

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**VERNAL KONJONKTİVİT TEDAVİSİNDE KULLANILAN FARKLI İLAÇLARIN
OKÜLER SEMPTOMLARA VE KONJONKTİVAL HÜCRE GRUPLARINA OLAN
ETKİLERİNİN İMPRESYON SİTOLOJİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümit KAYA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Necdet A. BEKİR

GAZİANTEP- 2000

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
ÖNSÖZ.....	II
TABLoların LİSTESİ.....	III
GRAFİKLERİN LİSTESİ.....	IV
RESİMLERİN LİSTESİ.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
KONJONKTİVANIN ANATOMİSİ.....	2
KONJONKTİVANIN HİSTOPATOLOJİSİ.....	3
VERNAL KONJONKTİVİT.....	5
TANI.....	11
AYIRICI TANI.....	12
TEDAVİ.....	12
PROGNOZ.....	15
KONJONKTİVANIN SİTOLOJİK İNCELENME YÖNTEMLERİ.....	16
İMPRESYON SİTOLOJİSİ.....	16
3.MATERYAL VE METOT.....	19
4. OLGULAR VE BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR.....	42
7. ÖZET	44
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	45
9. KAYNAKLAR.....	46

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eleştirileri ile güç kazandığım, tezimin hazırlanmasında yakın desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Sayın Doç.Dr. Necdet. A. BEKİR'e en içten saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmamın gerçekleştirilmesinde laboratuvar olanaklarından yararlanmama izin veren, yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, Dr. Nimet KUYUCU' ya teşekkür ederim.

Klinik çalışmalarım boyunca bana destek olan başta Yrd.Doç.Dr. Kıvanç GÜNGÖR olmak üzere, Uzm.Dr. Meltem BÜLBÜL, Uzm.Dr. İbrahim ERBAĞCI ve Göz Hastalıkları Kliniği asistanlarına teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Ümit KAYA

TABLOLARIN LİSTESİ

<u>TABLO</u>	<u>SAYFA</u>
Tablo 1: Vernal konjonktivitteki semptom skorlaması.....	20
Tablo 2: Epitel hücre morfolojisi skorlaması.....	23
Tablo 3: İnflamatuvar hücre skorlaması.....	23
Tablo 4: Vernal konjonktivit tedavi gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları.....	25
Tablo 5: Total semptom skor ortalamalarında tedaviye yanıtlar.....	26
Tablo 6: Lodoksamid trometamin ve sodyum kromolinin tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 7: Tedavi öncesi grupların ortalama epitel hücre morfolojisi ve inflamatuvar hücre skorlaması.....	28
Tablo 8: Lodoksamid trometamin kullanan grupta tedaviye yanıt.....	29
Tablo 9: Sodyum kromolin kullanan grupta tedaviye yanıt.....	30
Tablo 10: Plasebo kullanan grupta tedaviye yanıt.	31
Tablo 11: Lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin kullanan grupların epitel hücre morfolojisi skorlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 12: Lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin kullanan grupların inflamatuvar hücre skorlarının karşılaştırılması.....	33

GRAFİKLERİN LİSTESİ

<u>GRAFİK</u>	<u>SAYFA</u>
Grafik 1: Ortalama semptom skorlarının haftalara göre dağılımının karşılaştırılması.....	54
Grafik 2: Epitel hücre morfolojisi skorlarının haftalara göre dağılımının karşılaştırılması.....	55
Grafik 3:İnflamatuvar hücre skorlarının haftalara göre dağılımının karşılaştırılması.....	56

RESİMLERİN LİSTESİ

<u>RESİM</u>	<u>SAYFA</u>
Resim 1: Vernal konjektivitli bir hastanın konjktival impresyon sitolojisi.....	57
Resim 2: Lodoksamid trometamin kullanan bir hastanın tedavi öncesi konjontival impresyon sitolojisi.....	58
Resim 3: Lodoksamid trometamin kullanan aynı hastanın tedaviden sonra 6. haftada ki konjontival impresyon sitolojisi.....	59
Resim 4:Sodyum kromolin kullanan bir hastanın tedavi öncesi konjontival impresyon sitolojisi.....	60
Resim 5:Sodyum kromolin kullanan aynı hastanın tedaviden sonra 6. haftada ki konjontival impresyon sitolojisi.....	61
Resim 6:Plasebo kullanan bir hastanın tedaviden sonra 6. haftadaki konjontival impresyon sitolojisi.....	62

I. GİRİŞ VE AMAÇ

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

Vernal konjonktivitin kronik olması ve ataklarla seyretmesi, hastaların günlük aktivitelerini çoğu zaman olumsuz yönde etkilemektedir. Atakların fazlalığı, çocuğun okuldaki ders başarısına olumsuz tesir etmekte, bu yüzden anne ve babalar da, hastalığın doğurduğu sonuçlardan dolayı huzursuz olmaktadırlar.

Vernal konjonktivitlerin tedavisinde standart bir protokol yoktur. Mast hücre stabilizatörleri olan lodoksamid trometamin ve sodyum kromolinin bu olgularda kullanımı etkili bulunmuş ve uzun süreli tedavi peryodlarında, hastaların ilaçları iyi tolere ettikleri gösterilmiştir(3, 4).

Konjonktivanın sitolojik olarak incelenmesi yakın zamana kadar biopsi gibi rijit yöntemlerle yapılabilmekteydi(5). Konjonktiva yüzey tabakalarının impresyon sitolojisi ile incelenmesi, pratik, ağrısız, invazif olmayan ve kolayca tekrarlanabilir özelliğe sahip güvenilir bir yöntemdir(6, 7). Vernal konjonktivitte, konjonktivanın yüzeyel hücre gruplarında morfolojik değişiklikler ve çeşitli derecelerde iltihabi hücre hakimiyeti izlenir.

Çalışmamızda; vernal konjonktivit tedavisinde kullanılan, mast hücre membranı stabilizasyonu yoluyla etki gösteren lodoksamid trometamin ve sodyum kromolinin terapötik etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Bu doğrultuda çalışmamızı vernal konjonktivit tedavisinde kullanılan bu iki ilacın, oküler semptomlara ve konjonktival hücre gruplarına olan etkilerini impresyon sitolojisi ile değerlendirmek amacıyla planladık.

II. GENEL BİLGİLER

1. KONJONKTİVANIN ANATOMİSİ

Embriyolojik olarak ektoderm kökenli olan konjonktiva, gözü ve orbitayı çevre koşullarına karşı bariyer olarak koruyan ve oküler yüzeylerin beslenmesini sağlayan ince saydam bir zardır. Konjonktiva makroskopik olarak beş ana bölümden meydana gelmiştir(8-13).

a- Palpebral Konjonktiva: Göz kapağının serbest kenarındaki mukokutanöz bileşkedен başlar ve kapakları içeriden örter. Marginal, tarsal ve orbital konjonktiva olmak üzere üç bölümden oluşur. Marjinal konjoktiva kapak serbest kenarında deriden itibaren başlar. Bundan sonra gelen tarsal konjonktiva alt ve üst tarslarda konjonktiva altı dokulara sıkıca yapışmış durumdadır. Orbital konjonktiva altta ve üstte forniks konjonktivalarıyla birleşir(9, 10).

b- Bulber Konjonktiva : Bu parça göz küresiyle ilişkili olup skleranın ön bölümünü örter ve korneaya kadar uzanır. İnce ve tranlüsent olduğundan dolayı altındaki beyaz sklera rahatça görülebilir. Skleral konjonktiva altında bulunan tenon kapsülüne gevşek bir şekilde tutunduğu için hareketlidir. Kornea etrafındaki 3 mm zonda konjonktiva tenon kapsülüne sıkıca yapışır ve birbirlerinden kolayca ayrılmazlar. Limbusta kornea konjonktiva içine parmak uçları şeklinde girintiler yaparak Vogt ve Busacca palisadlarını oluşturur. Bu girintiler saat 6'da ve esmerlerde daha belirgindir. Burdan sonra bulber konjonktiva kornea epiteli olarak devam eder (9, 11).

c- Forniks Konjonktivası: Palpebral konjonktiva ve bulber konjonktiva arasında torba şeklinde bir yapı oluşturarak göz hareketlerine izin verir. Üst forniks limbustan ortalama olarak 10 mm, alt forniks ise 8 mm uzaklıktadır. Üst forniks levator palpebrale ve üst rektus kaslarının kılıflarıyla, alt forniks alt rektus kasının kılıfıyla bağlantısı olduğundan dolayı, yukarı ve aşağı bakışlarda forniksler göz küresiyle

birlikte hareket ederler. Glandula lakrimalisin kanalları üst forniksin lateral parçasına açılır(9).

d- Plika Semilunaris: Kuşlarda bulunan üçüncü göz kapağının (membrana niktians) insandaki rudimenter karşılığıdır. Yarım aya benzer şekilde ve hareket edebilen yumuşak bir konjonktiva katlantısı olup alt ucu alt forniksin ortasında sonlanır(8).

e- Karünkül: Latince et anlamına gelen karünkül, iç kantüste plika semilunarisin iç tarafında yerleşmiş, üstünde kıl folükülleride içeren çok katlı yassı epitelle örtülü, küçük kırmızı bir kabarıklıktır. Karünkül modifiye bir deri bölgesidir, deriden aksesuar lakrimal bezler içermesiyle ayrılır(10).

