

Uzun Süreli Mevsimsel Alerjik Konjonktivit Tedavisi Alan Pediatrik Olgularda Göz İçi Basıncı Değerlendirmesi

Intraocular Pressure Assessment in Pediatric Cases Receiving Long-Term Seasonal Allergic Conjunctivitis Treatment

Cafer Tanrıverdi^{1*}, Goktug Demirci¹, Sevil Karaman Erdur¹, Ozlem Balci¹, Mustafa Özsutcu¹,
Cengiz Aras¹, Burcu Nurözler Tabakcı²

¹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Mevsimsel alerjik konjonktivit (MAK) tanısı ile takip ve tedavi edilen pediatrik yaş grubu hastalarda, dönemsel olarak kullanılan ilaçların uzun dönemde göz içi basıncı (GİB) üzerine olan etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 16 yaş altında, 5 yıl veya daha fazla süredir MAK tedavisi alan 230 olgu (Grup I) ve kontrol grubuna 16 yaş altında sağlıklı 255 olgu (Grup II) dahil edildi. Hastaların GİB ölçümleri non-kontakt tonometri ile yapıldı. Her iki grubun ortalama GİB değerleri istatistiksel olarak kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması grup I'de 9.3 ± 2.0 , grup II'de 9.1 ± 2.1 bulundu. Grup I'de hastaların MAK nedeni ile tedavi aldıkları süre ortalama 5.3 ± 0.7 yıldır. Grup I'de ortalama GİB sağ gözde 13.7 ± 3.1 mmHg, sol gözde 13.7 ± 2.8 mmHg bulunurken, grup II'de ortalama GİB sağ gözde 13.8 ± 3.1 mmHg, sol gözde 13.9 ± 3.0 mmHg olarak bulundu. İki grubun ortalama GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($P > 0.05$). Grup I'de 11 hastada (% 4.8) tedavi esnasında kortikosteroid kullanımına bağlı geçici GİB yükselmesi olduğu gözlemlendi. Bu hastaların tümünde kortikosteroid kesildikten sonra GİB normale döndü.

Sonuç: Pediatrik olgularda MAK tanısıyla dönemsel olarak verilen medikal tedavinin uzun dönemde GİB üzerine kalıcı bir etkisinin olmadığı görüldü. Bu hastalarda olası akut GİB yükselmesini fark etmek için yakın takibin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Alerjik konjonktivit, göz içi basıncı, çocuk.

ABSTRACT

Objective: To investigate the effect of seasonal drugs on intraocular pressure (IOP) in the long term in pediatric age group who are followed up and treated with seasonal allergic conjunctivitis (SAC) diagnosis.

Materials and Methods: The study included 230 cases under the age of 16 who received SAC treatment for 5 years or more (Group I), and 255 healthy cases under the age of 16 in the control group (Group II). IOP measurements of the patients were made with non-contact tonometry. Mean IOP values of both groups were statistically compared.

Results: The mean age of the patients included in the study was 9.3 ± 2.0 in group I and 9.1 ± 2.1 in group II. The mean duration of treatment in SAC patients was 5.3 ± 0.7 years. In group I, the mean IOP was 13.7 ± 3.1 mmHg in the right eye, 13.7 ± 2.8 mmHg in the left eye, while in group II the mean IOP was 13.8 ± 3.1 mmHg in the right eye and 13.9 ± 3.0 mmHg in the left eye. There was no statistically significant difference between the mean IOP values of two groups ($P > 0.05$). Temporary IOP elevation due to corticosteroid treatment was observed in 11 patients (4.8%) in group I. In all these patients, IOP lowered to normal limits after corticosteroid treatment discontinued.

Conclusion: It was observed that medical treatment, which is given periodically with the diagnosis of SAC in pediatric cases, does not have a permanent effect on IOP in the long term. We think that close follow-up is important to realize possible acute IOP elevation in these patients.

Key Words: Allergic conjunctivitis, intraocular pressure, child.

