



# Allerjik konjonktivit tedavisinde olopatadine hidroklorür %0.1 ile ketotifen %0.025 in klinik etkinliğinin karşılaştırılması\*

## Comparison of the efficiency of olopatadine hydrochloride %0.1 with ketotifen %0.025 in the treatment of allergic conjunctivitis

Metin EKİNCİ , Esra TÜRKSEVEN , Ulviye YİĞİT , Ersin OBA

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği

### ÖZET

**Amaç:** Allerjik konjonktivit tedavisinde olopatadine hidroklorürün %0,1 in diğer bir antiallerjik ilaç olarak bilinen ketotifen %0.025 ile klinik etkinliğinin karşılaştırılması.

**Yöntem:** Allerjik rinit, bronşiyal astım, allerjik dermatit, atopi hikayesi olan ve olmayan, randomize seçilmiş 40 allerjik konjonktivitli olgu 20'şer kişilik 2 gruba ayrılarak izlendi. 1.grupta bulunan olguların gözlerine olopatadine hidroklorür %0,1, 2. grupta bulunan olguların gözlerine ketotifen %0.025 içeren damla damlatıldı. Olgular 10. dakika, 30. dakika, 7. gün, 14. gün ve 45. günde kaşıntı, kızarıklık, sulanma, fotofobi, yanma-batma hissi semptomları ve papiller yapıların varlığı açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Her iki grupta da olgular damla damlatıldıktan sonraki 10. dakika, 30.dakika, 7. gün, 14. gün ve 45. gün değerlerine bakıldığında kaşıntı, kızarıklık, sulanma, fotofobi, yanma-batma hissi semptomları ve papiller yapıların varlığı, kapak ödemi bulgularının her iki grupta da belirgin olarak azaldığı saptandı.

**Tartışma:** Semptom ve bulgularda ilk müracaat ve 45.günler arasında yapılan kontrollerde istatistiksel olarak olopatadine %0.1 ile ketotifen %0.025 arasında fark saptanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Allerjik Konjonktivit, Olopatadine Hidroklorür, Ketotifen

### SUMMARY

**Purpose:** To compare the clinical efficiency of olopatadine hydrochloride %0,1 with ketotifen %0.025 in the treatment of allergic conjunctivitis.

**Methods:** Forty cases of allergic conjunctivitis with or without a history of hay fever, bronchial asthma, allergic dermatitis were randomly selected. They were divided into two groups constituted from 20 cases. First group received olopatadine hydrochloride %0,1 in each eye, and the second group received ketotifen %0.025. Symptoms and signs of itching, hyperemia, mucous discharge, tearing, photophobia, presence of papillary structures, lid swelling were evaluated in 10 minutes, 30 minutes after instillation and 7th, 14th, 45th day visits.

**Results:** Subjects in both groups were evaluated in 10 minutes, 30 minutes after instillation and 7th, 14th, 45th day visits. Symptoms and signs of itching, hyperemia, mucous discharge, tearing, photophobia, presence of papillary structures, lid swelling were significantly reduced.

**Conclusion:** There was no statistically significant difference between olopatadine %0,1 and ketotifen %0,025 concerning symptoms and signs evaluated between the time of first application and 45th day.

**Key Words:** Allergic Conjunctivitis, Olopatadine Hydrochloride, Ketotifen.

### GİRİŞ

Oküler allerjik hastalıklar mevsimsel allerjik konjonktivit (SAC), perennial allerjik konjonktivit (PAC), vernal konjonktivit, atopik keratokonjonktivit, dev papiller konjonktivit olarak

#### Yazışma Adresi:

Esra TÜRKSEVEN

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz kliniği, İstanbul

e-mail : dresaturkseven@yahoo.com

Tel : (0212) 231 22 09/ 1153

\* Bu çalışma 2005 Ulusal Oftalmoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

sınıflandırılmaktadır (1). Mevsimsel allerjik konjonktivit bunlardan en sık görülenidir ve allerji vakalarının yaklaşık %90 ını oluşturmaktadır (2).

