



Graft Versus Host Hastalığı ile İlişkili Pediatrik Kuru Gözde Oküler Bulgular

Ocular Findings of Pediatric Dry Eye Related to Graft-Versus-Host Disease

📧 Pınar Bingöl Kızıltunç*, 📧 Tuna Çelik Büyüktepe*, 📧 Fatime Nilüfer Yalçındağ*, 📧 Mehmet Ertem**, 📧 Elif İnce**, 📧 Talia İleri**, 📧 Huban Atilla*

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

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Pediatrik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalarda gelişen oküler graft versus host hastalığının (GVHH) sıklığını ve bulgularını incelemek.

Gereç ve Yöntem: Oküler GVHH tanısı alan pediatrik hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve bu hastaların Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı ve korneal boyanma derecelenmesini içeren muayene bulguları kaydedildi. Ciddi kuru gözü olan hastalara topikal siklosporin-A başlandı ve tedavinin sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: HKHN yapılan 218 hastadan 51'inde (%23,4) GVHH tespit edildi ve bu hastaların 4'ü takipleri sırasında hayatını kaybetti. Takip edilen toplam 47 hastanın %63,8'inde kronik oküler GVHH tespit edildi ve 4 hastaya ortalama takip süresi 12,1 ay olmak üzere ciddi kuru göz bulguları nedeniyle topikal siklosporin-A tedavisi uygulandı. İki hastada ciddi kuru göz bulgularında belirgin bir düzelme izlenirken, 1 hastada ilaç yan etkisi nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekti.

Sonuç: Kronik oküler GVHH, çocuklarda HKHN sonrası gelişen GVHH'nin sık izlenen bir bulgusudur. Bu nedenle, bu hastaların kuru göz açısından belirli aralıklarla muayene edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Siklosporin-A, kuru göz, graft versus host hastalığı, pediatrik, Schirmer testi

Abstract

Objectives: To evaluate the frequency and findings of dry eye associated with ocular graft-versus-host disease (GVHD) in pediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) patients.

Materials and Methods: Retrospectively the records of pediatric patients with ocular GVHD were evaluated and ophthalmologic examination findings as well as Schirmer test results, tear film break-up time, and corneal staining grades were recorded. In severe dry eye patients topical cyclosporine-A was prescribed and the results were evaluated.

Results: GVHD was detected in 51 (23.4%) of 218 HSCT patients, 4 of whom died during follow-up. Thirty (63.8%) of the remaining 47 patients had chronic ocular GVHD and 4 patients with severe dry eye were treated with topical cyclosporine-A with a median follow-up of 12.1 months. Severe dry eye symptoms and findings significantly improved in 2 patients. However, 1 patient had to stop treatment due to side effects.

Conclusion: In children, chronic ocular GVHD is a common finding of GVHD after HSCT. Therefore, these patients should be examined periodically for dry eye.

Keywords: Cyclosporine-A, dry eye, graft-versus-host disease, pediatric, Schirmer test

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Pınar Bingöl Kızıltunç, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: pinarbingol84@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-4394-7926

Geliş Tarihi/Received: 11.05.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.08.2020

Cite this article as: Bingöl Kızıltunç P, Çelik Büyüktepe T, Yalçındağ FN, Ertem M, İnce E, İleri T, Atilla H. Ocular Findings of Pediatric Dry Eye Related to Graft-Versus-Host Disease. Turk J Ophthalmol 2021;51:134-138

©Telif Hakkı 2021 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), talasemi majör, aplastik anemi, lösemi gibi malign ve benign hematolojik hastalıklar ve Hurler sendromu gibi metabolik hastalıklarda temel tedavidir.^{1,2,3} Graft versus host hastalığı (GVHH), donör kaynaklı T-hücrelerinin, konak antijenleri yabancı olarak tanınması nedeniyle gelişen, çoklu organ ve sistem tutulumu izlenen klinik bir hastalıktır ve HKHN kaynaklı morbidite ve mortalitenin ana nedenidir.⁴ Oküler tutulum GVHH'nin klinik bulgusu olarak ortaya çıkabilir ve oküler GVHH olarak bilinir. Oküler tutulum, kronik GVHH'de daha sık görülmekle birlikte akut GVHH'de de ortaya çıkabilmektedir.⁵ Kronik oküler GVHH'nin oküler bulguları arasında jeneralize oküler yüzey enflamasyonu, kuru göz sendromu, yüzeyel punktate keratit, persistan epitel defektleri, semblefaron oluşumu, steril ve enfeksiyöz stroma ülserleri, sikatrisyel konjonktivite bağlı lakrimal bez ve meibom bezi disfonksiyonu, katarakt, üveit, retinal vaskülit, retinal hemoraji ve optik nöropati yer almaktadır.