*Sorumlu Yazar: Cafer Tanrıverdi, Medipol Mega Hastanesi, Göztepe Metin sok no.1 Bağcılar, İstanbul

E-mail: dr_cafertanriverdi@yahoo.com.tr, Tel: +90 505 657 87 32

ORCID ID: Cafer Tanrıverdi: 0000-0003-2445-6339, Goktug Demirci: 0000-0002-5079-4713, Sevil Karaman Erdur: 0000-0001-9829-7268, Ozlem Balci: 0000-0001-6090-4448, Mustafa Özsutcu: 0000-0001-8954-5055, Cengiz Aras: 0000-0002-8047-5553, Burcu Nurözler Tabakcı: 0000-0001-8893-1739

Geliş Tarihi: 21.08.2020, Kabul Tarihi: 18.02.2021

Giriş

Mevsimsel alerjik konjonktivit (MAK), özellikle pediatrik yaş grubunda sık görülen ve hastaların hayat konforunu önemli ölçüde bozan klinik durumlardan biridir. Genel popülasyonda ve çocukluk çağında yaklaşık %30-50 oranda alerjik konjonktivit belirtileri görülmektedir (1-3). Bu grup hastaların neredeyse yarısını MAK'lı olgular oluşturmaktadır. MAK, genellikle çimen veya ağaç polenlerine karşı gelişen IgE aracılı Tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Bu nedenle, MAK özellikle atmosferde polenlerin yoğun olarak bulunduğu nisan ve ağustos ayları arasında sık görülmektedir. Nadiren yoğun alerjen maruziyeti hastalarda ağır klinik tablolara yol açabilmektedir (3). Mevsimsel alerjik konjonktivit hastalarda genellikle oküler kaşıntı, sulanma, göz kapaklarında şişme ve konjonktival kızarıklıkla ortaya çıkar. Oküler alerji sıklıkla rinokonjonktivit, rinosinüzit, astım, ürtiker ve/veya atopik dermatit gibi klinik tablolardan biri ile birlikte bulunabilir. Oküler bulgularla birlikte en sık görülen tablolardan birisi alerjik rinittir (%50-75) (4). Alerjik rinit ve konjonktivitli hastaların yaklaşık %40'ında astım vardır; astımlı hastaların ise %80'inde alerjik rinit ve konjonktivit görülür (5). Tedavide temel amaç, semptom ve bulguları kontrol altına almak, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve oküler yüzey hasarını önlemektir. Alerjik reaksiyonların hedef moleküler basamaklarına etki eden birçok farmakolojik ajan geliştirilmiştir. Antihistaminikler, topikal dekonjestanlar, topikal mast hücre stabilizörleri, topikal antihistaminik ve mast hücre stabilizör kombinasyonları, topikal nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri tedavide kullanılır (1, 2). Bu ilaçlardan kortikosteroidler dışında diğerlerinin göz içi basıncı (GİB) üzerine bilinen önemli bir etkisi yoktur. Oftalmoloji pratiğinde kortikosteroidlerin bu olumsuz yan etkisi nedeni ile kullanımı kısıtlı kalmıştır. Ancak doğru kortikosteroid seçimi ile bu önyargı azalabilir, hastaların daha uygun tedavi edilebilmesi ve oküler morbiditenin azalmasını sağlanabilir.

Biz bu çalışmada MAK nedeni ile uzun süredir, dönemsel olarak topikal ilaç tedavisi alan pediatrik grup hastaların, kullandıkları ilaçların göz içi basıncı (GİB) üzerine kalıcı etkisinin olup olmadığını ve bu etkinin hangi grup ilaç kullanıldığında belirgin olarak ortaya çıktığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya kliniğimize başvuran 16 yaş altında 5 yıl veya daha fazla süredir MAK tedavisi alan 230 olgu (Grup I), kontrol grubuna ise 16 yaş altında sağlıklı 255 olgu (Grup II) alındı. Çalışma için rutin poliklinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından MAK tedavisi için verilen ilaçlar ve ölçülen GİB değerleri kaydedildi. Oküler cerrahi geçirmiş, vernal konjonktivit, perineal alerjik konjonktivit, atopik keratokonjonktivit, oküler anomali ve sistemik hastalığı olan, ayrıca son bir ay içinde topikal veya sistemik ilaç tedavisi almış olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaların GİB ölçümleri non-kontakt tonometri (CT-80 computerized tonometer, Topcon corporation, Japan) ile yapıldı. Her bir göz için en az üç ölçüm yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Her iki grubun ortalama GİB değerleri istatistiksel olarak kıyaslandı. İstatistiksel analiz için IBM Statistical Package for Social Sciences Statistics (Armonk, NY, USA) versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Grupların normal dağılım analizleri için Shapiro-Wilk testi, gruplar arasındaki farkın belirlenmesi için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değeri 0.05 altındaki değerler anlamlı kabul edildi. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma için etik kurul izni alınmıştır (İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu, 28.10.2015, Sayı; 10840098-604.01.01-E.3221).