Konjonktiva Damarları ve Sinirleri

Konjonktivanın arterleri, post tarsal arteriyel pleksusdan ve arteria oftalmikanın lakrimal dalından ayrılan anterior siliyer arterden köken alırlar. Post tarsal pleksus, forniks ve bulber konjonktivaya küçük arterial dallar gönderip limbusta sonlanır. Anterior siliyer arter limbusta korneayı çevreleyen pleksus oluşturur(8, 11).

Konjonktivanın venleri arterlerden daha fazladır. Venlerin çoğu posttarsal ven pleksusu yoluyla oftalmik vene, bir kısmı ise ekstraoküler kasların venlerine dökülürler.

Temporal konjonktiva lenfatikleri preauriküler lenf bezlerine, nazaldeki ise submandibüler lenf bezlerine dökülürler.

Konjonktivanın sinirleri duyu sinirleridir. Bulber konjonktiva nazosiliyer sinirin uzun siliyer dalıyla innerve olur. Medial üst palpebral konjonktivayı frontal sinir, lateral kısmını ise lakrimal sinir innerve eder. Alt palpebral konjonktivanın medial kısmını infraorbital sinirler, lateral kısmı ise yine lakrimal sinirler innerve ederler(8).

2. KONJONKTIVANIN HİSTOPATOLOJİSİ

Histolojik olarak konjonktiva vücudun diğer mukoz membranlarında olduğu gibi; yüzeyde epitel ve altında stroma (lamina propria) olmak üzere iki tabakadan oluşmuştur.

a- Epitel: Sağlıklı kişilerde epitel tabakası keratinizasyon göstermeyen 2-7 kat arasında değişen silindirik hücrelerden oluşmaktadır. Epitel tabanı merkezinde lenfatikler yanlarında ise damar ve sinirlerin bulunduğu girintilerle bağ dokusuna sıkıca tutunmuştur. Konjonktiva epiteli kapak serbest kenarında deri epiteli, limbustan sonra kornea epiteli, punktumdan itibaren lakrimal drenaj sistemi epiteli ile devam eder. Epitel içerisinde tek hücreli müsin salgılayan goblet hücreleri vardır. Goblet hücreleri epitel hücrelerini korur ve müsin salgılayarak prekorneal gözyaşı film tabakasının en içteki bölümünü oluştururlar. Karünkül epiteli keratinize olmayan stratifiye skuamöz epitelden oluşurken plika semilunarisin epiteli ise birkaç goblet hücresi içerir ve konjonktiva epiteline benzer(11, 12).

b- Stroma (Lamina propria): Epitel altı bağ dokusu olan stroma, yüzeyel (adenoid) ve derin (fibröz) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Bazal membran ile üstünde bulunan epitel tabakasından ayrılır. Stromada kan damarları, sinirler, polimorf nüveli lökositler, lenfositler ve fibroblastlar bulunur(9, 11-12). Bebeklerde yüzeyel tabakada bulunan lenfoid doku 3 ay sonra geliştiği için, bu dönemde bebeklerde foliküler tarzda reaksiyon gelişmez.

c- Konjonktiva bezleri: Lakrimal bez gözyaşının büyük bir bölümünü oluşturur. Gözyaşı sıvısının bir kısmında konjonktivada bulunan aksesuar gözyaşı bezleri olarak tanımlanan Krause ve Wolfring bezleri salgılar(12).

Müsin salgılayan bezler goblet hücreleri, Henle kriptleri ve Manz bezleridir. Müsin gözyaşı filminin en içteki müköz tabakasını oluşturur. Goblet hücreleri alt nazal fornikte en fazla bulunurken, limbusta, korneada ve kapak kenarlarında bulunmazlar. Henle kriptleri üst ve alt tarsta, Manz bezleri ise limbal konjonktivada bulunurlar(8, 10, 13).

d- Prekorneal gözyaşı film tabakası

Prekorneal gözyaşı film tabakası oküler yüzey üzerinde devamlılık oluşturarak gözü, mekanik, kimyasal ve biyolojik dış etmenlere karşı korur. Göz yaşı filminin üç komponenti vardır(8, 11-12).

Lipit tabaka

-Gözyaşı filminin en dış tabakasını oluşturur (%1), meibomius ve zeiss bezleri tarafından salgılanır.

-Gözyaşının buharlaşarak azalmasını önler,

-Yüzey gerilimini artırarak göz yaşının akıp gitmesine engel olur.

Aköz tabaka

-Göz yaşının en kalın kısmını (%98.5) oluşturur. Lakrimal bez ve yardımcı gözyaşı bezlerince salgılanır.

-Kornea epitelinin oksijenasyonunu sağlar,

-İçerdiği lizozim ve laktoferin gibi maddelerle gözün yüzeyel savunma mekanizmasında önemli rol oynar,

-Gözün asli görevi olan görme işlevi için, düzgün bir optik yüzey oluşturur,

-Kornea ve konjonktiva üzerindeki artıkları (yabancı cisimler ve dökülmüş epitel hücreleri) mekanik olarak uzaklaştırır.

Müsin tabakası

-Gözyaşı filminin en içteki tabakası olup toplam kalınlığının %0.5'ini oluşturur.

-Goblet hücreleri, Henle kriptleri ve Manz bezleri tarafından salgılanır.

-Kornea epitelini hidrofobik halden hidrofilik hale çevirerek gözyaşı filminin korneaya tutunmasını sağlar.

3. VERNAL KONJONKTİVİT

Vernal konjonktivit daha çok bahar aylarında mevsimsel nüksler gösteren, konjonktiva ve korneanın inflamatuvar bir hastalığıdır. İpliksi müsinöz tipte sekresyon, üst tarsal konjonktivada kaldırım taşına benzeyen dev papiller oluşumlar ve limbal konjonktivanın jelatinöz hipetrofisi ile karakterizedir(14-17).

Etyolojiye yönelik bir kesinlik olmamasına rağmen polenler, ev tozları ve hayvan tüyleri gibi bazı sık rastlanan allerjenler sorumlu tutulmuşlardır. Genellikle nisan ve ağustos ayları arasında alevlenme göstermelerine rağmen, bütün bir yıl boyunca devam eden şekilleride vardır. Hastalık 4-10 yıl sürer, daha sonraki yıllarda hafifleyerek seyrederek veya tamamen kaybolur. Ancak 30-40 yaşlarında bile şiddetini azaltmayan vakalarda bildirilmiştir(18).

Vernal konjonktivite tüm dünyada yaygın olarak bulunur. Kuru ve sıcak iklimlerde, soğuk ve nemli iklimlere nazaran daha fazla görülür. Bir püberte çağı hastalığı olan vernal konjonktivite 3 yaşın altında ve 20 yaşın üzerinde nadiren rastlanılır(19). Afrika ve Hint kökenlilerde limbal bulgular hakim iken, beyaz ırkta tarsal tutulumun daha fazla olduğu bildirilmiştir(8, 10). Keratokonüste ve atopik kişilerde vernal konjonktivit görölme insidansı normal popölasyona oranla daha fazladır(20).

A- KLİNİK BULGULAR

Kaşıntı en önemli ve ilk ortaya çıkan semptomdur, henüz konjonktival bulgular oluşmadan hasta kaşıntıdan şikayet edebilir. Hijyeni iyi olmayan ailelerin çocuklarında kaşıntı sonrası sekonder bakteriyal enfeksiyonlar görülebilmektedir. Fotofobi oldukça rahatsız edici bir semptom olup, hastalar güneşli havalarda başlarını öne eğerek yürürler ve karanlık ortamlarda daha rahat ettiklerini ifade ederler. Bunların dışındaki diğer semptomlar; sulanma, yabancı cisim hissi, yanma ve kirpiklerde yapışmadır(12, 13).

B- OKÜLER BULGULAR

Vernal konjonktivitin oküler bulguları, tarsal, limbal ve mikst vernal konjonktivit olmak üzere üç klinik form şeklinde görülür.