Allerjik konjonktivit başlıca oküler kaşıntı ve konjonktival hiperemi ile kendini gösterir. Kemozis, kapak hiperemisi ve ödemi, sulanma ve mukus sekresyonu sık karşılaşılan diğer semptomlardır (1). Mevsimsel allerjik konjonktivitten polenler sorumlu iken perennial allerjik konjonktivitten ev tozu akarları, hayvan tüyü gibi her zaman mevcut olan antijenler, dolayısıyla konjonktivanın sürekli enflame hale gelmesi söz konusudur, fakat her iki durumda gör-

**Tablo 1:** Kaşıntı ve kızarıklık semptomlarının derecelendirilmesi

0.....kaşıntı yok	0.....kızarıklık yok
1.....hafif-ara ara kaşınma hissi	1.....hafif-minimal diffüz vasküler injeksiyon
2.....orta-sık sık kaşınma hissi	2.....orta-belirgin ancak yaygın olmayan kızarıklık
3.....ağır-sürekli kaşınma hissi	3.....ağır-yaygın kızarıklık

meyi tehdit eden komplikasyonlar oluşmaz. Vernal konjonktivit ve atopik konjonktivitte kornea tutulumu nedeniyle görmeyi bozan komplikasyonlarla karşılaşılabilir(3). Vernal konjonktivit başlıca çocuklarda ve iklimle ilişkili olarak oluşan, sıklıkla ağır seyreden bir hastalıktır. Bu tip hastalıkların öyküsünde saman nezlesi, atopik ekzema veya astma vardır. Ailede atopi öyküsü olabilir.

Oküler allerji immunopatolojik bir hastalık olup IgE nin rol aldığı tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Allerjenik proteinler gözyaşı filminde çözünür, mast veya basofil hücre membranına yapışan ve mast hücre degranülasyonuna yol açan IgE antikorlarına bağlanırlar. Duyarlı kişilerde ise antijenlerin mast hücrelerindeki Fc reseptörlerine bağlı IgE antikorlarına çapraz bağlanması reseptörlerin toplanmasına yol açar. Bu olay mast hücre degranülasyonuna, allerjik konjonktivit bulgu ve belirtilerini ortaya çıkaran kimyasal mediyatörlerin açığa çıkmasına sebep olur (4).

Oküler allerjinin tedavisinde farklı mekanizmalarla etki eden antihistaminikler, antihistaminik/vasokonstriktör kombinasyonları, nonsteroid antiinflamatuvarlar(NSAİ) ve steroidler kullanılmaktadır(1). Son zamanlarda oküler kaşıntıya karşı diğerlerine göre belirgin şekilde 8 saate kadar uzun süreli etki ettiği gösterilen, uzun süreli mast hücre stabilizatörü ve antihistaminik etkiye sahip olduğu belirtilen olopatadine hidroklorür %0,1 yeni bir ilaç olarak önerilmektedir (1).

Biz de çalışmamızda olopatadine hidroklorürün ketotifen ile klinik etkinliğindeki farkı araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

2004 yılı Nisan-Haziran ayları arasında kaşıntı, sulanma, yanma/batma hissi, fotofobi, kızarıklık semptomları olan ve klinik bulgulara göre allerjik konjonktivit tanısı alan 40 olgu çalışmaya alındı ve 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı (5). 1. gruba olopatadine hidroklorür %0.1, 2. gruba ise ketotifen %0.025 damlatıldı. Her iki ilaç günde 2 doz şeklinde uygulandı. Hastalar damla damlatıldıktan sonraki 10. dakika, 30. dakika, 7. gün, 14. gün ve 45. günde değerlendirildi. Kaşıntı, kızarıklık, sulanma, fotofobi, yanma-batma hissi semptomları ile, papiller yapıların varlığı ve kapak ödemi bulguları karşılaştırıldı. İlk dozlar doktor tarafından uygulandı. Ardından 10. ve 30. dakika incelemesi yapıldı. Diğer dozlar olgular tarafından uygulandı. Olgularda ayrıca bronşial astım, rinit, dermatit, aile atopisi olup olmadığı araştırıldı. Birinci grupta 5 oguda allerjik dermatit, 1 olguda bronşial astım, 1 olguda ilaç allerjisi (aspirin) mevcut iken, ikinci grupta 2 olguda dermatit, 1 olguda bronşial astım mevcut idi.

