

## Vernal Keratokonjonktivitli Olgularda Mast Hücre Stabilizatörlerinin Enflamatuvar Hücrelere Etkileri\*

Ümit Kaya (\*), Kıvanç Güngör (\*\*), Nimet Kuyucu (\*\*\*), İbrahim Erbağcı (\*\*\*\*), Necdet A. Bekir (\*\*\*\*\*)

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmayı, vernal keratokonjonktivit tedavisinde kullanılan mast hücre stabilizatörlerinin konjonktiva epitel tabakasında meydana getirdiği sitolojik değişiklikleri değerlendirmek amacı ile planlandık.

**Yöntem:** Çalışma kapsamına, vernal keratokonjonktivit tanısı konmuş 60 olgunun 120 gözü alındı. Olgular 3 eşit gruba ayrılarak, lodoksamid trometamin, sodyum kromolin ve plasebo damla günde 4 kez birer damla olacak şekilde her iki göze uygulandı. Sellüloz asetat kağıtları ile alınan bası sitolojisi örnekleri özel bir solüsyonda fikse edildikten sonra PAS ve hematoksilen eosin ile boyandı. Her gruptan alınan sitolojik örnekler tedaviden önce, 1.hafta, 3.hafta ve 6.haftalarda değerlendirildi.

**Bulgular:** Tüm olguların tedavi öncesi impresyon sitolojisinde yoğun nötrofil hakimiyeti, eozinofil (%100) ve mast hücreleri (%100) görülürken 28 olguda (%46.6) bazofil hücrelerine rastlandı. Tedaviden 6 hafta sonra lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin kullanılan gruplarda enflamatuvar hücrelerde azalma tespit edildi ( $p<0.05$ ). İki grup enflamatuvar hücrelerin azalması açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Vernal keratokonjonktivit tedavisinde kullanılan mast hücre stabilizatörleri konjonktiva epitel tabakasındaki enflamatuvar hücrelerde azalmaya neden olurlar. Bu ilaçların yeterli sürede ve dozda kullanılmaları halinde vernal keratokonjonktivitli hastalarda geç dönemde rahatlamaya yol açtığını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Vernal keratokonjonktivit, Lodoksamid trometamin, Sodyum kromolin, Impresyon sitolojisi

### SUMMARY

#### The Effects of Mast Cell Stabilisers on Inflammatory Cell Groups in Vernal Keratoconjunctivitis Subjects

**Purpose:** We design this study to evaluate the effects of lodoxamide tromethamine and cromolyn sodium with impression cytology method on the changes of conjunctival cell groups.

(\*\*) Uz. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD

(\*\*\*) Yrd. Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD

(\*\*\*\*) Uz. Dr., Gaziantep Devlet Hastanesi Patoloji Kliniği

(\*\*\*\*\* ) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD Öğr. Gör.

(\*\*\*\*\* ) Prof. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD

♦ XXXV Türk Oftalmoloji Derneği Ulusal Kongresi 22-26 Eylül 2001 İzmir'de poster olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 14.11.2001

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 11.01.2002

Kabul Tarihi: 03.02.2002

**Method:** Sixty patients (120 eyes) with vernal keratoconjunctivitis were included in this study. The patients were divided in three groups as receiving lodoxamide tromethamine, cromolyn sodium, and placebo groups, the patients of each group received one drop four times daily for both eyes. Impression cytology specimens which were taken with cellulose acetate filter papers were stained with PAS, and haematoxylin-eosin after fixating in special solution.

**Results:** We evaluated inflammatory cell groups in the impression specimens of patients at pretreatment, 1, 3 and 6 weeks, respectively. While all specimens (100%) showed intensive neutrophil profile, eosinophilia (100%), and mast cells (100%), basophil cells were detected in twenty eight patients (46.6%). The conjunctival inflammatory cells decreased in the lodoxamide tromethamine group and cromolyn sodium group 6 weeks later after treatment. But the difference was not statistically significant comparing both groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In conclusion, mast cells stabilizing agents which are using in the treatment of vernal keratoconjunctivitis, seemed to be cause a decrease in the inflammatory cells of epithelial layer of conjunctiva. If these agents applicate through appropriate time period and dosages, more comfortable condition occurs in the patients with vernal keratoconjunctivitis.