Çalışmamızın amacı pediatrik HKHN hastalarında, kronik oküler GVHH ilişkili kuru göz sıklığını belirlemek ve kronik oküler GVHH'de kuru göz bulgularını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada 1996-2015 yılları arasında allojenik HKHN yapılan 218 çocuk hastanın tıbbi kayıtları değerlendirildi. Cinsiyet, yaş, primer hematolojik hastalık ve takip süresi gibi hasta özellikleri kaydedildi.

Kliniğimizde transplantasyondan önce ve sonra tüm HKHN hastalarına rutin olarak detaylı oftalmolojik muayene yapılmaktadır. Bu nedenle; GVHH tanısı ile takipli 51 hastanın, 3 ay ara ile muayene bulguları değerlendirildi. Şiddetli kuru göz olguları ise aylık muayene edildi.

Görmede azalma, kuruluk, fotofobi, yabancı cisim hissi, iritasyon, kızarıklık, yanma, kaşıntı ve diğer oküler rahatsızlık hissi nedenleri kaydedildi. Tam oftalmolojik muayenenin yanı sıra floresein emdirilmiş strip (ERC Flöresein strip, ERC Sağlık Ürünleri, Ankara, Türkiye) kullanılarak gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ile ölçülen gözyaşı stabilitesi, şiddetine göre 4 gruba ayrıldı (>10 sn, 6-10 sn, ≤5 sn).⁶ Korneanın floresein boyanması kobalt mavisi aydınlatma altında değerlendirildi ve Oxford ölçeğine göre derecelendirildi (Evre 0-5).⁷ Alt fornikse yerleştirilen steril şeritler ile 5 dakikalık Schirmer testi (anestezi olmadan) yapılarak gözyaşı üretimi değerlendirildi. Schirmer

testi sonuçları, >10 mm, 6-10 mm, ≤5 mm olmak üzere şiddetine göre 4 gruba ayrıldı.⁶

Oküler GVHH tanısı, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) kriterlerine göre (Schirmer ≤5 mm/5 dk) veya etkilenen başka bir organ sistemi varlığında keratokonjonktivit sikka biyomikroskopik bulguları ve Schirmer 6-10 mm/5 dk varlığında konuldu.⁸ Kuru göz, Kuru Göz Çalıştay Kriterleri'ne göre derecelendirildi.⁶ Şiddetli kuru göz kriterleri, Schirmer testinde 5 mm/5 dakikadan az gözyaşı üretimi, 5 saniyeden kısa GKZ, belirgin merkezi kornea boyanması ve filamentöz keratit varlığı idi. Şiddetli kuru göz semptomları nedeniyle topikal siklosporin-A ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası oftalmolojik muayene bulguları kaydedildi.

Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı (rapor numarası: 08-496-18, tarih: 07 Mayıs 2018) ve çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen HKHN hastaların (n=218) 51'inde (%23,4) kronik sistemik GVHH vardı. İzlem süresinde dört hasta kaybedildi ve bu nedenle 47 kronik GVHH hastasının verileri çalışmaya dahil edildi. Hastaların 24'ü (%51) kadın ve 23'ü (%49) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 11,8±2,9 (aralık: 3-18) yıl ve median takip süresi 22,3 (9-72) aydı. Allojenik HKHN hastalarının primer hematolojik hastalıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

İzlem süresinde 47 hastanın 30'unda (%63,8) kronik oküler GVHH gelişti. Kuru göz sendromu dışında GVHH ile ilişkili ön ve arka segment bulgusu yoktu. Kuru göz sendromunun en sık görülen şikayetler yanma, batma, yabancı cisim hissi ve fotofobi olup hastaların %44'ünde saptandı. Tablo 2'de kuru göz için Schirmer testi, GKZ ve kornea boyama sonuçları yer almaktadır.