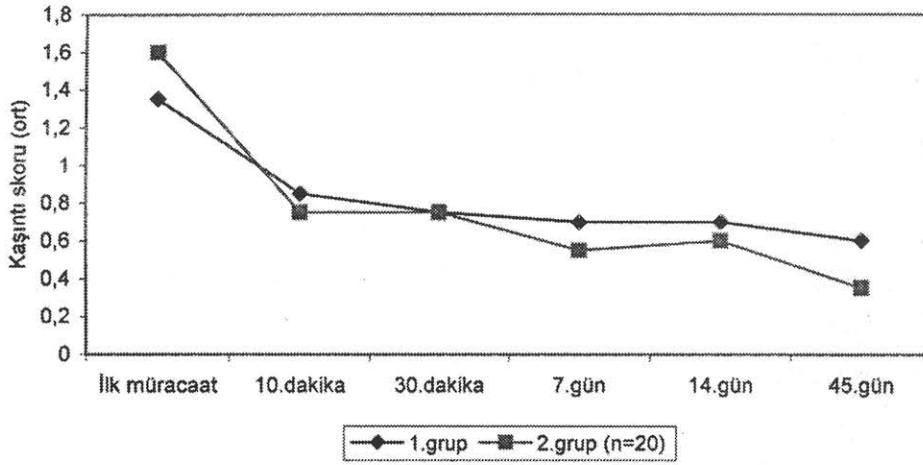
Kaşıntı, kızarıklık, yanma-batma semptomları 10.dakika, 30.dakika, 7.gün, 14.gün ve 45. günde değerlendirildi. Sulanma ve fotofobi semptomları daha geç dönemde değişim gösterdiği için ilk müracatta, 7. günde, 14. günde ve 45. günde değerlendirildi. Papiller yapılar ilk müracatta ve 45.günde, kapak ödemi ise ilk müracatta ve 7. günde incelendi.

Kaşıntı ve kızarıklık bulguları 0'dan 3'e kadar derecelendirildi (Tablo 1).

Çalışmada elde edilen bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel

**Tablo 2:** Kaşıntı parametresinin ölçüm zamanlarına göre iki grupta karşılaştırması

	Birinci grup (n=20)		İkinci grup (n=20)		P
	ort	SD	ort	SD	
İlk müracaat	1,35	0,81	1,60	0,82	0,518
10. dakika	0,85	0,58	0,75	0,71	0,555
30. dakika	0,75	0,63	0,75	0,71	0,940
7. gün	0,70	0,65	0,55	0,60	0,468
14. gün	0,70	0,57	0,60	0,59	0,558
45. gün	0,60	0,59	0,35	0,58	0,140

**Şekil 1:** Gruplardaki kaşıntı derecelendirmelerinin ölçüm zamanlarına göre dağılım grafiği

verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık düzeyinde değerlendirildi ( $p < 0,05$ ).

## BULGULAR

Kaşıntı ve kızarıklık şikayetinin derecelendirilmesi aritmetik olarak hesaplandı.

Kaşıntı 1. grupta başlangıçta 1.35, 10. dakikada 0.85, 30. dakikada 0.75, 7. günde 0.70, 14. günde 0.70, 45. günde 0.60 iken ikinci grupta başlangıçta 1.60, 10. dakikada 0.75, 30. dakikada 0.75, 7. günde 0.55, 14. günde 0.60, 45. günde 0.35 olarak saptandı (Tablo 2).

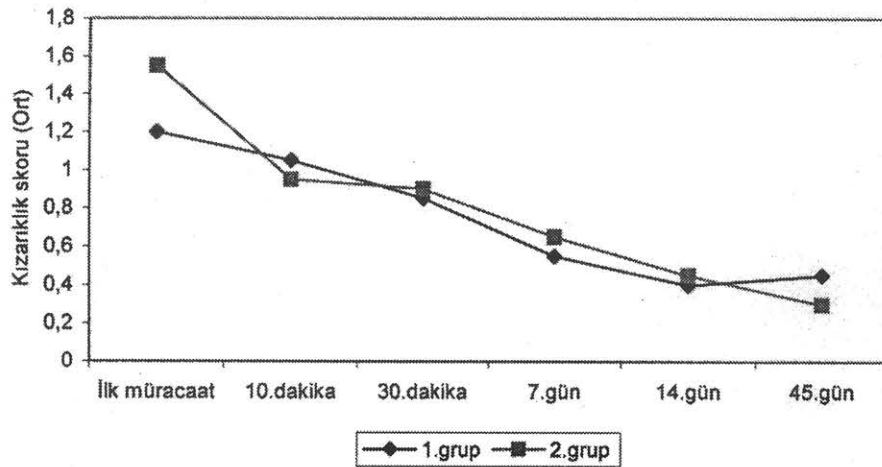
İlk başvuruda, 10. dakikada, 30. dakikada, 7. günde, 14. günde ve 45. günde görülen kaşıntı derecelendirmeleri iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