**Key Words:** Vernal keratoconjunctivitis, Lodoxamide tromethamine, Cromolyn sodium, Impression cytology.

## GİRİŞ

Vernal keratokonjunktivit 5-15 yaş grubunda sık görülen ve mevsimsel özellik gösteren bir allerjik konjunktivit olarak tanınmaktadır. Hastaların şikayetleri: kaşıntı, sulanma, fotofobi, yabancı cisim hissi ve kirpiklerde yapışmadır. Üst tarsal konjunktivada görülen papiller hipertrofi (kaldırım taşı manzarası) vernal keratokonjunktivitinin en belirgin oküler bulgusu olmakla birlikte; bunun yanında konjunktival hiperemi, limbal infiltrasyon ve punktat keratopatiyede rastlanılır (1, 2).

Vernal keratokonjunktivitlerin tedavisinde standart bir protokol yoktur ve uygulanan farklı tedavi metodlarıyla semptomlar yok edilmeye ya da azaltılmaya çalışılır. Kronik ve remisyonlarla seyreden bir hastalık olmasından dolayı tedavisi yeterli dozlarda ve sürelerde yapılmazsa şikayetler çoğu zaman yeniden ortaya çıkmaktadır.

Konjunktivanın sitolojik olarak incelenmesi yakın zamana kadar biyopsi gibi rijit yöntemlerle yapılabilmekteydi. Bugünkü anlamda impresyon sitolojisini ilk uygulayan 1977 yılında Egbert olmuştur. Konjunktiva yüzey tabakalarının impresyon sitolojisi ile incelenmesi, pratik, ağrısız, invazif olmayan ve kolayca tekrarlanabilir özelliğe sahip güvenilir bir yöntemdir (4,5).

Vernal keratokonjunktivitte, konjunktiva epitelinde çeşitli derecelerde iltihabi hücre hakimiyeti izlenir. Normalde sitolojik incelemelerde konjunktiva epitel tabakasında görülmeyen eozinofil, bazofil ve mast hücreleri, vernal keratokonjunktivitte konjunktivanın bu tabakasında görülür (2).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Yaşları 5 ile 17 (ortalama  $11.93 \pm 3.70$ ) arasında değişen 32'si erkek 28'i kadın olmak üzere aktif vernal keratokonjunktivit döneminde (mayıs, haziran, temmuz ayları) bulunan toplam 60 olgu çalışmaya alındı. Tedavi kapsamına alınan hastalarda; hastalığın aktif dönemde olması, papiller hipertrofi, iki yıllık vernal keratokonjunktivit hikayesi, oküler başka bir patolojinin bulunmaması, son bir aydır tedavi almamış olması ve hastanın uyumlu davranması kriterleri arandı.

Olgularımızı %0.1 lodoksamid trometamin, %2'lik sodyum kromolin ve plasebo (serum fizyolojik) damla günde 4 kez birer damla uygulanacak şekilde, randomize olarak üç eşit gruba ayırdık. Hastaların tedaviden önce ve tedaviden sonra 1.haftada, 3.haftada ve 6.haftalarda alınan impresyon sitolojisi örnekleri değerlendirildi.