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması grup I'de 9.3 ± 2.0 , grup II'de 9.1 ± 2.1 bulundu. Grup I'de hastaların MAK nedeni ile ortalama 5.3 ± 0.7 yıl dönemsel olarak topikal tedavi aldıkları görüldü. Grup I'de 113 (% 49.1) kadın ve 117 (% 50.9) erkek, grup II'de 118 (% 46.3) kadın ve 137 (% 53.7) erkek hasta kaydedildi. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak benzer bulundu ($P > 0.05$). Ortalama GİB değerleri grup I'de sağ gözde 13.7 ± 3.1 mmHg ve sol gözde 13.7 ± 2.8 mmHg, grup II'de sağ gözde 13.8 ± 3.1 mmHg ve sol gözde 13.9 ± 3.0 mmHg olarak bulundu. İki grubun ortalama GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($P > 0.05$). Tablo 1'de olguların demografik özellikleri ve istatistiksel analiz sonuçları verilmiştir. Grup I'de 11 hastada (% 4.8) tedavi esnasında kortikosteroid kullanımına bağlı geçici GİB yükselmesi (23- 32 mmHg arasında) olduğu izlendi. Bu olgularda topikal kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra GİB seviyelerinin normal sınırlara indiği görüldü. Uzun dönemde hiçbir olguda kalıcı

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri ve istatistiksel analiz sonuçları

	Grup I	Grup II	P
Yaş	9.3 ± 2.0	9.1 ± 2.1	0.576
Cinsiyet	113 K (% 49.1) 117 E (% 50.9)	118 K (% 46.3) 137 E (% 53.7)	0.530
Sağ göz içi basıncı (mmHg)	13.7 ± 3.1	13.8 ± 3.1	0.776
Sol göz içi basıncı (mmHg)	13.7 ± 2.8	13.9 ± 3.0	0.930

GİB yükselmesi tespit edilmedi. Geçici GİB yükselmesi gözlenen olgulardan 8'inde deksametazon, 3'ünde florometolon içeren preparatların kullanıldığı görüldü. Hiçbir olguda loteprednol etabonat (LE) kullanımına bağlı GİB yükselmesi olmadı. Olguların takiplerinde MAK atakları esnasında en çok kullanılan topikal antihistaminik ilacın olopatadine hidroklorür (120 olgu, % 52.2), emedastin (62 olgu, % 26.9) ve ketotifen (48 olgu, % 20.9), en sık kullanılan topikal kortikosteroidin LE (112 olgu, % 48.7), florometolon (89 olgu, % 38.7) ve deksametazon (29 olgu, % 12.6) içeren preparatlar olduğu gözlemlendi. Bu topikal antihistaminik ilaçların klinik ağırlığa göre 15-30 gün, topikal kortikosteroid ilaçların 5-10 gün arasında değişen sürelerde dönemsel olarak kullanıldığı tespit edildi. Bu dönemde alerjik konjonktivite eşlik eden bakteriyel konjonktivit bulguları da olan olgularda topikal antibiyotik olarak en sık netilmisin sülfat (26 olgu, % 56.5), tobramisın (13 olgu, % 28.3) ve moksifloksasin (7 olgu, % 15.2) içeren preparatların 7-10 gün kullanıldığı görüldü.

Tartışma

Alerjik göz hastalıkları dört ana başlık altında sınıflandırılmaktadır: Alerjik konjonktivit, atopik keratokonjonktivit, vernal keratokonjonktivit ve dev papiller konjonktivit. Bunlardan alerjik konjonktivit, semptomların mevsimsel gözlemlendiği MAK ve semptomların yıl boyunca devam ettiği perineal alerjik konjonktivit olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır (6).