Tipik kaldırım taşı manzarasının (papiller hipertrofi) olduğu tarsal tipteki vernal konjonktivit diğerlerine oranla daha fazla görülür. Konjonktiva epiteli burada altındaki dokulara fibröz septalarla sıkıca bağlanmıştır. Başlangıçta genel bir hiperemi gözlenir, bazen ufak peteşi tarzında hemorojilerde rastlanılır. Allerjen maddelerin etkisiyle damar permabilitesindeki artış ve iltihabi hücre infiltrasyonu, fibröz septaların olduğu bu bölgelerde stromal kitlede artışa ve papiller oluşuma neden olur. Erken dönemlerde küçük, az sayıda olan papillaların merkezinde fibrovasküler bir yapı vardır ve sızıntı buradaki damarlardan olur. Fibröz septalar papillanın büyüklüğünün 1 mm'den daha fazla olmasını engeller. Eğer bu septaların bütünlüğü bozulursa, dev papiller oluşumlar görülür. Dev papillalar üst kapak tarsal konjoktivasında, mekanik etkilerinden dolayı ptozis ve korneada travmaya sebep olabilirler. Alt kapak tarsal konjoktivasında hafif papiller hiperplazi nadir de olsa görülebilir(21).

Limbal tutulumda başlangıçta basit hiperemi ve doku proliferasyonundan sonra yarı saydam nodüler jelatinöz lezyonlar görülür. Limbusun herhangi bir kadranını

tutabilmelerine rağmen en sık üst limbusta lokalize olurlar. Papiller oluşumlarda olduğu gibi bunlarında merkezlerinde damarlar mevcuttur. Periferik korneaya uzanan limbal lezyonlar gerilediklerinde korneada; mikropannüs, epitelyal kist ve marjinal pitlere neden olabilirler. Ayrıca limbusta dejenere olmuş epitel hücrelerinden ve eozinofillerden oluşmuş küçük, hafif kabarık, tarantas lekeleri de denilen tebeşir renginde oluşumlarda görülebilir(22).

Mikst tipteki vernal konjonktivit palpebral ve limbal tiplerin ortak özelliklerini taşır. Hastalarda üst tarsal konjonktivada kaldırım taşı görünümü ve limbusta jelatinöz hipertrofi vardır(10, 23).

Şiddetli vernal konjonktivitte kornea tutulumu eozinofillerden salınan toksik mediatörler nedeniyle oluşur(24). Punktat epitelyopati ve mikropannus daha çok korneanın süperioründe görülür. Bu intraepitelyal opasiteler floresein ve rosebengal ile boyanabilirler. Karakteristik kornea ülserleri (shield ülser) hastaların %3-4'ünde görülür. Horizontal olarak oval olan bu ülserler, korneanın 1/2 üst kadranda ortaya çıkan lokalize epitel defekleridir. Shuler ve arkadaşları (25) bir vakada alt kadranda shield ülser bildirmişlerdir. Özellikle küçük yaşlardaki çocuklarda görülen ve vaskülitizasyona uğramayan bu ülserler; konjonktival lezyonların anormal irritasyonuna veya inflamatuvar mediatörlerin toksisitesine bağlı olarak ortaya çıkarlar. İyileştiklerinde superficial stromada oval yada yuvarlak bir opasite bırakırlar. Bazen periferik stromada arkus senilis ile uyumlu bölgede, vernal pseudogerontokson denilen annuler opasitelere de rastlanılabilir(26-28).

C- HİSTOPATOLOJİ

Vernal konjonktivitin başlangıç döneminde konjonktiva epitelinde hiperplazi, stromada lenfosit, bazofil, eozinofil, PMNL ve mast hücresi infiltrasyonu görülür(29). Normalde stromada bulunan mast hücreleri epitelde görülmez iken vernal konjonktivitli olguların epitellerinde de mast hücrelerine rastlanılır. Hastalığın ileriki dönemlerinde lenfositler ve makrofajlar tabloya eşlik ederler ve lamina propriada konnektif doku artışı vardır. Daha sonraki dönemlerde yeni damar oluşumları ve hyalin dejenerasyon başlar ve bu alanlarda tarsal papillaların fibröz çekirdekleri oluşur. Çok ilerlemiş vernal konjonktivitli olgularda epitel atrofiye uğrayarak, keratinizasyona neden olur

D- PATOGENEZ

Vernal konjonktivit çok bilinen bir hastalık olmasına rağmen spesifik patogenezi hakkında tam bir fikir birliği yoktur. Hastalığın patogenezinin anlaşılabilmesi için; oküler inflamasyonda rolü bulunan mast hücresi ve bazı kimyasal mediatörlerden söz etmek gerekir.

Mast hücreleri: İnsan gözünde oküler ve adneksal dokularda, her biri çok sayıda vezikül taşıyan ellimilyon civarında mast hücresi bulunmaktadır(16). Normalde submukozal konjonktivada bulunan mast hücreleri vernal konjonktivitte epitelde de görülebilirler. Oval yada polihedral yapıda olup küçük yuvarlak şekilli nukleusları vardır. Bir mast hücre membranında yaklaşık beşyüzbin kadar IgE reseptörü bulunmaktadır, fakat normal koşullarda bu reseptörlerin %10'u bağlı formdadır. Allerjene bağlanan IgE molekülünün Fc kısmında bazı değişiklikler oluşur, bunun ardından içlerinde histamin, serotonin, triptaz, eozinofil kemotaktik faktör, nötrofil kemotaktik faktör ve platelet aktive edici faktör bulunan yüzlerce granül ortama verilir (30-32). Bu hücrelerden salınan mediatörler ise kronik allerjik konjonktivitte meydana gelen doku hasarından sorumludurlar. Mast hücresinden salınan mediatörlerden histamin hücre membranındaki reseptörlere bağlanır, eozinofilik majör bazik protein ve kompleman ise direkt olarak dokulara etki ederler. Hücre membranında bulunan araşidonik asitin metabolize olmasıyla sensitize olmuş dokularda eozinofil ve nötrofil göçü oluşur. Hemostazı sağlamak için bazı negatif feed-back mekanizmaları devreye girer. 3'-5' siklik guanozin monofosfat (cGMP) mediatör salınımını stimüle ederken, 3'-5' siklik adenozin monofosfat (cAMP) ise inhibe eder. Vernal konjonktivit tedavisinde kullanılan mast hücre stabilizatörleri cAMP düzeyini artırarak toksik mediatörlerin degranülasyonuna engel olurlar(29).

Mast hücre stabilizasyonu (cAMP miktarında artış)

1-Histaminin dokudaki mast hücresinde bulunan membran reseptörlerine bağlanması

2-ATP 'den cAMP sentezleyen adenil-siklaz enzimini aktive eden prostoglandinlerin artması.

3-Beta adrenerjik reseptör situmülasyonu. (Beta adrenerjik reseptör uyarımı cAMP düzeyini artırarak mast hücre stabilizasyonunu sağlar. Alfa adrenerjik reseptör uyarımı ise cGMP'yi arttırarak mast hücre degranülasyonuna neden olur.)

4-Fosfodiesteraz enzim inhibisyonu

Histamin: İnsanda birçok dokuda salgılanan histamin mast hücrelerinde ve bazofillerde depolanır ve fibroblastları situmule eder(33). Vernal konjonktivitli hastalarda göz yaşında histamin seviyesinin oldukça yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Abelson (34) yaptığı bir çalışmada; vernal konjonktivitli hastaların göz yaşındaki histamin seviyesini 38 ng/ml, normal kişilerin göz yaşındaki histamin seviyesini ise 10 ng/ ml olarak ölçülmüştür. Dokularda arteriolar vazodilatasyon, vasküler permabilitede artış ve plazma eksudasyonu sonucu ödem gelişir. H1 ve H2 reseptörlerinin bulunmasından sonra allerjik kökenli hastalıklarda histaminin rolü daha iyi anlaşılmıştır. Kaşıntıdan H1 reseptörünün sorumlu olduğunu, kanlanmanın ise H2 reseptörlerinin uyarılması ile ortaya çıktığı görülmüştür(35).

Eozinofil Kemotaktik Faktör ve Eozinofil Granül Major Basic Protein

Allerjik konjonktivitlerde mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu eozinofil kemotaktik faktör salınır, bu şekilde eozinofillerin sensitize olmuş dokularda kümelenmesine neden olurlar. Eozinofillerden salınan eozinofil granül major basic protein epitel için toksik bir ajan olup, vernal konjonktivitte gözlenen keratitten ve kornea ülserinden (shield ülseri) sorumlu tutulmaktadır. Ülser tabanında alınan örneklerden immünfloresans yöntemiyle yapılan bir çalışmada eozinofil granül majör basic proteinin varlığı gösterilmiştir(36). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada eozinofil major basic protein ve Charcot-Leyden kristallerinin vernal konjonktivitli hastaların göz yaşlarında arttığı saptanmıştır(37).