Tablo 1. Hematopoetik kök hücre nakli hastalarının primer hematolojik hastalıkları

Primer hematolojik hastalık	Hasta sayısı, n (%)
Talasemi majör	28 (59,6)
Fanconi aplastik anemisi	4 (8,5)
Akut lenfoblastik lösemi	4 (8,5)
Akut myeloid lösemi	3 (6,4)
Diğer	8 (17)
Toplam	47 (100)

Tablo 2. Kuru göz muayene bulguları

Schirmer testi		Gözyaşı kırılma zamanı		Kornea boyanması	
Değer (mm/5 dak)	Hasta sayısı, n (%)	Değer (sn)	Hasta sayısı, n (%)	Skor	Hasta sayısı, n (%)
>10	19 (40,4)	>10	18 (38,3)	Evre I	15 (31,9)
6-10	8 (17)	6-10	9 (19,1)	Evre II	15 (31,9)
≤5	4 (8,5)	≤5	4 (8,5)	Evre III	3 (6,4)
Veri yok	16 (34,1)	Veri yok	16 (34,1)	Evre IV	2 (4,2)
				Evre V	2 (4,2)
				Veri yok	10 (21,4)

Kuru göz semptomu olan hastalara medikal tedavi olarak koruyucusuz suni gözyaşı ve jel reçete edildi. Schirmer testi sonucu 5 mm/5 dk'nin altında olan 4 hasta (%13,3) şiddetli kuru göz olarak kabul edildi ve suni gözyaşı ve jel tedavisine topikal siklosporin-A eklendi.

Şiddetli kuru göz hastaları günde iki kez topikal %0,05 siklosporin-A (Restasis, Allergan, ABD) kullandı ve siklosporin-A tedavisinin ortalama süresi 13,25 (9-19) aydı. Bir hasta (%25) yanma ve iritasyon gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi tolere edemedi ve bu hastaya punktum tıkacı takıldı. Geri kalan 3 hastada (%75) başka bir yan etki görülmedi. Şiddetli kuru gözü olan 4 hastanın tedavi öncesi ve sonrası bulguları Tablo 3'te yer almaktadır.

Tartışma

GVHH hastalarında oküler bulgu sıklığı farklı çalışmalarda %45-60 olarak bildirilmiştir ve oküler GVHH'de en sık izlenen oküler bulgu kuru göz sendromudur.^{9,10} Kuru göz sendromuna bağlı olarak kornea vaskülarizasyonu, keratit, kornea perforasyonu gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.

