılmasıdır. İmmünoterapi, semptomların uzun süreli giderilmesini sağlayabilir ve tıbbi tedavi yetersiz ise veya iyi tolere edilemiyorsa göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak bu alanda tedavilerin optimal dozlarının standardizasyonu gibi henüz netlik kazanmamış önemli eksikler vardır. Gelecekte özellikle immünomodülasyon ve immünoterapide farmakolojik gelişmeler olması beklenmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: J.M.B.C., Dizayn: J.M.B.C., Veri Toplama veya İşleme: B.V.V., Analiz veya Yorumlama: J.M.B.C., Literatür Arama: B.V.V., Yazan: B.V.V., J.M.B.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Patel N, Venkateswaran N, Wang Z, Galor A. Ocular involvement in atopic disease: a review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29:576-581.
2. Butrus S, Portela R. Ocular allergy: diagnosis and treatment. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18:485-492.
3. Palmares J, Delgado L, Cidade M, Quadrado MJ, Filipe HP; Season Study Group. Allergic conjunctivitis: a national cross-sectional study of clinical characteristics and quality of life. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:257-264.
4. Fauquert JL. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: The allergist's perspective. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:405-414.
5. Dupuis P, Prokopic CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:5.
6. Fauquert JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Kvenshagen BK, Callebaut I, Allegri P, Santos N, Doan S, Perez Formigo D, Chiambaretta F, Delgado L, Leonardi A; Interest Group on Ocular Allergy (IGOA) from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Conjunctival allergen provocation test : guidelines for daily practice. *Allergy.* 2016;72:43-54.
7. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, Doan S, Marmouz F, Demoly P, Delgado L. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy.* 2012;67:1327-1337.
8. Bielory L, Schoenberg D. Emerging therapeutics for ocular surface disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;28:19:16.
9. O'Brien TP. Allergic conjunctivitis: an update on diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:543-549.
10. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy.* 2007;62(Suppl 85):17-25.
11. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, Halken S, Larenas-Linnemann D, Pawankar R, Pitsios C, Sheikh A, Worm M, Arasi S, Calderon MA, Cingi C, Dhimi S, Fauquert JL, Hamelmann E, Hellings P, Jacobsen L, Knol EF, Lin SY, Maggina P, Mösges R, Oude Elberink JNG, Pajno GB, Pastorello EA, Penagos M, Rotiroli G, Schmidt-Weber CB, Timmermans F, Tsilochristou O, Varga EM, Wilkinson JN, Williams A, Zhang L, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, Jutel M, Lau S, van Ree R, Ryan D, Sturm GJ, Muraro A. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73:765-798.
12. Meltzer E, Farrar J, Sennett C. Findings from an online survey assessing the burden and management of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in us patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:779-789.
13. Klossek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. The burden associated with ocular symptoms in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158:411-417.
14. Foster CS. The pathophysiology of ocular allergy: current thinking. *Allergy.* 1995;50(21 Suppl):6-9.
15. Bonini S. Allergy and the eye. *Chem Immunol Allergy.* 2014;100:105-108.
16. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, Russo A, Longo A, Leonardi S, Tomarchio S, Avitabile T, Reibaldi A. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2013;39:18.
17. Berger WE, Granet DB, Kabat AG. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis in pediatric patients. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38:16-27.
18. Friedlander MH. Ocular Allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:477-482.
19. Andersen HH, Yosipovitch G, Galor A. Neuropathic symptoms of the ocular surface: dryness, pain and itch. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17:373-381.
20. Chen L, Pi L, Fang J, Chen X, Ke N, Liu Q. High incidence of dry eye in young children with allergic conjunctivitis in Southwest China. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:727-730.

21. De Smedt S, Wildner G, Kestelyn P. Vernal keratoconjunctivitis: an update. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:9-14.
22. Addis H, Jeng BH. Vernal Keratoconjunctivitis. *Clinical Ophthalmol*. 2018;12:119-123.
23. Esposito S, Fior G, Mori A, Osnaghi S, Ghiglioni D. An update on the therapeutic approach to vernal keratoconjunctivitis. *Pediatr Drugs*. 2016;18:347-355.
24. Bozkurt B, Artac H, Arslan N, Gokturk B, Bozkurt MK, Reisli I, Irkeç M. Systemic atopy and immunoglobulin deficiency in Turkish patients with vernal keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21:28-33.