**Konjunktivanın bası sitolojisi:** Çalışmamızda 10x 5 mm boyutlarında kesilmiş 0.2 mm porlu sellüloz asetat filtre kağıtları (Cellulose acetate membrane filters. Por size: 0.2  $\mu$ m, dia:47 mm 100 circles, Whatman limited, Maidstone-England) kullanıldı. Bir damla topikal anestetik madde %0.5 proparakain hidroklorür (Alcaine) damlatıldıktan sonra hastaların üst göz kapakları ters çevrilerek dişsiz plastik bir pensetle sellüloz asetat filtre kağıdı 8-10 sn süreyle uygulandıktan sonra sitolojik örnekler alındı. Alınan örnekler özel bir solüsyonda 30 dakika fikse edildikten sonra (Glasiyal asetik asid, %37. Formaldehit, %70 Etil alkol, karışım oranı 1:1:20) sonra, Periodic Asic-Schiff (PAS) ve Hematoksilin eosin ile boyandı. Preparatlara bir damla immersiyon yağı damlatılıp lamelle kapatıldı ve örnekler sitoloji konu-

sunda deneyimli bir patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskopisi altında kör olarak değerlendirildi.

Olguların iki gözünden eş zamanlı alınan örnekler birlikte değerlendirildi. Her bir impresyon sitolojisi örneğinde 10 mikroskopik saha incelendi ve enflamatuvar hücrelerin skorlaması yapıldı. (0;eozinofil, ve mast hücresi izlenmedi normal sayıda PMNL infiltrasyonu, 1;bir eozinofil ve 1-5 mast hücresi az sayıda PMNL infiltrasyonu, 2;iki eozinofil ve 6-10 mast hücresi orta derecede PMNL infiltrasyonu, 3;üç ve daha fazla eozinofil ve 10'dan fazla mast hücresi, yoğun PMNL infiltrasyonu) (6).

Elde edilen verilerin Microsoft Excel programında ortalamaları ve standart sapmaları alındı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS for windows 6.0 paket programından Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve Statgraphics 4.0 paket programından Mann-Whitney U önemlilik testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Üç grup enflamatuvar hücre skorları arasında istatistiksel olarak fark saptanamadı. Tüm olgularda yoğun PMNL infiltrasyonun yanında normalde konjonktiva epitelinde bulunmayan eozinofil (% 100) ve mast hücresi (%100) görülürken, 28 olguda bazofil (%46.6) hücrelerine rastlandı.

Lodoksamid trometamin kullanan grupta tedaviden sonra 1. haftada (p:0.38) ve 3. haftada (p:0.15) enflamatuvar hücrelerde tedavi öncesi döneme oranla istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalar görüldü. Fakat tedaviden sonra 6. haftada ise enflamatuvar hücrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p:0.042) (Tablo 1, Resim 1-2).

Sodyum kromolin kullanan grupta tedavi süresince 1. hafta ve 3. haftada enflamatuvar hücrelerde değişiklik saptanmazken, 6. haftada lodoksamid trometamin kullanan grupta olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı olan bir azalma görüldü (p:0.046) (Tablo 1, Resim 3-4).

Plasebo kullanan grupta tedavi süresinde 1. haftada, 3. haftada ve 6. haftada enflamatuvar hücrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanamadı (p>0.05) (Tablo 1).

İlaç kullanan iki grubun tedavi sonrası iltihabi hücre skorları açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek bir farklılık tespit edilemedi (p>0.05).