Genç hastalarda sistemik GVHH prevalansı erişkinlere göre daha düşüktür. Farklı çalışmalarda pediatrik popülasyonda kronik GVHH %22 ile %29 arasında görüldüğü bildirilmiştir.^{11,12,13} Bizim serimizde de kronik GVHH prevalansı diğer çalışmalarla benzer bulundu (%23,4). Oküler GVHH'ye bağlı kuru göz sendromu sıklığı pediatrik popülasyonda da farklıdır. Erişkin hastalarda HKHN sonrası kuru göz hastalığının prevalansı %44'e kadar yükselmektedir.^{10,14} Ancak; pediatrik yaş grubunda, semptomların hasta tarafından daha az dile getirilmesi ve oftalmolojik muayeneye uyumun düşük olması nedeniyle hastalığın gerçek prevalansı bilinmemektedir. De Marco ve ark.¹⁵ 33 çocuk HKHN hastasını inceledikleri çalışmalarında bu hastaların %24,4'ünde gözyaşı hiposekresyonu olduğunu saptamışlardır. Suh ve ark.¹⁶ HKHN'den sonra pediatrik hastaların %51'inde oküler değişiklikler geliştiğini ve ortalama 8,4 yaşında kuru göz sendromu sıklığının %12,5 olduğunu bildirmişlerdir. Hoehn ve ark.¹⁷ 14 yaş grubunda kuru göz hastalığını %41,4 sıklıkta bildirmiştir. Bizim serimizde GVHH'li 47 olgunun 30'unda (%63,8) kuru göz saptanmıştır ve yaş ortalaması 11,8 yıldır. Bizim çalışmamızda sıklığın yüksek bulunmasının nedeni, herhangi bir şikayeti olup olmadığına bakılmaksızın HKHN öncesi ve sonrası hastaların rutin değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çocuklarda kuru göz sendromunun klinik özellikleri erişkinlere benzerdir ancak kuru göz semptomlarından nadiren şikayet ederler. Bu nedenle, kuru göz semptomları özellikle genç yaşlarda yaşam kalitesini etkilemektedir. Ng ve ark.¹⁸, HKHN yapılan pediatrik hastaların %51,7'sinde gözyaşı anormallikleri izlendiğini ve hastaların üçte birinde kornea boyanması olduğunu, ancak hiçbirinde kuru göz semptomu bulunmadığını bildirmişlerdir. Fahnehjelm ve ark.¹⁹ tarafından yapılan bir çalışmada çocuk hastalarda yabancı cisim hissi, kırmızı göz, akıntı ve fotofobi gibi kuru göz şikayetler şikayetleri %48 sıklıkta raporlanmıştır. Ancak hastaların %62'sinde korneal boyanma saptanmış ve GKZ'nin kısa ve/veya Schirmer testi sonucunun patolojik olduğu görülmüştür. Çalışmamızda hastaların %44'ünün kuru göz ile ilişkili şikayetleri vardı. Bu nedenle, HKHN'li pediatrik hastalar, herhangi bir şikayetleri olmasa da oküler GVHH açısından rutin olarak değerlendirilmelidir.

Oküler GVHH ile ilişkili kuru göz sendromu tedavisinin temelinde buharlaşmanın önlenmesi, nemlenmenin sağlanması, gözyaşının korunması ve enflamasyonun kontrolü yer alır. Çalışmamızda, kuru gözü olan tüm hastalara koruyucusuz yapay gözyaşı ve jel reçete edilmiş ve şiddetli kuru gözü olan hastalarda tedaviye topikal siklosporin-A eklenmiştir.

Oküler GVHH'de oküler yüzey hastalığı ve kuru göz; T-hücre ile ilişkili enflamatuvar süreçler, apoptozis ve fibrozis nedeniyle gelişir. Westekemper ve ark.²⁰ kronik GVHH hastalarının konjonktivasında Th1 ilişkili kemokinlerin ifade edildiğini göstermiştir. Siklosporin-A, oküler GVHH'de etkili bir tedavidir. Oküler GVHH tedavisinde siklosporin-A'nın ana etki mekanizması konjonktivada T-hücre aktivasyonu ve enflamatuvar sitokinlerin baskılanması ile ilişkilidir.²¹ Siklosporin-A ayrıca epitel hücre döngüsünü azaltır ve konjonktival goblet hücresi yoğunluğunu artırır. Topikal kullanımdan sonra konjonktivada siklosporin-A konsantrasyonu, sistemik kullanıma göre daha yüksektir.²² Ayrıca topikal kullanım ilacın sistemik yan etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle topikal siklosporin-A, lokal immünsüpresif etkisi ile oküler GVHH tedavisinde sistemik immünsüpresif ajanlara göre daha etkili ve güvenli olabilir. Topikal siklosporin-A, Schirmer testi sonuçlarını ve GKZ'yi iyileştirir, konjonktivada goblet hücrelerinin sayısını artırır ve punktat keratopatiyi azaltır.^{23,24}

Daha önce yapılan çalışmalarda topikal siklosporin-A'nın farklı konsantrasyon ve dozajlarda etkinliği değerlendirilmiştir.^{25,26} Orta ve şiddetli kuru göz tedavisinde