Kızarıklık semptomunun derecelendirmesi birinci grupta başlangıçta 1.20, 10. dakikada 1.05, 30. dakikada 0.85, 7. günde 0.55, 14. günde 0.40, 45. günde 0.45 iken ikinci grupta başlangıçta: 1.55, 10. dakikada 0.95, 30. dakikada 0.95, 7. günde 0.60, 14. günde 0.45, 45. günde 0.30 olarak saptandı (Tablo 3).

Sulanma şikayeti varlığına göre olgular değerlendirildiğinde birinci grupta başlangıçta 12 olguda, 7. günde 8 olguda, 14. günde 8 olguda, 45. günde 6 olguda mevcut iken, ikinci grupta başlangıçta 15 olguda, 7. günde 8 olguda, 14.

**Tablo 3:** Kızarıklık derecelendirmesinin ölçüm zamanlarına göre iki grupta karşılaştırması

	Birinci grup (n=20)		İkinci grup (n=20)		p
	ort	SD	ort	SD	
İlk müracaat	1,20	0,89	1,55	0,94	0,244
10. dakika	1,05	0,76	0,95	0,76	0,674
30. dakika	0,85	0,67	0,90	0,78	0,872
7. gün	0,55	0,68	0,65	0,58	0,497
14. gün	0,40	0,68	0,45	0,60	0,629
45. gün	0,45	0,60	0,30	0,47	0,545

**Şekil 2:** Gruplardaki kızarıklık derecelendirmelerinin ölçüm zamanlarına göre dağılım grafiği

günde 7 olguda ve 45. günde 5 olguda saptandı (Tablo 4).

İlk başvuruda, 7. günde, 14. günde ve 45. günde görülen sulanma oranları iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Yanma-batma hissi varlığına göre olgular değerlendirildiğinde birinci grupta başlangıçta 18 olguda, 10. dakikada 10 olguda, 30. dakikada 10 olguda, 7. gün 9 olguda, 14. gün 8 olguda, 45. gün 8 olguda mevcut iken ikinci grupta başlangıçta 15 olguda, 10. dakikada 6 olguda, 30. dakikada 6 olguda, 7. günde 6 olguda, 14. gün 5 olguda, 45. gün 6 olguda saptandı (Tablo 5).

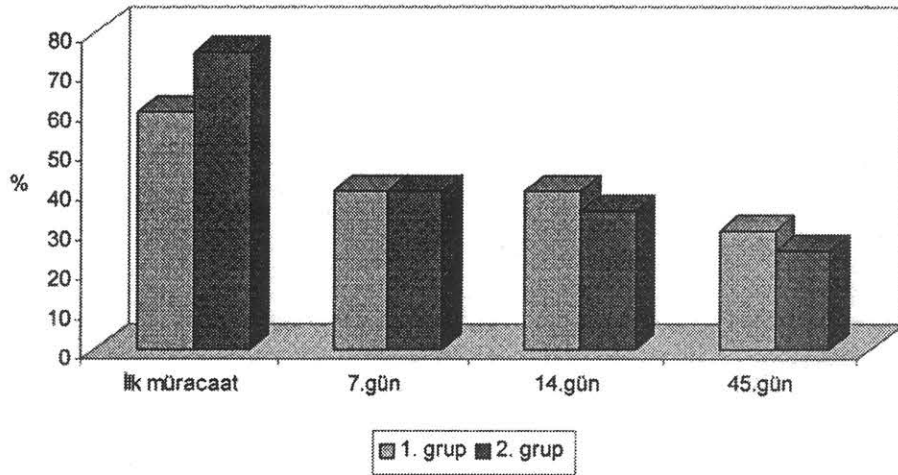
İlk başvuruda, 10. dakikada, 30. dakikada, 7. günde, 14. günde ve 45. günde görülen yanma-batma hissi oranları iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Fotofobi varlığına göre olgular değerlendirildiğinde birinci grupta başlangıçta 13 olguda, 7. günde 7 olguda, 14. günde 7 olguda, 45. gün 5 olguda mevcut iken ikinci grupta başlangıçta 13 olguda, 7. günde 8 olguda, 14. günde 7 olguda, 45. günde 7 olguda saptandı (Tablo 6).