Platelet Aktive Edici Faktör (PAF): Eozinofil kemotaksisinde rol oynayan platelet aktive edici faktör fosfolipaz A2'ye duyarlı olup vasküler permabiliteyi düzenleyen bir mediatördür. Allerjik olaylarda mast hücreleri yanı sıra eozinofil ve bazofillerce de salınırlar(38). PAF allerjik konjonktivitlerde görülen hiperemi ve kemozisten sorumludur(39).

E- VERNAL KONJONKTİVİTTE ALLERJİK REAKSİYON

Vernal konjonktivit etyopatogenezinde en fazla üzerinde durulan tip I anaflaktik tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Antijenler IgE molekülünün Fab kısmına bağlanırlar. Antijene özgül IgE'ler Fc kısımlarıyla mast hücresi yüzeyinde bulunan kendisine ait reseptörlere tutunarak, vernal konjonktivitte bir dizi doku reaksiyonu oluşturan toksik mediatörlerin salınımına neden olurlar(17, 30). Bu arada fosfolipaz A2 aktivasyonu ile

membran fosfolipitlerinden araşidonik asit sentezlenir. Oluşan araşidonik asitten, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarıyla ortama prostoglandinler (PG), lökotrienler (LT) ve tromboksanlar verilir. Vernal konjonktivitli hastaların göz yaşlarında PGF 2 α ve LTB4 arttığı tespit edilmiştir (40).

Vernal konjonktivit patogeneğinde etkili olduğu sanılan bir başka mekanizmada tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Genellikle cilt yoluyla vücuda giren antijen makrofajlar aracılığıyla T lenfositlerine sunulur. Duyarlı hale gelmiş T lenfositleri makrofajların, nötrofillerin ve mast hücrelerinin migrasyonunu sağlayan birtakım immünmodilatörleri salgılayarak doku hasarına yolaçarlar(41). Bunlardan immünolojik olarak sitümüle olmuş lenfositlerden salgılanan interlökin III'ün kemik iliğinde mast hücrelerini aktivelediği sanılmaktadır. Allerjik hastalıklarda T helper/ T supresör hücreleri arasındaki oranın bozulmasından dolayı Interlökin üretiminin artığı bildirilmiştir(2).

4.TANI

a- Semptomlar

- Kaşıntı
- Fotofobi
- Sulanma
- Yabancı cisim hissi
- Yanma
- İnce mukoid sekresyon

b- Konjonktival bulgular

- Konjonktival hiperemi
- Üst tarsal konjonktivada papiller (kaldırım taşı) görünüm

c- Limbal bulgular

- Jelatine benzer nodüler hipertrofi
- Tarantas lekeleri

d- Korneal bulgular

- Punktat epitelyal keratopati
- Mikropannüs
- Psödogerontokson
- Korneal ülser

e- Göz kapakları

- Ptozis (dev papiller konjonktivit)

f- Laboratuvar yöntemleri

- Atopik öykü ve deri testleri.
- Konjonktivanın sitolojik incelenmesi
- Kan tetkikleri (IgE)

5. AYIRICI TANI

a- Atopik keratokonjonktivit: Vernal konjonktivit en sık atopik keratokonjonktivit ile karışır. Atopik kişilerde immünolojik bir düzensizlik olmakla birlikte, supresor T hücrelerindeki bozukluk IgE üretiminin regülasyonunda belirgin olarak karşımıza çıkar. Hastaların oküler semptomları ; kaşıntı, yanma, yabancı cisim hissi, çok miktarda göz yaşarması ve bol mukoid akıntıdır. Atopik keratokonjoktivitteki papillalar hem daha küçüktürler hemde alt tarsal konjonktivada da görülebilirler ve sikatrizasyona yol açabilirler. Orta yaşlı insanları sık tutarlar ve impresyon sitolojilerinde skuamöz metaplazi gözlenir(42).

b- Trahom: Ayırıcı tanıda önemli bir diğer hastalık ise trahomdur. Trahomda tarsal foliküller bulunur, vernal konjonktivitte ise gerçek folikül çok nadirdir bunun yerine damarsal kökenli papiller oluşumlar ön plandadır. Ayrıca trahomda, vernal konjonktivitten farklı olarak; pannus, Herbert's pitleri ve konjonktival skatrizasyonlar (Arlt çizgileri) gözlenir (43, 44).

c- Dev papiller konjonktivit: Vernal konjonktivitle ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Genellikle hastalarda kontakt lens kullanma öyküsü bulunur. Daha önce kontakt lens kullanabilen hastada, giderek lense karşı intölerans gelişmesi, mukus sekresyonunda artış olması, dev papiller konjonktivit tanısı koymamıza yardımcı olur. Ayrıca %2'lik flurosein boya göze damlatılıp üst göz kapağına kobalt mavisi ile baktığımızda, dağlar arasındaki vadileri andıran bir görüntü ortaya çıkar. Bu görüntüye kontakt lens üzerine yapışan bazı antijenlerin yol açtığı sanılmaktadır (30, 45).

d- Mevsimsel allerjik konjonktivit: semptomlar ani başlar ve sonra yok olur. Hastalarda gözde kaşıntı ve sulanmanın yanında allerjik rinitin tipik semptomları olan nazal konjesyon ve hapşıрма da mevcuttur. Sıklıkla hastaların ailelerinde atopi öyküsü vardır(46).

6. TEDAVİ

Vernal konjonktivitin birinci basamak tedavisi hastanın allerjen maddeden uzaklaştırılması ve yaşadığı çevreyi değiştirmesidir. Bu yöntem etkilidir fakat pratikte çoğu zaman uygulanamaz. Soğuk kompres vazokonstrüksiyon yaptığından dolayı

faydalı olabilir. Çok ciddi vakalarda hastalara, allerjenin gözle temasını önlemek için yandan korumalı gözlükler veya gözün birkaç gün kapatılması önerilebilir. Vernal konjonktivit tıbbi tedavisinde aşağıdaki ilaçlar kullanılır.

a- Mast Hücre Stabilizatörleri

Sodyum kromolin ilk kullanılan mast hücre stabilizatörlerinden olup, yapısında bir karbon zinciri ile birbirine bağlanmış iki kromon halkası içerir. İlaç mast hücre membranına etkileyerek membrandaki kalsiyum transportunu bozar. Böylece membran stabilizasyonu oluşturarak mast hücrelerinde bulunan toksik mediatörlerin degranülasyonunu önler(30). Bazı çalışmalarda sodyum kromolinin nötrofil, monosit ve eozinofil aktivasyonu üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu belirtilmiştir(47). İlaç oküler, nazal, bronşial mukozalarda etkilidir ve vazokonstriktör, antihistaminik, antiinflamatuvar etkisi yoktur. Gözde batma ve yanma şikayetlerine yol açabilirler, fakat uzun süreli kullanımlarda kortikosteroidlerde ortaya çıkan katarakt veya glokom gibi yan etkileri görülmez. Lodoksamid trometamin de sodyum kromolin gibi mast hücrelerinde siklik AMP düzeyini yükselterek kalsiyumun içeri girişini engeller. Antijen antikor birleşmesi üzerine etkileri yoktur, fakat bunun sonucunda oluşacak olan histamin deşarjına engel olurlar. Sıçanlarda pasif anafilaksi oluşturularak yapılan bir çalışmada lodoksamidin etkinliği sodyum kromoline göre 2500 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir(30, 48-49).

b- Kortikosteroidler

Vernal konjonktivit tedavisinde topikal olarak kullanılan kortikosteroidler, diğer tedavi şekilleriyle karşılaştırıldığında belirti ve bulguları baskılama açısından en büyük rahatlığı sağlayan ilaçlardır. Kortikosteroidler fosfolipaz A2'yi inhibe ederek araşidonik asite bağlı oluşan inflamatuvar mediyatörlerin ortama salınımını engelleyerek semptomatik iyileşmeye neden olurlar. Bununla birlikte bu ajanların uzun süre kullanımlarına bağlı olarak, intraoküler basıncın artması, katarakt oluşumu, yara iyileşmesinin inhibisyonu ve steroidin artırdığı sekonder enfeksiyonlar gibi ciddi potansiyel yan etkileri görülmektedir. İyileşmeyen vakalarda topikal steroidler 7 gün boyunca günde 4 kez uygulanacak şekilde kullanılabilirler(40, 50).