Alerjik göz hastalığının kliniği her olguda farklı ağırlıkta seyrettiği için tedavi yaklaşımının da de kişisel olması gerekmektedir. Alerjik konjonktivit tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri iyi bilinmektedir. Ancak MAK'lı hastaların her alerji sezonunda farklı ilaç kullanmış olmalarından dolayı, uzun dönemde oluşabilecek kalıcı etkileri izah etmek güç olmaktadır.

Klinik uygulamada topikal antihistaminik mast hücre stabilizatörleri ve kortikosteroidler, alerjik konjonktivit ile ilişkili semptomların tedavisinde etkilidir, ancak bu ilaçların etki mekanizmaları farklılık gösterir. Antihistaminik mast hücre

stabilizatörleri, H1 reseptörlerine histamin bağlanmasını engelleyerek ve mast hücre degranülasyonunu inhibe ederek çalışır. MAK tedavisinde kullanılan kortikosteroidler dışındaki diğer ilaçların GİB üzerine bilinen bir etkisi yoktur. Kortikosteroidler ise moleküler ve hücresel düzeyde çalışır, reseptörler ile bağlanır ve antiinflamatuvar yanıtın birçok yönünü düzenleyen proteinlerin sentezini uyarır. Mast hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu indükleyen araçları inhibe ederek mast hücre yanıtını modüle eder (7) Ayrıca, histaminaz depolarını artırır, böylece mevcut histamin düzeylerini azaltırlar ve histamin reseptörlerinin ekspresyonunu negatif regüle ederler (8-10) Bununla birlikte, kortikosteroidlerin kullanımları GİB artışı, katarakt oluşumu ve enfeksiyona karşı hassasiyet gibi istenmeyen yan etkilerle ilgili endişeler nedeniyle sınırlı kalmıştır (11). Göz içi basıncında yükselme özellikle deksametazon ve prednizolon kullanan hastalarda yaygın olarak görülebilmektedir (12, 13)

Son yıllarda, MAK tedavisinde kortikosteroid olarak sıklıkla LE kullanılmaya başlanmıştır. Bunun nedeni, LE lokal olarak aktif etki edecek şekilde tasarlanmış yeni bir kortikosteroiddir (14, 15). Loteprednol etobonate, yapısal olarak diğer kortikosteroidlere benzer olsa da 20 numaralı keton grubu yoktur ve prednizolonun yapısal modifikasyonu yoluyla sentezlenir. Loteprednol etobonate, damlatma sırasında gözde hemen antiinflamatuvar aktivite sağlamak için tasarlanmıştır, ardından sistemik dolaşıma girerken inaktif bir metabolite hızlı bir şekilde hidroliz olur (16). Geniş serili bir klinik çalışmada LE, MAK bulgu ve semptomlarının profilaksisinde oldukça etkili bulunmuştur (17). Loteprednol etobonate alan hastalarda 6 haftaya kadar GİB'de 10 mm Hg veya daha yüksek elevasyon insidansı prednizolon asetattan daha düşüktür (18). Bu nedenle klinik uygulamalarda daha çok tercih edilmeye başlamıştır.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı tarafları, rutin poliklinik kayıtlarından elde edilen verilere dayalı olarak retrospektif olarak yürütülmesi ve bu nedenle tüm

olguların santral kornea kalınlığı değerine ulaşamamış olmasıdır. Santral kornea kalınlığı ölçümü çoğu zaman rutin oftalmolojik muayene esnasında yapılan bir test değildir. Bu nedenle olguların düzeltilmiş GİB değerleri değil non-kontakt tonometri ile ölçülen GİB değerleri değerlendirmeye alınmıştır. Ancak olgu sayısının yeterli ve yaş gruplarının birbirine yakın olduğu düşünülerek santral kornea kalınlığı değeri ortalamasının iki grupta birbirine yakın çıkacağı varsayılmıştır. Ayrıca hastalar alerjik semptom döneminde hastaneye başvurdıklarından, GİB ölçümleri son medikal tedavi öncesinde alınmıştır. İlaç kullanımı esnasında ve sonrasında sadece kontrole gelen hastaların GİB verisi mevcuttur. Bu nedenle son verilen medikal tedavi öncesi ve sonrası GİB kıyaslaması yapılamamıştır. Son olarak, rutinde çocuklarda GİB ölçümü daha güç olduğu için bu amaçla en kolay yöntem olan non-kontakt tonometri kullanılmıştır.