## TARTIŞMA

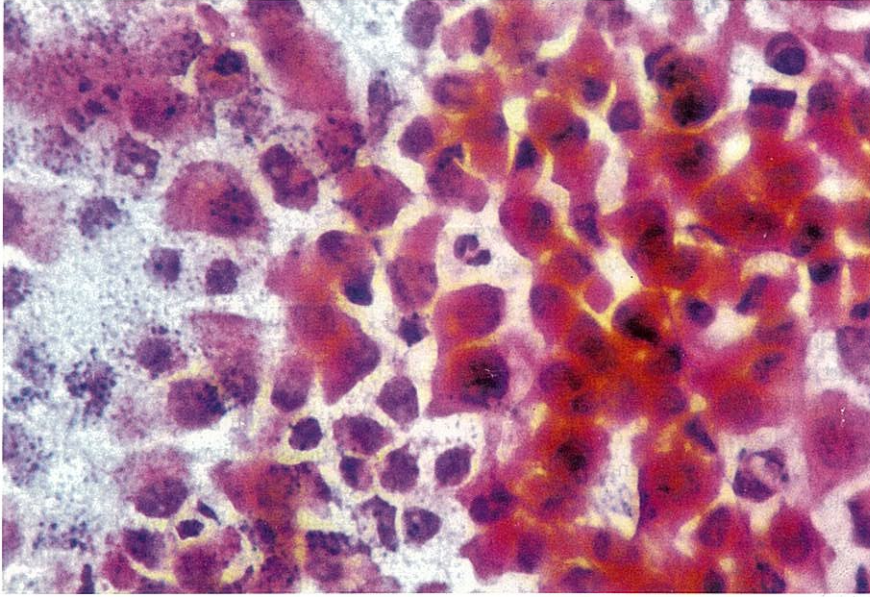
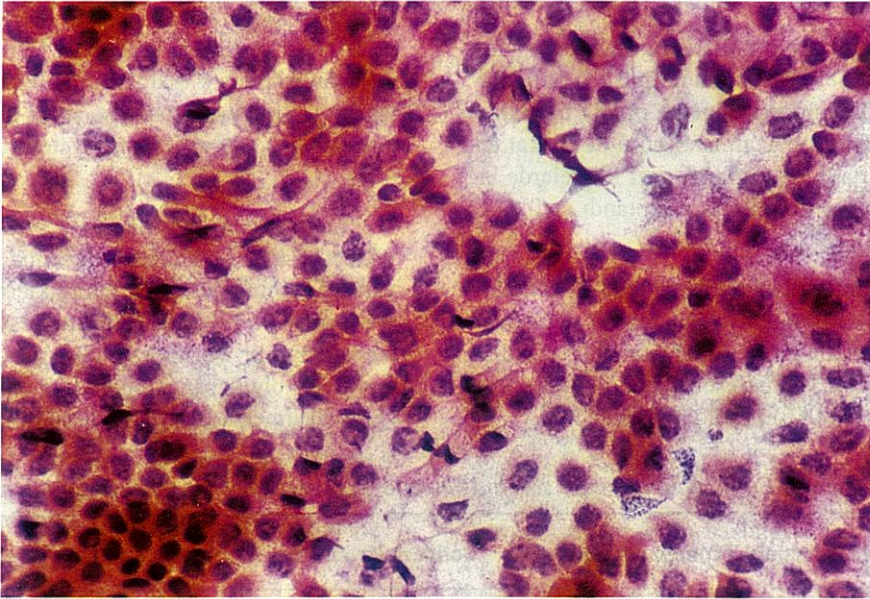
Dünya üzerinde yaygın olarak bulunan vernal keratokonjonktivit, iklimlerle ilgisi olan rahatsızlık verici bir hastalıktır. Duyarlı hale gelmiş oküler yüzeyin allerjenle tekrar karşılaşmasıyla birlikte gerçekleşen mast hücre degranülasyonu belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Granüllerde bulunan bir çok mediyatör açığa çıkarak, konjonktival reaksiyon oluştururlar. Erken fazda vasküler permeabilite artarken, geç fazda enflamatuvar hücre migrasyonu oluşur. Oluşan bu immünopatolojik reaksiyon sonucunda gözde kaşıntı sulanma, fotofobi ve yabancı cisim hissi şikayetleri ortaya çıkar.

Vernal keratokonjonktivit, radikal tedavisi olmayan kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Uygulanan bütün tedavi şekilleri semptomatiktir ve geçici olarak hastayı rahatlatmaya yöneliktir. Biz de çalışmamızda uzun süreli kullanımda toksik etkileri yok denecek kadar az olan mast hücre stabilizatörleri, lodoksamid trometamin ve sodyum kromolini kullandık. Vernal keratokonjonktivit tedavisinde sık olarak kullanılan lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin, uzun süreli tatbik edildiklerinde tedavi etkinliklerinin yeterli olduğu bildirilmiştir (7,8).