25. Bozkurt B, Artac H, Ozdemir H, Ünlü A, Bozkurt MK, Irkeç M. Serum Vitamin D Levels in Children with Vernal Keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26:435-439.
26. Elieh Ali Komi D, Rambasek T, Bielory L. Clinical implications of mast cell involvement in allergic conjunctivitis. *Allergy*. 2018;73:528-539.
27. Irkeç M, Bozkurt B. Epithelial cells in ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3:352-357.
28. Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21:319-339.
29. Solomon A. Corneal complications of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15:489-494.
30. Irkeç MT, Orhan M, Erdener U. Role of tear inflammatory mediators in contact lens-associated giant papillary conjunctivitis in soft contact lens wearers. *Ocul Immunol Inflamm*. 1999;7:35-38.
31. Donshik PC, Ehlers WH, Ballow M. Giant papillary conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28:83-103.
32. Iyer G, Agarwal S, Srinivasan B. Outcomes and Rationale of Excision and Mucous Membrane Grafting in Palpebral Vernal Keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2018;37:172-176.
33. Pepper AN, Ledford DK. Nasal and ocular challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1570-1577.
34. Bilkhu PS, Wolffsohn JS, Naroo SA, Robertson L, Kennedy R. Effectiveness of nonpharmacologic treatments for acute seasonal allergic conjunctivitis. *Ophthalmology*. 2014;121:72-78.
35. Ben-Eli H, Solomon A. Topical antihistamines, mast cell stabilizers, and dual-action agents in ocular allergy: current trends. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18:411-416.
36. Bozkurt MK, Tülek B, Bozkurt B, Akyürek N, Öz M, Kiyici A. Comparison of the efficacy of prednisolone, montelukast, and omalizumab in an experimental allergic rhinitis model. *Turk J Med Sci*. 2014;44:439-447.
37. Holsclaw DS, Whitcher JP, Wong IG, Margolis TP. Supratarsal injection of corticosteroid in the treatment of refractory vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:243-249.
38. McSwiney TJ, Power B, Murphy CC, Brosnahan D, Power W. Safety and Efficacy of Supratarsal Triamcinolone for Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis in Ireland. *Cornea*. 2019;38:955-958.
39. Bielory L, Schoenberg D. Ocular allergy: update on clinical trials. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;19:495-502.
40. De Bosscher K, Haegeman G, Elewaut D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor modulators. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:497-504.
41. Hoy SM. Ciclosporin Ophthalmic Emulsion 0.1%: A Review in Severe Dry Eye Disease. *Drugs*. 2017;77:1909-1916.
42. Moote W, Kim H, Ellis AK. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):53.
43. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD007685.
44. Bielory BP, Shah SP, O'Brien TP, Perez VL, Bielory L. Emerging therapeutics for ocular surface disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:477-486.
45. van der Schaft J, Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Balak DMW. Dupilumab after the 2017 approval for the treatment of atopic dermatitis: what's new and what's next? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19:341-349.
46. Nahum Y, Mimouni M, Livny E, Bahar I, Hodak E, Leshem YA. Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:776-779.
47. Amparo F, Dastjerdi MH, Okanobo A, Ferrari G, Smaga L, Hamrah P, Jurkunas U, Schaumberg DA, Dana R. Topical interleukin 1 receptor antagonist for treatment of dry eye disease: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:715-723.
48. Tauber J, Karpecki P, Latkany R, Luchs J, Martel J, Sall K, Raychaudhuri A, Smith V, Semba CP, OPUS-2 Investigators. Lofitegrast Ophthalmic Solution 5.0% versus Placebo for Treatment of Dry Eye Disease: Results of the Randomized Phase III OPUS-2 Study. *Ophthalmology*. 2015;122:2423-2431.
49. Nishiwaki-Dantas MC, Dantas PE, Pezzutti S, Finzi S. Surgical resection of giant papillae and autologous conjunctival graft in patients with severe vernal keratoconjunctivitis and giant papillae. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2000;16:438-442.
50. Guo P, Kheirkhah A, Zhou WW, Qin L, Shen XL. Surgical resection and amniotic membrane transplantation for treatment of refractory giant papillae in vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2013;32:816-820.
51. Jabbehdari S, Starnes TW, Kurji KH, Eslani M, Cortina MS, Holland EJ, Djalilian AR. Management of advanced ocular surface disease in patients with severe atopic keratoconjunctivitis. *Ocul Surf*. 2019;17:303-309.