c- Antihistaminikler

Antihistaminikler etkilerini; konjonktivada bulunan histamin resöptörlerini reversible ve kompetitif olarak bloke ederek gösterirler. Bu ilaçlar alındıktan 1 saat sonra etki gösterirler fakat tüm histamin resöptörlerinin saturasyonu 3 saati alır. Deneysel çalışmalarda histaminin konjonktiva epitelinde proinflamatuvar sitokinlerin (IL 6, IL 8) salınımına neden olduğu gösterilmiştir. Levocabastine gibi antihistaminik ilaçların bu mediyatörlerin salınımına dolaylı olarak engel olabileceği saptanmıştır. (51). H1 ve H2 resöptör blokerleri endojen olarak salgılanan histamin üzerine etkili değildirler. Birinci jenerasyon antihistaminikler santral sinir sistemini etkilerler ve antikolinergik etkileri vardır, ikinci jenerasyon antihistaminiklerde bu etkiler genellikle görülmez.

d- Non-steroid antiinflamatuvar ajanlar (NSAI)

NSAI'lar etkilerini araşidonik asit metabolizmasında görevli enzimlerden birisi olan siklooksijenaz enzimini inhibe ederek gösterirler. Aspirin, indometazin ve piroksikam, %0.25 ve %0.50'lik araşidonik asit ile oluşturulan kapak ödemi ve kemozisi düzelttiği belirtilmiştir(52). Oldukça güçlü bir analjezik olan ve prostoglandin sentetaz enzimini inhibe ederek etki gösteren ketorolac trometamin, allerjik konjonktivitlerde klinik bulguları ve kaşıntıyı gidermede etkili bulunmuştur. Topikal olarak göze uygulandığında (%0.5 oftalmik solüsyon) kortikosteroidlere bağlı olarak görülen yan etkiler olmaksızın antiinflamatuvar etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır (53). Ayrıca göz kapaklarında ödem olan hastalara da verilebilirler.

e- Diğer Medikal Tedavi Şekilleri

Vernal konjonktivitinin medikal tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar aşağıda sıralanmıştır (30,54-56).

- Vazokonstriktör ajanlar
- Siklosporin A
- Supratarsal kortikosteroid
- Mitomicine-C uygulaması

f- Cerrahi Tedavi: Medikal tedavisinde başarı sağlanamayan özellikle dev papillaların bulunduğu vernal konjonktivitli olgulara aşağıdaki cerrahi tedaviler uygulanabilir (2).

-Krioterapi

-Papillektomi

-Tarsektomi

7. PROGNOZ

Ardarda bir çok mevsimsel atakları takiben, vernal konjonktivit spontan olarak kaybolmaktadır. On mevsimden fazla sürmesi enderdir fakat literatürde çok dirençli uzun süreli vakalar bildirilmiştir(18). Vernal konjonktivitde prognoz iyidir ve hastalar genellikle tam olarak iyileşirler. Hastalığın uzun sürdüğü bazı olgularda, limbal ve korneal lezyonlara bağlı olarak, korneada görmeyi etkileyecek subepitelyal hasarlar kalabilmektedir(29).

8. KONJONKTİVANIN SİTOLOJİK İNCELENME YÖNTEMLERİ

- a-Konjonktiva biyopsisi,
- b-Konjonktival scraping (kazıma) yöntemi,
- c-Pamuk uçlu aplikatörle ile frotte yöntemi,
- d-Fırça sitolojisi,
- e-İmpresyon (bası) sitolojisi.

Konjonktivanın sitolojik yapısı bir çok araştırmacı tarafından çeşitli yöntemlerle incelenmiştir. Sitolojik değerlendirme yakın zamana kadar girişimsel bir yöntem olan biyopsi ile yapılmaktaydı. Scraping yöntemi topikal anestezi altında yapılmasına rağmen, yine de hasta açısından oldukça rahatsızlık vericidir. Frotte yönteminde pamuk uçlu aplikatör içerisinde bir çok hücre kaybolmakta ve materyal lam üzerine tam alınamamaktadır. Fırça sitolojisi ise özel tecrübe gerektirmektedir (56, 57).

9. İMPRESYON SİTOLOJİSİ

Konjonktiva yüzey tabakalarının sitolojik olarak incelenmesinde impresiyon sitolojisi invazif olmayan kolayca tekrarlanabilen pratik bir yöntemdir. Bası sitolojisinin uygulanması kolay olduğundan özelleşmiş personel, sitolog veya bir göz hekimi gerektirmez (6, 58-60).

a- İmpresyon sitolojisi tarihçesi

İmpresyon sitolojisi ilk olarak Thatcher (58) tarafından, 1977 yılında konjonktivitlerin ayırıcı tanısında kullanılmıştır. Thatcher sitolojik bası yöntemiyle örnek alımında, ucunda polystyrene'den yapılmış disk şeklinde aplikatörü olan spatüller kullanmıştır.

Bugünkü anlamda impresyon sitolojisini ilk uygulayan yine 1977 yılında Egbert olmuştur(61). Egbert deneyimleri sonucu millipore sellüloz asetat filtre kağıtlarının bu iş için en uygun materyal olduğunu bulmuştur. Millipor sellüloz asetat kağıtlarının biyolojik açıdan inert olması, filtre kağıt porlarının submikroskopik oluşu ve immersiye yağı ile saydamlaşabilmesi tercih sebebi olmuştur. Egbert MF-Millipor VS sellüloz asetat filtre kağıtlarını 2x6 mm'lik seritler halinde kesmiş penset ile tutup diğer uçtan cam ile konjonktiva yüzeyine 3-5 saniye bastırarak örnek almıştır. Filtre kağıtlarını havada kuruttuktan sonra PAS ve Hematoksillen ile boyamıştır, daha

sonra filtre kağıdını saydamlaştırmak için immersiyeon yağı damlatmış ve prepatları ışık mikroskopisi altında incelemiştir.

1982 yılında Nelson (62) oküler pemphigoidli hastalarda, 5x7 mm'lik selüloz asetat filtre kağıtlarının mat yüzeyleri dokuya gelecek şekilde örnek almıştır. Alınan örnekler % 95 alkol ile fiksasyon işleminden geçirildikten sonra PAS ve Hematoksillen ile boyanmıştır. Goblet ve epitel hücre morfolojisi ışık mikroskopisi altında değerlendirilmiştir.

1988 yılında Adams ve arkadaşları (63) impresyon sitolojisi yöntemini çeşitli oküler yüzey hastalıklarının takibi için kullanmıştır. Por büyüklüğü 0.22 mm'lik millipore GS filtre kağıdının mat yüzeyi konjonktiva epiteline gelecek şekilde cam bir çubukla bastırıp örnekler almışlardır. Daha sonra örnekler sırasıyla % 95 etanol, distile su, PAS ve Hematoksillen ile boyayıp xylene'den geçirmişler ve lam üzerinde incelemişlerdir.

Tseng (64) metaplazi sürecindeki konjonktiva hastalıkları için derecelendirme sistemi getirmiştir. Derecelendirme yapılmasının amacı; epitel hücrelerindeki skuamöz metaplaziyi ve müsin salgılayarak gözyaşı filminin devamlılığını sağlayan goblet hücrelerinin yoğunluğunu göstermektir. Bu işlem için 5x5 mm. boyutlarında kestiği Millipore HAWP304 tip sellüloz asetat filtre kağıtlarını kullanmıştır. Bulber konjonktiva ve tarsal konjonktivadan aldığı örnekleri özel bir fiksatif solüsyondan geçirdikten sonra papanicolaou ile boyamıştır.

Bu yöntem küçük porları olan sellüloz asetat filtre kağıtlarının konjonktiva yüzeyine yapıştırılarak hücre örnekleri alması esasına dayanır. Süngerimsi yapıdaki filtre kağıtları küçük boşluklar sisteminden oluşmaktadır, bu boşluklar ile konjonktiva yüzeyel hücre tabakası arasında sıkı bir kontakt sağlanarak gerekli materyal optimal olarak alınabilmektedir. Sellüloz asetatlı filtre kağıtlarının mat ve parlak yüzeyleri farklı adhezyon özelliklerine sahiptir. Mat yüzeyiyle alınan örneklerde daha fazla hücre toplanır (62-64).

Impresyon sitolojisi ile, Atopik dermatit, A hipovitaminozu, kuru göz, kontakt lens kullanımı, trahom ve viral enfeksiyonlar gibi konjonktiva yüzeyinde değişiklik yapan bir çok hastalık incelenebilmektedir (42, 65-69). Ayrıca bası sitolojisi akut konjonktivitlerin etyolojisinin belirlenmesinde immunohistokimyasal yöntemlerle kombine edilerek ayırıcı tanıda kullanılabilirler(70).

Millipore sellüloz asetat filtre kağıtlarına yapışmış olan konjonktivanın yüzeyel epitel tabakası özel olarak hazırlanmış fiksatif solüsyonlarda bekletildikten sonra,

PAS ve Hematoksillen ile boyanır. Daha sonra alınan materyal lam üzerine alınır ve saydamlaştırmak amacıyla immersiyon yağı damlatılır ve ışık mikroskopisi altında incelenir.