Labaratuvar çalışmamızda vernal keratokonjonktivit tedavisinde kullanılan lodoksamid trometamin ile sodyum kromolinin terapötik etkinlikleri impresyon sitolojisi aracılığı ile karşılaştırıldı. İmpresyon sitolojisi pratik, tekrarlanabilir ve invazif olmamasından dolayı, konjonktivitli olgularda, konjonktiva epitelinin sitolojik değerlendirilmesinde tercih edilebilir bir yöntemdir (4).

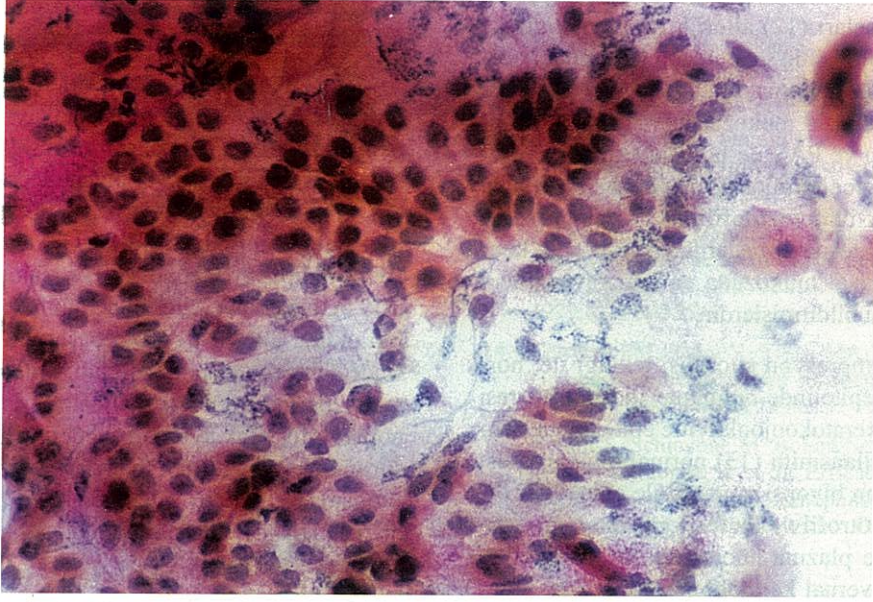
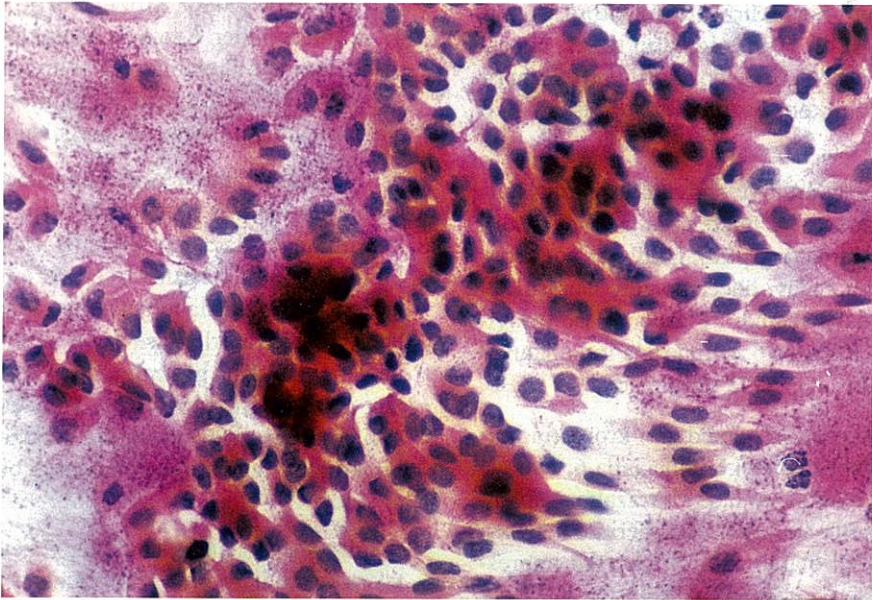
**Tablo 1:** Enflamatuvar hücre skorlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri

	Lodoksamid Trometamin ± SD		Sodyum Kromolin ± SD		Plasebo ± SD	
Tdv. Öncesi	2.05±0.68		2.1±0.71		2.50±0.60	
1.hafta	1.95±0.60	P>0.05	2.0±0.64	P>0.05	2.40±0.65	P>0.05
3.hafta	1.80±0.61	P>0.05	1.90±0.64	P>0.05	2.45±0.68	P>0.05
6.hafta	1.45±0.60	P<0.05	1.55±0.51	P<0.05	2.50±0.51	P>0.05

**Resim 1.** *Lodoksamid trometamin kullanan bir hastanın tedavi öncesi konjonktival impresyon sitolojisi (x40)***Resim 2.** *Lodoksamid trometamin kullanan aynı hastanın tedaviden sonra 6. haftada ki konjonktival impresyon sitolojisi (x20)*

Tecrübelerimize göre bazı hastalarda göz sulanmasının fazla olması nedeniyle millipor sellüloz asetat filtre kağıdı konjonktivaya iyice yapışmamakta, dolayısıyla baskı ile elde edilen materyel yetersiz kalmaktadır. Vernal

keratokonjonktivit çocukları etkileyen bir hastalık olduğu için konjonktival baskı örneğini almadan önce hastaya ve yanındaki ebevbeyine yapılan işlem anlatılarak hastanın rahatlatılması gerekir.

**Resim 3.** Sodyum kromolin kullanan bir hastanın tedavi öncesi konjunktival impresyon sitolojisi (x20)**Resim 4.** Sodyum kromolin kullanan aynı hastanın tedaviden sonra 6. haftada ki konjunktival impresyon sitolojisi (x20)

Allerjik konjunktivitte, sitoloji ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda eozinofillerin tipik fragmentasyonun ayırıcı tanıda önemli olduğu vurgulanmıştır (9-10). Vernal keratokonjunktivitte epitel tabakasının yanında lamina propria da önemli değişiklikler görü-

lür. İrkeç ve arkadaşları (11) vernal keratokonjunktiviti hastaların üst tarsal konjunktivasında lokal anestezi sağladıktan sonra, steril şartlar altında 1.5x1.5 mm boyutlarında papiller oluşumları da kapsayacak şekilde biyopsi yöntemiyle aldıkları örnekleri kantitatif olarak incele-

mişler; çalışmalarının sonunda lamina propria'da nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücresi, lenfositler ve plazma hücrelerinin arttığını göstermişlerdir.

Sapçıl ve arkadaşları (12) allerjik rinokonjunktivlerde impresyon sitolojisinin tanı amaçlı kullanılabilirliğini vurgulamışlardır. Bu amaçla 27 hastanın üst tarsal konjunktivasında ve nazal mukozasında alınan örnekler Hematoksillen eosin ve PAS ile boyandıktan sonra ışık mikroskopisinde incelenmişlerdir. Tüm hastaların %92.6'ında konjunktival eozinofili, %85.2'sinde nazal mukozada eozinofili tespit etmişlerdir. Ayrıca hem konjunktival hem de nazal mukozada enflamatuvar hücre hakimiyeti olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada impresyon sitolojisi tekniği ile, normalde konjunktiva epitelinde bulunmayan mast hücresi ve eozinofil vernal keratokonjunktivite epitel tabakasında gösterilmiştir. Allansmith (13) normal olgularda üst tarsal konjunktivadan biyopsi yöntemi ile elde ettiği örneklerde, epitelde nötrofil ve lenfosit görünürken, eozinofil, bazofil, mast ve plazma hücresinin bulunmadığını bildirmiştir, ayrıca vernal keratokonjunktiviteli 10 olgulu bir serisinde ise epitelde yoğun nötrofil infiltrasyonunun yanında; mast hücresi %100, eozinofil %100, bazofil %60 olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda da Allansmith'in konjunktiva biyopsi yöntemi ile elde ettiği bulgularla benzerlik gösteren sonuçlar elde edildi. Epitelde kronik enflamasyonun belirtisi olan lenfosit ve nötrofil infiltrasyonları vardı. Tüm olguların tedavi öncesi alınan bazı sitolojisi örneklerinde eozinofil (%100), mast hücresi (%100) görülürken, bazofil hücresi ise %46.6 oranında görüldü.

Lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin kullanan iki grupta enflamatuvar hücrelerde tedaviden sonra 1. hafta ve 3. haftalarda değişiklik görülmezken, tedaviden sonra 6. haftada, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar izlendi. Plaseboda ise tedaviden sonra 1. hafta 3. hafta ve 6. haftalar da enflamatuvar hücrelerde herhangi bir değişiklik görülmedi.

Lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin kullanan gruplarda iltihabi hücre skorlamasında 6. haftada istatistiksel yönden anlamlı ( $p < 0.05$ ) bir azalma saptandı. Fakat iki ilaç etkinlik açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark impresyon sitolojisinde gösterilemedi ( $p: 0.49$ ).

Tsubota (6) fırça sitolojisi ile yaptığı çalışmada mast hücresi ve eozinofillerin vernal keratokonjunktivite patogeneziindeki önemine dikkat çekmiştir. Tsubota aynı çalışmada mast hücre stabilizatörlerinin hastaların subjektif şikayetlerini 2. hafta sonunda belirgin şekilde azalttığını, eozinofil ve mast hücrelerinde %22 oranında

azalma olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda oküler semptomlar değerlendirme kapsamına alınmamasına rağmen olguların subjektif şikayetlerinin 3. hafta sonunda geçtiği görüldü ayrıca enflamatuvar hücrelerde 6. haftada anlamlı istatistiksel azalmalar saptandı.

Mast hücre stabilizatörleri hücre içi cAMP düzeyini artırarak hücre membranında kalsiyum transpotunu ve mobilizasyonunu inhibe ederler. Böylece antijen antikor birleşmesinin sonucunda oluşabilecek histamin, serotonin, SRS-A gibi vasküler permabiliteyi artıran otokoidlerin salınımını engel olurlar (14,15). Bu ilaçlar kemoaktif polipeptitlerin nötrofil, eozinofil, monosit üzerindeki aktive edici etkilerini de inhibe ederler. Mast hücreleri oküler allerjik cevabın başlatılması ve sürdürülmesinde son derece önemli etkinliği olan hücrelerdir. Çalışmamızda mast hücre stabilizatörlerinin etkisiyle immunopatolojik reaksiyonlara neden olan enflamasyondan sorumlu mediyatörler tedavi süresince doku ortamına salınmadıkları için, 6. haftada ki enflamatuvar hücrelerde meydana gelen azalmanın buna bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Son yıllarda flow cytometric analiz yöntemiyle, vernal keratokonjunktivite ve atopik keratokonjunktiviteki rolleri anlaşılmasına çalışılmış. James ve arkadaşları (16) bu yöntemle yaptıkları çalışmalarında atopik oküler hastalıklarda mast hücre cevabının düzenlenmesinde Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF $\alpha$ ), İnterlökin Dört (IL-4) ve İntersellüler Adezyon Molokülü-Bir (IAM-1) gibi maddelerin etkili olabileceği belirtilmiştir. Böylece mast hücre stabilizasyonunda etkili olabilecek daha güçlü ajanların geliştirilebileceği vurgulanmıştır (16,17).

Vernal keratokonjunktivitis allerjik zeminde gelişen kronik bir hastalık olduğu için, uzun süreli tedavilerinde kullanılacak ilaçların dikkatli kullanılması gerekir. Steroid grubu ilaçların yan etkilerinin fazlalığından dolayı 2 haftadan fazla uygulanması tehlikeli olabilir. Mast hücre stabilizatörleri ise uzun süreli tedavilerde diğer ilaçlara göre daha güvenli kullanılacak ilaçlardır. Bizim çalışma grubumuzda da hem lodoksamid trometamin hem de sodyum kromolin kullanan hastalarda tedavi bırakılmayı gerektirecek herhangi bir yan etkiye rastlanılmadı.