Mevsimsel alerjik konjonktivit hastalarında semptomların mevsimsel olarak görülmesi nedeni ile tedavide genel yaklaşım sadece bu dönemde ilaç verilmesi yönündedir. Bu nedenle, MAK hastaları genellikle yılda bir ya da iki ay bu ilaçlara maruz kalmaktadır. Bu dönemde kortikosteroid kullanımı ise çoğu zaman tedavi başında 1-2 haftayı aşmayacak kadardır. MAK tedavisinde kullanılan ilaç gruplarından özellikle kortikosteroidlerin GİB üzerine olan olumsuz etkileri iyi bilinmektedir. Bu hastalarda kısa veya uzun dönemde GİB yükselmesi gözlenmesi halinde özellikle kortikosteroid kullanımının yan etkisi ilk akla gelmelidir. Ayrıca bu olumsuz yan etkiyi gözden kaçırmamak adına tüm alerjik konjonktiviti olan pediatrik grup hastalarda rutin GİB takibi mutlaka yapılmalıdır. Literatürde kortikosteroidlerin uzun dönem kullanımı sonucunda ortaya çıkan olumsuz etkileri gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (19). Ancak MAK olgularında dönemsel olarak kullanılan ilaçların uzun dönemde GİB değişimini ele alan çalışma bildiğimiz kadarıyla yoktur. Mevsimsel alerjik konjonktivit olgularında kortikosteroid kullanımının etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili çalışmalar daha çok LE ile yapılmıştır. Shulman ve ark. (20) MAK hastaları ile yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, çalışma grubuna 6 hafta LE ve kontrol grubuna 6 hafta plasebo verilmiş. Loteprednol etobonate grubunda 67 hastadan birinde ve kontrol grubunda 68 hastadan birinde 10 mmHg üzerinde GİB artışı olduğunu bildirmişler. Bu çalışmada, LE MAK tedavisi için güvenilir ve etkili bir ilaç olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda, LE baskın olarak kullanılan kortikosteroid olmasına karşın, LE

verilen hiçbir olguda GİB artışı ile karşılaşmadık. Bu durumun, kliniğimizin genel MAK tedavi protokolüyle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü, kliniğimizde MAK hastalarının tedavisinde, kısa süreli topikal kortikosteroid, uzun süreli topikal antihistaminik grup ilaç kullanmayı tercih ediyoruz. Çalışmamıza benzer şekilde, Dell ve ark. (21) yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 6 hafta LE verilen hiçbir hastada 10 mmHg üzerinde GİB artışı olmadığını bildirmiş. İlyas ve ark. (22) çalışmalarında, MAK ve perineal alerjik konjonktivit olgularında LE'nin uzun dönem kullanımda bile güvenli ve etkili olduğunu bildirmiştir. Bielory ve ark. (23) çalışmalarında, topikal florometolon ve deksametazon kullanımının artmış GİB'e yol açabileceğini, halbuki topikal LE kullanımında GİB artışının görülmediğini bildirmiştir. Çalışmamız bu literatürü destekler nitelikte olup, geçici GİB artışı topikal florometolon ve deksametazon kullanan hastalarımızda tespit edildi.

Mevsimsel alerjik konjonktivit oftalmoloji pratiğinde çok sık karşımıza çıkmaktadır. Hastalık özellikle pediatrik yaş grubunda yaygındır. Bu hastalarda oküler morbiditeyi azaltmak ve hasta konforunu artırmak için gerekli tedavinin dönemsel olarak verilmesi gerekmektedir. Bu tedaviyi uygularken olası komplikasyonları önleme adına güvenli kortikosteroid seçimi ve yakın hasta takibi yapılmalıdır. Bu çalışmada MAK tedavisinde dönemsel kullanılan ilaçların kullanıldığı dönemde gözlenen yan etkilerinden çok, uzun dönemde ilaçsız geçen periyotta kalıcı etkilerin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu grup ilaçların dönemsel olarak kısa süreli kullanımının uzun dönemde kalıcı sorunlara yol açmadığı göz önüne alınarak hasta konforunu sağlayacak güvenli tedavi rejimleri planlanmalıdır.