İlk başvuruda, 7. günde, 14. günde ve 45. günde görülen fotofobi oranları iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 4:** Sulanma varlığına göre grupların değerlendirilmesi

	Birinci grup (n=20)		İkinci grup (n=20)		P
	n	%	n	%	
İlk müracaat	12	60,0	15	75,0	0,311
7.gün	8	40,0	8	40,0	1,000
14.gün	8	40,0	7	35,0	0,744
45.gün	6	30,0	5	25,0	0,723

**Şekil 3:** Gruplardaki sulanma oranlarının ölçüm zamanlarına göre dağılım grafiği

Papiller yapılar biomikroskopik olarak değerlendirildiğinde ilk başvuruda ve 45. günde görülen papiller yapılarda azalma oranları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Kapak ödemi birinci grupta başlangıçta 3 olguda, ikinci grupta 2 olguda mevcut iken 7. günde iki grupta da tamamen gerilemiş olduğu saptandı.

## TARTIŞMA

Oküler allerji tedavisinde sistemik tedaviden çok topikal ilaç kullanımı tercih edilmektedir. Yan etkilerinin daha az olması ve etkisini kısa

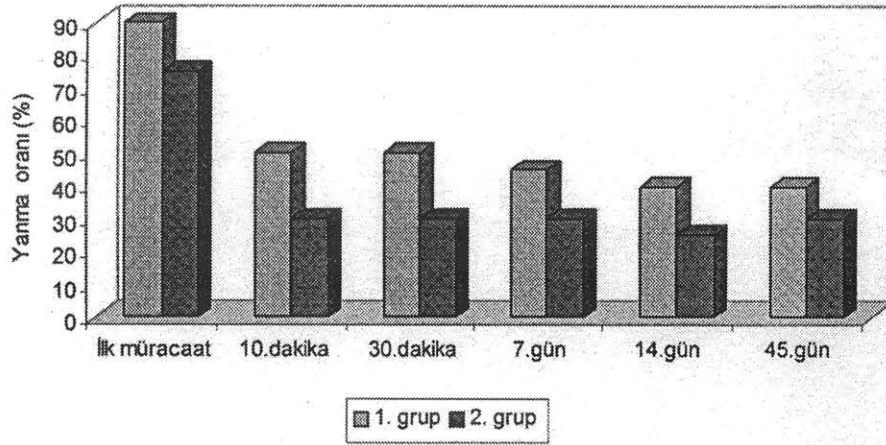
sürede göstermesi topikal ajanlara üstünlük sağlamaktadır (6).

Oküler yüzeyin immünopatolojik, inflamatuvar bir hastalığı olan allerjik konjonktivit tek başına veya allerjik rinit, allerjik bronşial astım gibi diğer allerjik hastalıklarla birlikte görülebilir (7). Her yaşta gelişebilir, ancak çocukluk çağı ve 18-35 yaş arası olarak hayatın iki döneminde pik yapar (8).

Kaşıntı, kızarıklık, sulanma, mukoid sekresyon ile kendini belli eden bu hastalıkta oküler kaşıntı allerjik konjonktiviti bakteriyel ve viral konjonktivitten ayıran ana belirtilerden biridir ve hastayı çok rahatsız eden bir semptomdur (9).