Normal kişilerin konjonktiva epitelini göz önüne alırsak; epitel hücreleri küçük, oval veya yuvarlak şekillidirler, eozinofilik stoplazmaları olup, çekirdekleri geniş ve 1/2 (çekirdek /stoplazma) oranına sahiptirler. Salgıladığı müsin ile gözyaşı devamlılığını sağlayan goblet hücreleri, şişkin, sayıca fazla, oval ve PAS pozitif stoplazmalıdır(59)

Allansmith (71), epitelde nötrofillerin ve lenfositlerin, lamina propriada da nötrofillerin, lenfositlerin, plazma ve mast hücrelerinin görülmesinin normal olduğunu belirtmiştir. Ancak mast ve plazma hücrelerinin konjonktivanın epitel tabakasında görülmesi bir patolojiye işaret eder. Yine eozinofil ve bazofillerin epitel veya substansia propria tabakasında görülmesi, konjonktival allerjik bir reaksiyon varlığını düşündürür.

III. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya 5 mayıs 1999 ile 25 temmuz 1999 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve klinik olarak vernal konjonktivit tanısı konmuş 60 olgunun 120 gözü dahil edildi. Olgularımızı % 0.1 Iodoksamid trometamin, % 2 lik sodyum kromolin ve plasebo (serum fizyolojik) damla günde 4 kez birer damla uygulanacak şekilde üç eşit gruba ayırdık.

TEDAVİ OLGULARININ ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 1-Üst tarsal konjonktivada papiller hipertrofi (kaldırım taşı manzarası).
- 2-En az iki yıllık vernal konjonktivit hikayesi.
- 3-Son bir aydır topikal veya sistemik bir tedavi almamış olması.
- 4-Hastalığın çalışma sırasında aktif dönemde olması.
- 5-Vernal konjonktivit dışında herhangi bir oküler patolojinin bulunmaması.
- 6-Hastanın tedavi süresince uyumlu davranması.

Çalışmaya başlamadan önce uygunluk kriterlerine sahip bütün hastaların kendilerinden veya yakınlarından ayrıntılı bir şekilde öyküleri alınarak, rutin oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Tedavinin optimum bir şekilde uygulanabilmesi için, hastalara vernal konjonktivit ve kullanacakları ilaçlar hakkında genel bilgiler verildi.

Kontrolleri düzenli şekilde yapabilmek amacıyla, hastalara kontrol zamanlarını gösteren küçük kartlar verildi. Olgularımızın tedaviden önce ve tedaviden sonra 1.haftada, 3.haftada ve 6.haftalarda alınan impresyon sitolojisi örnekleri ve semptomları değerlendirildi.

Hastaların venal konjonktivite ait subjektif şikayetleri; kaşıntı, sulanma, fotofobi ve yabancı cisim hissi, Tablo 1'de görüldüğü gibi skorlandı. Her parametre için ayrı ayrı skorlanma yapıldıktan sonra, ortalama semptom skorları değerlendirilmeye alındı.

VERNAL KONJONKTİVİTLİ OLGULARIN SUBJEKTİF ŞİKAYETLERİ

Tablo1. Vernal Konjonktivitteki Semptom Skorlaması

-
-
- 0:** Hastanın şikayeti yok,
 - 1:** Ara ara hissedilen hafif şikayetler.
 - 2:** Sürekli hissedilen fakat günlük aktiviteyi etkilemeyen şikayetler.
 - 3:** Günlük aktiviteyi etkileyen şiddetli şikayetler.
-
-

KONJONKTİVANIN BASI SİTOLOJİSİ:

Çalışmamızda 10x 5 mm boyutlarında kesilmiş 0.2 mm porlu sellüloz asetat filtre kağıtları (Cellulose acetate membrane filters. Por size: 0.2 μ m, dia:47 mm 100 circles, Whatman limited, Maidstone-England) kullanıldı. Yapılan işlem ağrısız olmasına rağmen, uyum zorluğu çekilebilecek hastalarda, rahatlık sağlama amacıyla bir damla topikal anestezi madde % 0.5 proparakain hidroklorür (Alcaine) damlatıldı.

Yapılacak işlem anlatıldıktan sonra; hastaların üst göz kapakları sol elin işaret parmağı ile ters çevrildi. Daha sonra dişsiz plastik bir pensetle ucundan tutulmuş filtre kağıdının mat yüzeyi, tarsal konjonktivaya 8-10 saniye süreyle uygulandı. Ardından filtre kağıdı dikkatlice kaldırıldı ve bu sırada konjonktivanın hafifçe kalkma eğiliminde olması istendi.

FIKSASYON TEKNİĞİ

Alınan konjonktiva epitel hücreleri taşıyan filtre kağıtları, sağ ve sol örnekler karıştırılmayarak (sağ gözden alınan örnekler tel kısıpın üst tarafında, sol gözden alınan örnekler tel kısıpın alt tarafında) filtre kağıtlarının mat yüzeyleri yukarı bakacak şekilde tel kısıplara yerleştirildi. Tel kısıplarında asılı durumda bulunan bası materyelleri 30 dakika özel bir solüsyonda fikse edildikten sonra boyama işlemine geçildi.

Fiksatif Solüsyon

- Glasiyal asetik asid (1)
- % 37 Formaldehit (1)
- % 70 Etil alkol (20)
- Karışım oranı sırasıyla; 1:1:20

BOYAMA TEKNİĞİ

Fiksasyon işleminden sonra boyama Adams ve Nelson'un tarif ettiği gibi Periodic Acid-Schiff (PAS) ve Hematoksillen ile boyası ile aşağıdaki sıra dikkate alınarak yapıldı (62, 63).

Boyama sırası

- 5 dakika distile su,
- 3 dakika % 0,5 periyodik asit ile oksidasyon,
- 5 dakika Schiff ile boyama,
- 5 dakika musluk suyunda oksidasyon,
- 1 dakika Hematoksillen ve musluk suyu ile durulama,
- Birkaç saniye asit alkolde yıkama
- Birkaç saniye musluk suyunda yıkama işlemlerinden geçirildiler.

Daha sonra filtre kağıtları lam üzerine yerleştirilerek, bir damla immersiye yağı damlatılıp lamelle kapatıldı ve preparatlar sitoloji konusunda deneyimli bir patoloji uzmanı tarafından, ışık mikroskopisi altında kör olarak incelemeye alındılar.

Epitel hücre morfolojisi ve goblet hücre yoğunluğunu evrelendirilmesi, Nelson sınıflamasına (59) uygun olarak Tablo 2'de görüldüğü şekilde yapıldı.

Tablo 2. Epitel hücre morfolojisi skoruması

-
-
- | | |
|---|--|
| 0 | Epitel hücreleri küçük oval veya yuvarlak, çekirdek-stoplazma oranı 1/2, oval ve sayıca fazla PAS pozitif goblet hücreleri. |
| 1 | Epitel hücreleri biraz daha büyük ve poligonal, nukleus- stoplazma oranı 1/3, PAS pozitif goblet hücreleri sayısında azalma. |
| 2 | Epitel hücreleri daha geniş ve bazı hücrelerde keratin flamanlar görülür. Nukleus-stoplazma oranı 1/4 ile 1/5 arası, az miktarda PAS boyası almış, az sayıda goblet hücresi. |
| 3 | Epitel hücreleri geniş düzensiz ve keratinize, çekirdek- stoplazma oranı 1/6, iyice azalmış goblet hücreleri. |
-
-

Her bir impresyon sitolojisi örneğinde 10 mikroskopik saha incelendi ve inflamatuvar hücrelerin skoruması Tablo 3'de görüldüğü şekilde yapıldı.

Tablo 3. İnflamatuvar hücre skoruması.

-
-
- | | |
|---|---|
| 0 | 10 inceleme sahasında eozinofil, ve mast hücresi izlenmedi normal sayıda PMNL infiltrasyonu. |
| 1 | 10 inceleme sahasında toplam 2'den az eozinofil ve az sayıda mast hücresi, az sayıda PMNL infiltrasyonu |
| 2 | 10 inceleme sahasında 2-4 arası eozinofil ve çok sayıda mast hücresi, orta derecede PMNL infiltrasyonu. |
| 3 | 10 inceleme sahasında 4'de fazla eozinofil ve yoğun mast hücresi, ileri derecede PMNL infiltrasyonu. |
-
-

İSTATİSKSEL DEĞERLENDİRME

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. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı (*), $p < 0.001$ ise istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı kabul edildi (**).

IV. OLGULAR VE BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğine (5 Mayıs 1999 ve 25 Temmuz 1999 tarihleri arasında) başvuran 60 vernal konjonktivitli hastanın 120 gözü tedavi kapsamına alınmıştır. Tedavi gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4: Vernal Konjonktivit tedavi gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları.