İmpresyon sitolojisi oküler yüzeyin incelenmesinde, tekrarlanabilir ve güvenilir olması nedeni ile tercih edilmesi gereken pratik bir sitolojik yöntemdir. Bu gün konjunktiviteğin ayırıcı tanısında, A vitamini eksikliğinde, kuru göz sendromunda Down sendromlarında, keratokonjunktivitis sikkalı olgularda ve kontakt lens kullananlarda, konjunktiva epitelinde meydana gelen değişiklikler impresyon sitolojisi yöntemi ile incelenip sonuçları değerlendirilebilmektedir (18-20).

Sonuç olarak; mast hücre stabilizatörü olarak vernal keratokonjunktivit tedavisinde kullanılan lodoksamid trometamin sodyum kromolin yeterli dozda ve sürede kullanılmaları halinde, oküler semptomlardan ve oküler bulgulardan sorumlu olan enflamatuvar hücrelerin azalmasına neden olurlar.

#### KAYNAKLAR

1. Buckley RJ: Vernal keratoconjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988;28:303-308.
2. McGill JI, Holgate ST, Church MK, Anderson DF, Bacon A: Allergic eye disease mechanisms. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1203-1214.
3. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM: Simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977;84: 6:798-800.
4. Martinez AJ, Mills MB, Jaceldo KB: Standardization of conjunctival impression cytology. *Cornea* 1995;14:515-522.
5. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD: Cellulose acetate impressions of the ocular surface dry eye states. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1869-1872.
6. Tsubota K, Takamura E, Hasegawa T, Kobayashi T: Detection by brush cytology of mast cells and eosinophils in allergic and vernal conjunctivitis. *Cornea* 1991;10:525-31.
7. Santos CI, Huang AJ, Abelson MB, Foster S, Friedlaender M, McCulley JP et al: Efficacy of lodoxamide 0.1% ophthalmic solution in resolving corneal epitheliopathy associated with vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1994;117:488-497.
8. El-Hennawi M: Clinical trial with %2 sodium cromoglycate (Opticrom) in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1980;64:483-486.
9. Allansmith MR, Greiner JV, Baird RS: Number of inflammatory cells in the normal conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1978;86:250-259.
10. Allansmith MR, Ross RN: Ocular allergy. *Clin Allergy* 1988;18:1-13.
11. İrkeç M, Gürsel E, Atakan S: Vernal konjunktivitli hastalarda Konjunktiva hücre popülasyonun kantitatif özellikleri. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 1984;14:6-14.
12. Sapcı T, Gurdal C, Onmus H et al: Diagnostic significance of impression cytology in allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol* 1999;13:31-5.
13. Allansmith MR, Baird RS, Grainer JV: Vernal conjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis compared and contrasted. *Am J Ophthalmol* 1979;87:544-555.
14. Cerqueti PM, Ricca V, Tosca MA, Buscaglia S, Ciprandi G: Lodoxamide treatment of allergic conjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:185-189.
15. Bonini S, Schiavone M, Bonini Sergio, Magrini L, Liscchetti P, Lambiase A et al: Efficacy of lodoxamide eye drops on mast cells and eosinophils after allergen challenge in allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 1997;104:849-853.
16. James L, Ellen B, Frank M, Barney NP: Human conjunctival mast cells. *Arch Ophthalmol* 1999;117:493-497.
17. El-Asrar A, Geboes K, Al-Kharashi, Tabbara KF, Missotten L, Desmet V: Adhesion molecules in vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1997;81: 1099-1106.
18. Tseng SCG: Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985;92:728-733.
19. Polizzi A, Schenone M, Sacca SC et al: Role of impression cytology during hypovitaminosis A. *Br J Ophthalmol* 1998;82:303-305.
20. Adams GGW, Dilly PN, Kirkness CM: Monitoring ocular disease by impression cytology. *Eye* 1988;2:506-516.