Tablo 5: Gözlerde Yanma-Batma varlığına göre grupların değerlendirilmesi

	Birinci grup (n=20)		İkinci grup (n=20)		p
	n	%	n	%	
İlk müracaat	18	90,0	15	75,0	0,407
10.dakika	10	50,0	6	30,0	0,197
30.dakika	10	50,0	6	30,0	0,197
7.gün	9	45,0	6	30,0	0,327
14.gün	8	40,0	5	25,0	0,311
45.gün	8	40,0	6	30,0	0,507



Şekil 4: Gruplardaki yanma-batma oranlarının ölçüm zamanlarına göre dağılım grafiği

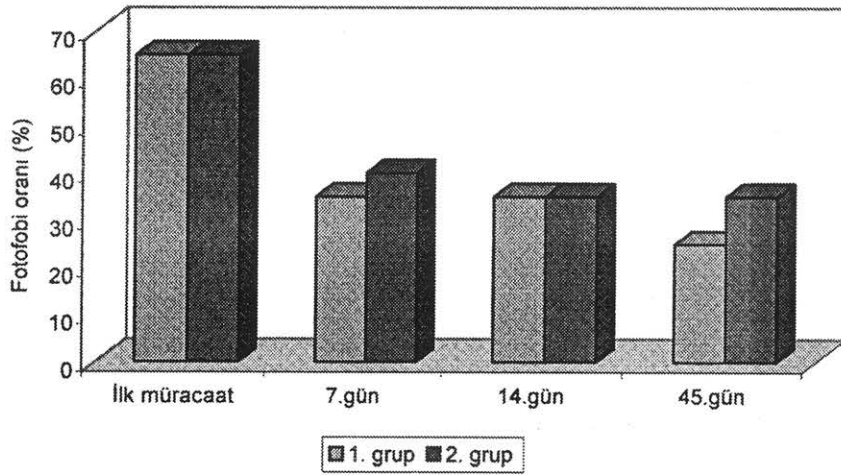
Akut allerjik konjonktivitten IgE aracılı mast hücre degranülasyonu sorumludur. Mast hücresi konjonktivanın substantia propriasında bulunur. Allerjen konjonktival mast hücresi yüzeyindeki IgE molekülleri ile çapraz bağlanarak histamini de içeren enflamatuar mediatörlerin salınımına neden olur. Bir kısım histamin granülleri H1 reseptörlerine bağlanarak vasodilatasyon, permeabilite artışı ve kaşıntıya neden olurken, bir kısmı da H2 reseptörlerine bağlanarak sadece ilk iki etkiye neden olur (6).

Bu özellikler dikkate alınarak üretilmiş olan olopatadine hidroklorür topikal antihistaminik

olup aynı zamanda mast hücre stabilizatörü etkiye sahip bir ilaçtır (6). Bu rölatif selektif H1-reseptör antagonisti 2 mekanizmayla kaşıntıyı oldukça kısa sürede önler. Bunlardan birincisi olopatadine hidroklorür'ün H1-reseptör kısmına bağlanarak histaminin bağlanmasını önlemesi ve böylece kaşıntıda rahatlamaya sağlanması, ikincisi ise reseptör arasında oluşan çapraz bağlanmayı önleyerek histamin salınımı durdurabilmesi ve sonuçta ilave mast hücresi degranülasyonunu inhibe ederek uzun etki süresi sağlamasıdır. Olopatadine hidroklorürün 8 saate kadar bir rahatlamaya sağladığı belirtilmiştir (6).

**Tablo 6:** Fotofobi varlığına göre grupların değerlendirilmesi

	Birinci grup (n=20)		İkinci grup (n=20)		P
	n	%	n	%	
İlk müracaat	13	65,0	13	65,0	1,000
7.gün	7	35,0	8	40,0	0,744
14.gün	7	35,0	7	35,0	1,000
45.gün	5	25,0	7	35,0	0,490

**Şekil 5:** Gruplardaki fotofobi oranlarının ölçüm zamanlarına göre dağılım grafiği**Tablo 7:** Papiller yapılara göre grupların değerlendirilmesi

	Birinci grup (n=20)		İkinci grup (n=20)		P
	n	%	n	%	
İlk müracaat	20	100	20	100	1,000
45.gün	9	45,0	12	60,0	0,342

Antiaştmatik, antianflaktik olarak yaygın kullanım gören ketotifen çeşitli faktörlerin kombinasyonları sonucunda alerjik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Oldukça selektif non –kompetitif histamin H1 reseptör antagonisti ve mast hücre stabilizatörüdür. Mast hücrelerinden inflamatuvar mediatörlerin salınımını engeller (10-13).