	Cinsiyet		Ortalama Yaş±SD	Toplam
	Erkek	Kız		
Lodoksamid Trometamin	11	9	11.35±3.58	20
Sodyum Kromolin	10	10	12.1±3.44	20
Plasebo	11	9	12.35± 3.82	20
Toplam	32	28	11.93±3.70	60

Lodoksamid trometamin kullanan 20 olgunun 11'i erkek 9'u kız, ortalama yaşları 11.35±3.58 idi. Sodyum kromolin kullanan 20 olgunun 10' u erkek 10'u kız, ortalama yaşları 12.1±3.44 idi. Plasebo kullanan 11'i erkek 9'u kız ortalama yaşları 12.35±3.82 idi. Toplam olguların 32'si (% 53.3) erkek, 28'i (% 46.6) kız, toplam ortalama yaşları

ise (5-17 yaş) 11.93 ± 3.70 arasında idi. Her üç grup arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.005$).

Tedavi öncesi grupların semptom skorları karşılaştırıldığında, üç grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Buradan da randomizasyon işleminin hastaları; semptom skorları açısından istatistiksel olarak birbirlerinden farklı olmayan gruplara ayırdığını göstermektedir.

Lodoksamid trometamin kullanan grupta ortalama total semptom skorları 1. haftada istatistiki olarak azalma göstermiştir ($p:0.002$). Ortalama total semptom skorların da 3. ve 6. haftalarda istatistiksel olarak çok anlamlı bir şekilde azalma tespit edilmiştir ($p:0.001$)(Tablo 5).

Sodyum kromolin kullanan grupta ise 1. haftada ortalama total semptom skorlarında istatistiksel olarak bir azalma saptanamamıştır ($p:0.717$). Fakat bu gruptaki ortalama total semptomlardaki istatistiksel azalma 3. haftada ($p:0.0022$) ve 6. haftalarda ($p:0.0001$) olmuştur(Tablo 5).

Plasebo kullanan gruba baktığımızda tedaviden sonra 1. haftada ortalama total semptom skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma ($p:0.1088$). görülmesine rağmen; tedaviden sonra 3. haftada ($p:0.3173$) ve 6.haftada ($p:1.0$) ortalama semptom skorlarında istatistiksel olarak belirgin bir değişiklik izlenmedi(Tablo 5).

Tablo 5. Total semptom skor ortalamalarında tedaviye yanıtlar (Mann-Whitney U).

	Lodoksamid Trometamin $\pm$ SD		Sodyum Kromolin $\pm$ SD		Plasebo	
Tedavi Öncesi	2.55 ± 0.60		2.45 ± 0.68		2.50 ± 0.60	
1.Hafta	1.45 ± 0.51	*P:0.002	2.20 ± 0.61	P:0.0717	2.30 ± 0.65	P:0.1088
3.Hafta	1.25 ± 0.55	**P:0.0001	1.85 ± 0.48	*P:0.0022	2.45 ± 0.68	P:0.3173
6.Hafta	0.40 ± 0.50	**P:0.0001	1.0 ± 0.56	**P:0.001	2.50 ± 0.51	P:1.0

Tedavi öncesi lodoksamid trometamin kullanan grubun ortalama semptom skoru 2.55 ± 0.60 iken, sodyum kromolin kullanan grubun ise 2.45 ± 0.68 idi. İki grubun tedavi öncesi ortalama total semptom skorları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı ($p:0.688$)(Tablo 6).

Fakat lodoksamid trometamin ve sodyum kromolinin tedavi süresince ortalama semptom skorlarına olan etkilerini karşılaştırdığımızda, Lodoksamid trometaminin sodyum kromolinden daha etkin olduğu görüldü.

İki grup arasındaki tedavi etkinliğini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak en anlamlı fark 1. haftada görüldü ($p:0.0003$). Bu etkinlik tedaviden sonraki 3. haftada ($p:0.00136$) ve 6. haftalarda da ($p:0.00184$) sürdü(Tablo 6).

Tablo 6. Lodoksamid trometamin ve Sodyum kromolinin tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması (Wilcoxon).

	Lodoksamid trometamin $\pm$ SD	Sodyum Kromolin $\pm$ SD	P: Değeri
Tedaviden Önce	2.55 ± 0.60	2.45 ± 0.68	P:0.688
1.Hafta	1.45 ± 0.51	2.20 ± 0.61	* P:0.0003
3.Hafta	1.25 ± 0.55	1.85 ± 0.48	*P:0.00136
6.Hafta	0.4 ± 0.50	1.0 ± 0.56	*P:0.00184

Vernal konjonktivitli olguların konjonktiva epitel hücrelerinde büyüme ve poligonalleşme görüldü. Yer yer orta derecede büyümüş epitel hücrelerinde skuamöz metapliziyi destekler tarzda yassılaşma vardı. Büyük epitel hücrelerinin aralarında keratinizasyonu gösteren yoğun keratin flamanları ve keratohyalin granülleri içeren hücreler izlendi. PAS boyası almış goblet hücreleri kadeh şeklinde görüldü. Tüm olgularda yoğun PMNL infiltrasyonun yanında normalde konjonktiva epitelinde bulunmayan eozinofil(% 100) ve mast hücresi (% 100) görülürken, 28 olguda bazofil (% 46.6) hücresine rastlanıldı. Tablo 7'de grupların tedavi öncesi epitel hücre morfolojisi ve inflamatuvar hücre skorlaması görülmektedir.

Tablo 7. Tedavi öncesi grupların ortalama epitel hücre morfolojisi ve inflamatuvar hücre skorlaması.

	Epitel Hücre Morfolojisi Skorlaması$\pm$SD	Inflamatuvar Hücre Skorlaması$\pm$SD
Lodoksamid Trometamin	1.35 $\pm$ 0.67	2.05 $\pm$ 0.68
Sodyum Kromolin	1.25 $\pm$ 0.78	2.1 $\pm$ 0.71
Plasebo	1.4 $\pm$ 0.75	1.9 $\pm$ 0.64

Lodoksamid trometamin kullanan grupta tedaviden sonra 1. haftada (p:0.38) ve 3. haftada (p:0.15) inflamatuvar hücrelerde tedavi öncesi döneme oranla istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalar görüldü. Fakat tedaviden sonra 6. haftada ise inflamatuvar hücrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p:0.042) (Tablo 8).

Epitel hücre morfolojisine baktığımızda; tedavi sonrası 1.hafta, 3. hafta ve 6. haftalarda konjonktiva epitelinde istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilebilecek bir değişiklik izlenmedi (p>0.05) (Tablo 8).

Tablo 8. Lodoksamid trometamin kullanan grupta tedaviye yanıt (Mann-Whitney U).

	Epitel Hücre Morfolojisi Skorlaması $\pm$ SD		İnflamatuvar Hücre Skorlaması $\pm$ SD	
Tedaviden Önce	1.35 $\pm$ 0.67		2.05 $\pm$ 0.68	
1. Hafta	1.40 $\pm$ 0.59	P:0.76	1.95 $\pm$ 0.60	P:0.38
3. Hafta	1.40 $\pm$ 0.68	P:0.57	1.80 $\pm$ 0.61	P:0.15
6. Hafta	1.40 $\pm$ 0.59	P:0.64	1.45 $\pm$ 0.60	*P:0.042

Sodyum kromolin kullanan grupta tedavi süresince 1. hafta ve 3. haftada inflamatuvar hücrelerde değişiklik saptanmazken, 6. haftada lodoksamid trometamin kullanan grupta olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı olan bir azalma görüldü (p:0.046). Yine bu grupta da yapısal hücrelerde tedaviden sonra 1. haftada 3. haftada ve 6. haftadaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (p>0.05) (Tablo 9).

**Tablo 9. Sodyum kromolin kullanan grupta tedaviye yanıt.
(Mann-Whitney U).**

	Epitel Hücre Morfolojisi Skorlaması $\pm$SD		Inflamatuvar Hücre Skorlaması $\pm$SD	
Tedaviden Önce	1.25 $\pm$ 0.78		2.1 $\pm$ 0.71	
1. Hafta	1.30 $\pm$ 0.73	P:0.65	2.0 $\pm$ 0.64	P:0.19
3. Hafta	1.35 $\pm$ 0.74	P:0.43	1.90 $\pm$ 0.64	P0.072
6. Hafta	1.35 $\pm$ 0.74	P:32	1.55 $\pm$ 0.51	*P0.046

Plasebo kullanan grupta tedavi süresinde 1. haftada, 3. haftada ve 6. haftada konjonktival hücre morfolojisinde ve inflamatuvar hücrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.005$). Bu gruptaki hastaların ortalama total semptom skorlarında da tedavi sonrası bir farklılık olmamıştır (Tablo 10).