Biz bu çalışmada her ne kadar uzun dönemde kalıcı etkiler meydana gelmemiş olsa bile, hassas olgularda kısa süreli kortikosteroid kullanımına bağlı GİB seviyelerinde akut yükselmeler olabileceğini gözlemledik. Bu nedenle, MAK olgularında özellikle kortikosteroid grubu ilaçların dikkatli kullanılması ve potent kortikosteroidlerden kaçınmanın doğru olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Burcu A, Nurözler Tabakcı B. Allergy and Dry Eye. MN Oftalmoloji 2016; 23: 72-82.
2. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA et al. The

- diagnosis and management of rhinitis: an update practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1-84.
3. Owen CG, Shah A, Henshaw K, Smeeth L, Sheikh A. Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *Br J Gen Pract.* 2004; 54 (503): 451-456.
 4. Bielory L, Meltzer EO, Nichols KK, Melton R, Thomas RK, Bartlett JD. An algorithm for the management of allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34 (5): 408-420.
 5. Canonica GW. Treating asthma as an inflammatory disease. *Chest* 2006; 130: 21-28.
 6. Takamura E, Uchio E, Ebihara N, Ohno S, Ohashi Y, Okamoto S; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2017. *Allergol Int* 2017; 66 (2): 220-229.
 7. Leonardi A. Emerging drugs for ocular allergy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005; 10 (3): 505-520.
 8. Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, Favetta JR, Schulman M. Long-term safety of loteprednol etabonate 0.2% in the treatment of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Eye Contact Lens* 2004; 30 (1): 10-13.
 9. Kitamura Y, Miyoshi A, Murata Y, Kalubi B, Fukui H, Takeda N. Effect of glucocorticoid on upregulation of histamine H1 receptor mRNA in nasal mucosa of rats sensitized by exposure to toluene diisocyanate. *Acta Otolaryngol* 2004; 124 (9): 1053-1058.
 10. Fukui H. Progress in allergy signal research on mast cells: up-regulation of histamine signal-related gene expression in allergy model rats. *J Pharmacol Sci* 2008; 106 (3): 325-331.
 11. Chambless SL, Trocme S. Developments in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4 (5): 431-434.
 12. Pleyer U, Ursell PG, Rama P. Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same? *Ophthalmol Ther* 2013; 2 (2): 55-72.
 13. Cantrill HL, Palmberg PF, Zink HA, Waltman SR, Podos SM, Becker B. Comparison of in vitro potency of corticosteroids with ability to raise intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1975; 79 (6): 1012-1017.
 14. Bodor N. Novel approaches to the design of safer drugs: soft drugs and site-specific chemical delivery systems. *Adv Drug Res* 1984; 13: 255-331.
 15. Bodor N. Soft drugs: principles and methods for the design of safe drugs. *Med Res Rev* 1984; 4 (4): 449-469.
 16. Druzgala P, Wu WM, Bodor N. Ocular absorption and distribution of loteprednol etabonate, a soft steroid, in rabbit eyes. *Curr Eye Res* 1991; 10 (10): 933-937.
 17. Dell SJ, Shulman DG, Lowry GM, Howes J. A controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the prophylactic treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Loteprednol Allergic Conjunctivitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1997; 123 (6): 791-797.
 18. Novack GD, Howes J, Crockett RS, Sherwood MB. Change in intraocular pressure during long-term use of loteprednol etabonate. *J Glaucoma* 1998; 7 (4): 266-269.
 19. Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)*. 2006; 20 (4): 407-416.
 20. Shulman DG, Lothringer LL, Rubin JM, Briggs RB, Howes J, Novack GD, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled parallel study of loteprednol etabonate 0.2% in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 1999;106 (2): 362-369.
 21. Dell SJ, Lowry GM, Northcutt JA, Howes J, Novack GD, Hart K. A randomized, double-masked, placebo-controlled parallel study of 0.2% loteprednol etabonate in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (2): 251-255.
 22. Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, Favetta JR, Schulman M. Long-term safety of loteprednol etabonate 0.2% in the treatment of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Eye Contact Lens* 2004; 30 (1): 10-13.
 23. Bielory BP, Perez VL, Bielory L. Treatment of seasonal allergic conjunctivitis with ophthalmic corticosteroids: in search of the perfect ocular corticosteroids in the treatment of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10 (5): 469-477.