Tablo 3. Şiddetli kuru göz hastalarının muayene bulguları

Hasta, tanı	Yaş (yıl)	Tedavi öncesi			Tedavi sonrası			Tedavi süresi (ay)
		GFZ (sn), sağ/sol	Schirmer (mm/5 dk), sağ/sol	Kornea boyanması (evre), sağ/sol	GFZ (sn), sağ/sol	Schirmer (mm/5 dk), sağ/sol	Kornea boyanması (evre), sağ/sol	
1, ALL	16	5/7	4/2	III/III	5/6	3/2	III/III	19
2, TM	10	6/8	4/4	II/II	10/>10	>10/>10	0/I	14
3, ALL	3	4/4	Veri yok	I/I	4/4	Veri yok	I/I	9
4, ALL	9	3/4	4/4	II/II	>10/>10	10/>10	0/I	11

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, TM: talasemi majör, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, Sağ: Sağ göz, Sol: Sol göz

topikal %0,05 siklosporin-A güvenli ve etkin bulunmuştur.^{23,27} Klinik belirti ve bulgular 4 haftada düzelebilir, ancak immün aktivasyon belirteçleri ve enflamatuvar sitokinlerin azalması, konjonktivada goblet hücre sayısının artması ile gösterilen uzun süreli iyileşme tedavinin 6. ayından sonra ortaya çıkmaktadır.²³ Kiang ve ark.²⁵ oküler GVHH'nin aktif veya nekrotizan evresinde günde 6-8 kez kullanılan topikal %1 siklosporin-A'nın erişkin hastalarda iyileşme sürecini desteklediğini ve donör lenfositlerin immünolojik aktivitesini azaltmaya yardımcı olduğunu bildirmişlerdir. Malta ve ark.²⁶ oküler GVHH profilaksisi ve tedavisinde topikal %0,05 siklosporin-A'nın etkisini değerlendirmiş ve HKHN'den sonra ilk 6 ay içinde siklosporin-A başlanmayan erişkin ve çocuklarda HKHN'den 1 ay önce topikal siklosporin-A başlanan hastalara göre kuru göz semptomlarının anlamlı derecede daha şiddetli olduğunu saptamışlardır. Lelli ve ark.²⁸ pediatrik GVHD hastalarında topikal %0,05 siklosporin-A tedavisi ile tüm gözlerde korneal florese boyanma ve hastaların %62,5'inde kuru göz semptomlarında iyileşme bildirmiştir. Pediatrik GVHH hastalarında topikal siklosporin-A tedavisinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Fahnehjelm ve ark.¹⁹ 1 yıl süre ile %0,1 konsantrasyonda topikal siklosporin-A kullanan 2 pediatrik hastada kornea bulgularının iyileştiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda günde iki kez topikal %0,05 siklosporin-A kullanıldı ve ortalama tedavi süresi 13,25 (9-19) aydı. Bu konsantrasyon ile, 2 (%50) hastada Schirmer testi ve GKZ sonuçlarında iyileşme ve korneal boyanmada azalma sağlandı ve kuru göz bulguları geriledi. Bir hasta (%25) yanma, kızarıklık ve iritasyon başta olmak üzere lokal yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kaldı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında topikal siklosporin-A tedavisinin sadece şiddetli kuru göz hastalarına verilmiş olması yer almaktadır. Bu nedenle bu grup küçüktür. Ayrıca, topikal siklosporin-A'nın sadece %0,05 konsantrasyonda etkisi değerlendirilebildi. GVHH ilişkili kuru göz sendromu olan pediatrik hastalarda topikal siklosporin-A'nın etkisini belirlemek için daha yüksek sayıda hastanın dahil edildiği ve farklı konsantrasyonların kullanıldığı ileri çalışmaların yapılması yararlı olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak; kuru göz, çocuklarda GVHH'nin önemli ve sık görülen bir bulgusudur. Bu nedenle şikayetleri olmasa bile tüm HKHN hastaları muayene edilmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (rapor numarası: 08-496-49 18, tarih: 07 Mayıs 2018).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olduğu için alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: P.B.K., T.Ç.B., H.A., F.N.Y.,
Konsept: P.B.K., T.Ç.B., H.A., F.N.Y., M.E., E.İ., T.İ., Dizayn:

P.B.K., T.Ç.B., H.A., F.N.Y., M.E., E.İ., T.İ., Veri Toplama veya İşleme: P.B.K., T.Ç.B., H.A., F.N.Y., M.E., E.İ., T.İ., Analiz veya Yorumlama: P.B.K., T.Ç.B., H.A., F.N.Y., M.E., E.İ., T.İ., Literatür Arama: P.B.K., T.Ç.B., H.A., F.N.Y., M.E., E.İ., T.İ., Yazan: P.B.K., T.Ç.B., H.A., E.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32:317-328.
2. Kim H. Treatments for children and adolescents with AML. *Blood Res.* 2020;55(Suppl 1):5-13.
3. Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, Wynn RE. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism. *Front Pediatr.* 2019;7:433.
4. Atkinson K. Bone marrow transplantation. *Med J Aust.* 1992;157:408-411.
5. Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol.* 2013;58:233-251.
6. No authors listed. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:75-92.
7. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003;22:640-650.
8. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:945-956.
9. Franklin RM, Kenyon KR, Tutschka PJ, Saral R, Green WR, Santos GW. Ocular manifestations of graft-vs-host disease. *Ophthalmology.* 1983;90:4-13.
10. Hirst LW, Jabs DA, Tutschka PJ, Green WR, Santos GW. The eye in bone marrow transplantation. I. Clinical study. *Arch Ophthalmol.* 1983;101:580-584.
11. Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, Fagioli F, Porta F, Favre C, Pession A, Locatelli F; AIEOP-BMT Group. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood.* 2002;100:1192-1200.
12. Kondo M, Kojima S, Horibe K, Kato K, Matsuyama T. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:727-730.
13. Eisner MD, August CS. Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:663-668.
14. Bray LC, Carey PJ, Proctor SJ, Evans RG, Hamilton PJ. Ocular complications of bone marrow transplantation. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:611-614.
15. De Marco R, Dasso DA, Vittone P. A retrospective study of ocular side effects in children undergoing bone marrow transplantation. *Eur J Ophthalmol.* 1996;6:436-439.
16. Suh DW, Ruttum MS, Stuckenschneider BJ, Mieler WF, Kivlin JD. Ocular findings after bone marrow transplantation in a pediatric population. *Ophthalmology.* 1999;106:1564-1570.
17. Hoehn ME, Calderwood J, Gannon E, Cook B, Rochester R, Hartford C, Triplett B, Sunkara A, Kang G, Walton RC. Ocular complications in a young pediatric population following bone marrow transplantation. *J AAPOS.* 2018;22:102-106.
18. Ng JS, Lam DS, Li CK, Chik KW, Cheng GP, Yuen PM, Tso MO. Ocular complications of pediatric bone marrow transplantation. *Ophthalmology.* 1999;106:160-164.

19. Fahnehjelm KT, Törnquist AL, Winiarski J. Dry-eye syndrome after allogeneic stem-cell transplantation in children. *Acta Ophthalmol.* 2008;86:253-258.
20. Westekemper H, Meller S, Citak S, Schulte C, Steuhl KP, Homey B, Meller D. Differential chemokine expression in chronic GVHD of the conjunctiva. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1340-1346.
21. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea.* 2000;19:644-649.
22. Pfau B, Kruse FE, Rohrschneider K, Zorn M, Fiehn W, Burk RO, Völcker HE. [Comparison between local and systemic administration of cyclosporin A on the effective level in conjunctiva, aqueous humor and serum]. *Ophthalmologie.* 1995;92:833-839.
23. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology.* 2000;107:631-639.
24. Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, Kawai M, Tatematsu Y, Uchino M, Okada N, Igarashi A, Kujira A, Fujishima H, Okamoto S, Shimazaki J, Tsubota K. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:293-302.
25. Kiang E, Tesavibul N, Yee R, Kellaway J, Przepiorka D. The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22: 147-151.
26. Malta JB, Soong HK, Shtein RM, Musch DC, Rhoades W, Sugar A, Mian SI. Treatment of ocular graft-versus-host disease with topical cyclosporine 0.05%. *Cornea.* 2010;29:1392-1396.
27. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology.* 2000;107:967-974.
28. Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, Farjo QA, Nairus TM, Mian SI. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea.* 2006;25:635-638.