Ayrıca ketotifen mast hücre stabilizasyonu etkisinden farklı mekanizmalar ile eosinofil fonksiyonlarını da etkilemektedir. Endotel üzerine olan direkt etkisi ile eosinofil toplanmasında önemli rolü olan adhezyon moleküllerinin sentezini ve ekspresyonunu engeller (14). Trombosit aktive edici faktöre antagonistik etki göstererek eosinofil aktivasyonunu engeller (15-16). Eotaksin ve IL-5 tarafından uyarılan eosinofil kemotaksis ve aktivasyonunu engeller (17). Eosinofiller üzerinde direkt etki göstererek degranülasyonu engeller (18, 19, 20, 21).

Kaya ve arkadaşlarının mevsimsel alerjik konjonktivitli 36 olguda olopatadine hidroklorür'ün oküler semptom ve bulgular üzerine olan cevabını araştırdıkları çalışmalarında, oküler semptomlarda ( kaşıntı,sulanma,yanma) 1.günden itibaren, oküler bulgulara (hiperemi, kemozis, seromukoid akıntı) ise 3. günde başlayıp, 7. ve 15. günde artarak devam eden istatistiksel olarak anlamlı iyileşme tespit ettiklerini belirtmişlerdir (22). Bizim çalışmamızda da olopatadine hidroklorür damlatılan olgularda kaşıntı, kızarıklık, sulanma, yanma-batma semptomlarında 10. dakikadan itibaren iyileştiği, papiller yapılarda ilk müracat ve 45. günde değerlendirildiğinde belirgin olarak azaldığı ve kapak ödeminin ise var olan olgularda 7. günde tamamen kaybolduğu tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Abelson M,Wech DL:An evaluation of onset and duration of action of Patanol (olopatadine hydrochloride ophthalmic solution 0.1%) compared to Claritin (loratidine 10mg) tablets in acute allergic conjunctivitis in the conjunctival allergen challenge model Acta Ophthalmol 2000;78:65-66.
2. Abelson MB, editor. Alerjik diseases of the eye. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001.
3. Holgate S:Allergy;Conjunctivitis-Pathophysiologia Charcin M.K.New York Gower Medical Publishing 1993;19:1-19.8.
4. Bryant DH, Burns MW, Lazarus L. Identification of IgG antibody as a carrier of reaginicactivity in asthmatic patients.J Allergy Clin Immunol 56:417,1975.
5. Sunita Agarwal, Athiya Agarwal, David J. Apple, Lucio Buratto, Jorge L. Alio, Suresh K.Pandey and Amar Agarwal. Textbook of Ophthalmology 2002; Volume 2, Disorders of the conjunctiva: 843.

Kidd ve arkadaşlarının çalışmasında % 0.025 ketotifen göz damlasının mevsimsel alerjik konjunktivit belirti ve semptomlarının tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu belirtilmektedir (23). Bizim çalışmamızda da % 0.025 ketotifen göz damlası damlatılan olgularda kaşıntı, kızarıklık, sulanma, yanma-batma semptomlarında ve papiller yapılarda belirgin olarak azalma saptanırken, kapak ödeminin ise tamamen gerilediği tespit edilmiştir.

Ganz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %0.025 ketotifen göz damlasının mevsimsel alerjik konjunktivit tedavisindeki global etkinliği olopatadine hidroklorürden daha yüksek olarak bulunmuştur (24).

Ganz ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada %0.025 ketotifen ile %0.1 olopatadine hidroklorür karşılaştırılmıştır. Genel etkinlik değerleri ketotifen kullanan grupta daha yüksek bulunurken, oküler kaşıntı ve hiperemi daha düşük gözlenmiştir. Her iki ürün de hastalar tarafından tolerabilite bakımından benzer bulunmuştur (Tolerabilite incelenmemiştir) (25).

Çalışmamızda ilk müracaat ve 45. günler arasında yapılan kontrollerde semptom ve bulgular değerlendirildiğinde olopatadine hidroklorür %0.1 ile ketotifen %0.025 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Allerjik konjonktivit tedavisinde hem olopatadine hidroklorür %0.1 in hem de ketotifen %0.025 in klinik etkinliklerinin erken başlangıçlı ve yeterli olduğu, her iki ilacında güvenle kullanılabilirleri sonucuna varılmıştır.



6. Abelson MB, Schwartz EM: A New Way to Treat Allergic Conjunctivitis *Review of Ophthalmol* 1997;151-152.
7. Aguilar AJ: Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1 % Olopatadine Hydrochloride versus 0.05 % Ketotifen Fumarate *Acta Ophthalmol Scandinavica* 2000;57-60.
8. Chapin MJ, George M, Abelson MB: Olopatadine: Broadening Choices for the treatment of Allergic Conjunctivitis *Today's Therapeutic Trends North Andover Massachusetts* 1998;67-84.
9. Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG, Kriz R, Rupp G: Clinical evaluation of Ketorolac tromethamine %0.5 ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis *Surv Ophthalmol* 1993;38(suppl):141-148.
10. Yamaguchi T, Sato Y, Fukushige J, Fukami M, Lizuka Y: Effects of ketotifen fumarate eye drops on experimental conjunctivitis in rats and guinea pigs. *Iyakuin Kenkyu* 1989;20:48-56.
11. Elena PP, Amar T, Schoch C: Comparison of efficacy between ketorolac and olopatadine eye drops in allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:S549.
12. Martin U, Römer D: The pharmacological properties of a new, orally active antianaphylactic compound: Ketotifen, a benzocycloheptathiophene. *Arzneimittelforschung* 1978;28:770-782
13. Miki I, Kusano A, Ohta et al. Histamine enhanced the TNF- $\alpha$ -induced expression of E-selectin and ICAM-1 on vascular endothelial cells. *Cell Immunol* 1996;171:285-288.
14. Lai CKW, Ollier S, Lau CK, Holgate ST: Effect of azelastine and ketotifen on the bronchial and skin responses to platelet activating factor in humans. *Clin Exp Allergy* 1991;21:489-496.
15. Deviller P, Arnoux B, Lalau Keraly C, Landes A, Marsac J, Benveniste J: Inhibition of human and rabbit platelet activation by ketotifen. *Fundam Clin Pharmacol* 1990;4:1-9.
16. Saeed SA, Mahmood F, Naqvi A, Jafary MH: Inhibitory effect of oral ketotifen on ex vivo platelet activating factor-induced platelet aggregation. *Agents Actions* 1991;34:351-357.
17. Woerly G, Loiseau S, Loyens M, Schoch C, Capron M: Inhibitory effects of ketotifen on eosinophil-dependent activation of eosinophils: consequences for allergic eye diseases. *Allergy* 2003;58:397-406.
18. Sugiyama H, Nabe M, Miyagawa H, Agrawal DK, Townley RG: Inhibitory effect of ketotifen on LTC<sub>4</sub> release and eosinophil chemotaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(Suppl1);S549:281.
19. Grant SM, Goa KL, Filton A, Sorkin EM: Ketotifen, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in asthma and allergic disorders. *Drugs* 1990;40:412-448.
20. Ohmori K, Manabe H, Acuta-Ohnuma K: Inhibitory effect of oxatomide on oxygen-radical generation and peptide-leukotriene release from guinea pig eosinophils. *Arzneimittelforschung* 1998;48:43-46.
21. Mita H, Shida T: Comparison of anti-allergic activities of the histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists epinastine, ketotifen, and oxatomide in human leukocytes. *Arzneimittelforschung* 1995;45:36-40.
22. Kaya Ü, Güngör K, Erbağcı İ, Ünsal C, Bekir N: Mevsimsel allerjik konjunktivit tedavisinde Olopatadin Hidroklorürün teri. *Türk Oftalmoloji Gazetesi (Baskıda)*.
23. M Kidd, S H McKenzie, I Steven, C Cooper, R Lenz, and the Australian Ketotifen Study Group. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1206-1211.
24. Michael Ganz, Paul Detjen, Elizabeth Koll, Sara Hubbard. *Poster 4th ISOPP, March 2002*.
25. Michael Ganz, Elizabeth Koll, Jean Gausche, Nicholas Orfan. *Advances in therapy* 2003;20:79-91.