**Tablo 10. Plasebo kullanan grupta tedaviye yanıt.
(Mann-Whitney U)**

	Epitel Hücre Morfolojisi Skorlaması $\pm$SD		Inflamatuvar Hücre Skorlaması $\pm$SD	
Tedaviden Önce	1.4 $\pm$ 0.75		2.5 $\pm$ 0.60	
1. Hafta	1.35 $\pm$ 0.67	p.0.74	2.4 $\pm$ 0.65	P:0.41
3. Hafta	1.4 $\pm$ 0.75	p.0.47	2.45 $\pm$ 0.68	P:0.77
6. Hafta	1.4 $\pm$ 0.75	p.0.56	2.5 $\pm$ 0.51	p.0.56

İlaç kullanan iki grubun tedavi sonrası epitel hücre morfolojisi skorları ve iltihabi hücre skorları açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek bir farklılık tesbit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 11, Tablo 12).

Tablo 11. Lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin kullanan grupların epitel hücre morfolojisi skorlarının karşılaştırılması (Wilcoxon).

	Lodoksamid Trometamin$\pm$SD	Sodyum Kromolin$\pm$SD	P:değeri
Tedaviden Önce	1.35 $\pm$ 0.67	1.25 $\pm$ 0.78	0.75
1.Hafta	1.40 $\pm$ 0.59	1.30 $\pm$ 0.73	0.53
3.Hafta	1.40 $\pm$ 0.68	1.35 $\pm$ 0.74	0.67
6.Hafta	1.40 $\pm$ 0.59	1.35 $\pm$ 0.74	0.57

Tablo 12. Lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin kullanan grupların inflamatuvar hücre skorlarının karşılaştırılması (Wilcoxon).

	Lodoksamid Trometamin$\pm$SD	Sodyum Kromolin$\pm$SD	P:değeri
Tedaviden Önce	2.05 $\pm$ 0.68	2.10 $\pm$ 0.71	0.44
1.Hafta	1.95 $\pm$ 0.60	2.05 $\pm$ 0.64	0.23
3.Hafta	1.80 $\pm$ 0.61	1.90 $\pm$ 0.64	0.36
6.Hafta	1.45 $\pm$ 0.60	1.55 $\pm$ 0.51	0.49

V. TARTIŞMA

Dünya üzerinde yaygın olarak bulunan vernal konjonktivit, 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 permabilite artarken, geç fazda inflamatuvar hücre migrasyonu oluşur. Oluşan bu immünopatolojik reaksiyon sonucunda gözde kaşıntı sulanma, fotofobi ve yabancı cisim hissi şikayetleri ortaya çıkar.

Sıcak iklimlere nazaran hastalar soğuk iklimlerde daha rahat etmektedirler. Bazı hastalarda soğuk kompres semptomları azaltabilir. Bunun yanında, allerjenin tespit edilebildiği vakalarda, desensitizasyon ve allerjenden uzaklaştırmanın yararlı olduğu gösterilmiştir (2, 9, 17).

Vernal konjonktivitis, radikal tedavisi olmayan kronik inflamatuvar 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.

Çalışma kapsamına alınan , lodoksamid trometamin kullanan 20 olgunun 11'i erkek 9'u kız, ortalama yaşları 11.35 ± 3.58 idi. Sodyum kromolin kullanan 20 olgunun 10' u erkek 10'u kız, ortalama yaşları 12.1 ± 3.44 idi. Plasebo kullanan 20 olgunun 11'i erkek 9'u kız ortalama yaşları 12.35 ± 3.82 idi. Randomize olarak oluşturulan her üç grup arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır(Tablo 4).

Bizim çalışmamızda 6. hafta süreyle lodoksamid trometaminle tedavi edilen vernal konjonktivitli hastalarda, ortalama total semptomlar istatistiki olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Ortalama total semptomlardaki azalma 1. haftadan itibaren ortaya

çıkmasına rağmen 3. ve 6. haftada azalmalar tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak çok daha anlamlı olduğu görüldü (Tablo 5)(Grafik 1).

Lodoksamid trometamin vernal konjonktivit tedavisinde sık olarak kullanılan bir ilaçtır(72). Santos ve arkadaşlarının (73) çok merkezli olarak yaptıkları çalışmalarında lodoksamid trometamin ile plaseboyu karşılaştırmış, 90 gün sonunda Lodoksamid trometamin ile tedavi edilen grupta plaseboya nazaran, total semptomlarda önemli azalmalar tesbit etmişlerdir.

Sodyum kromolin kullanan grupta ortalama total semptom skorlarında tedaviden sonraki 1. haftada azalma olmamasına rağmen 3.ve 6. haftalarda istatistiksel olarak oldukça anlamlı azalmalar saptanmıştır (Tablo 5)(Grafik 1).

Vernal konjonktivit tedavisinde sodyum kromolin etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalar vardır. El Hennawi (74) çalışmasında 58 hasta üzerinde 2 ay süren tedavi sonunda, hastaların % 93'ünde tedaviye yeterli yanıt aldığını bildirmiştir.

Sodyum kromolin esas olarak tedavide profilaktik amaçlı önerilen bir ilaçtır. Van Bijsterveld ve arkadaşları (75) allerjik konjonktivitlerde sodyum kromolin kullanımı ile ilgili çalışmalarında tedaviye yanıtın iki gün içerisinde ortaya çıkmaya başladığını, ancak maksimum cevabın 15 günde oluştuğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da 3. haftadan sonra sodyum kromolinin semptomları baskıladığı görüldü .

Plasebo kullanan grupta tedaviden sonra 1. haftada ortalama semptom skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma görülmüştür(Tablo 5) (Grafik 1). Bu durum hastaların plasebo almasından dolayı psikolojik olarak semptomları daha az hissetmesinden kaynaklanabileceği gibi, plasebonun mekanik olarak allerjen maddeleri oküler yüzeyden uzaklaştırmasından da kaynaklanmış olabilir.

Total semptomları baskılanma açısından lodoksamid trometamin kullanan grupta, sodyum kromolin kullanan gruba göre ilaç etkinliği daha erken ortaya çıkmıştır. Tedaviye yanıtın lodoksamid trometamin kullanan grupta 1. haftadan itibaren başladığı, sodyum kromolin kullanan grupta ise 3. haftadan sonra ortaya çıktığı görüldü (Tablo 6)(Grafik 1).

Lodoksamid trometamin kullanan gruptaki ortalama total semptomlardaki azalma, sodyum kromolin kullanan gruptan daha belirgin olması; lodoksamid trometaminin venal konjonktivitteki semptomlara olan etkinliğinin daha iyi olduğunu gösteren bir çok çalışmayı destekler görünmektedir (24, 73, 76-79).

Caldwel ve arkadaşları (76) 120 hasta üzerinde 28 gün süreyle yaptıkları bir çalışmada her iki ilacında vernal konjonktivitte etkili olduğunu, ancak semptom ve bulguların baskılanmasında lodoksamid trometaminin daha etkin olduğunu belirtmiştir.

Yine Fahy ve arkadaşları (78) randomize olarak yaptıkları çalışmalarında allerjik konjonktivitlerde lodoksamid trometaminin tedavi etkinliğinin sodyum kromoline göre daha iyi olduğunu vurgulamışlardır.

Güler ve arkadaşları (79) tavşanlarda oluşturdukları pasif allerjik konjonktivitte lodoksamid trometamin ve sodyum kromolini karşılaştırmış, permabilite artışını önlemede lodoksamid trometaminin sodyum kromoline göre % 55 daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Denis ve arkadaşlarının (80) 1998 yılında, Lodoksamid trometamin ve farklı bir antiallerjik ajan olan N-Acetyl-Aspartyl Glutamic Acid (NAAGA) ile karşılaştırılmalı yaptıkları çalışmalarında; allerjik konjonktivitlerde lodoksamid trometaminin, NAAGA'te göre semptomları daha erken ve etkili giderdiğini belirtmişlerdir.

Labaratuar çalışmamızda vernal konjonktivit tedavisinde kullanılan lodksamid trometamin ile sodyum kromolinin terapötik etkinlikleri impresyon sitolojisi aracılığı ile karşılaştırıldı.

İmpresyon sitolojisi pratik, tekrarlanabilir ve invazif olmamasından dolayı, vernal konjonktivitli olgularda, konjonktiva epitelinin sitolojik değerlendirilmesinde tercih edinilebilecek bir yöntemdir (6, 7, 59). Tecrübelerimize göre bazı hastalarda göz sulanmasının fazla olması nedeniyle millipor sellüloz asetat filtre kağıdı konjonktivaya iyice yapışmamakta, dolayısıyla bası ile elde edilen materyel yetersiz kalmaktadır. Vernal konjonktivit çocukları etkileyen bir hastalık olduğu için konjonktival bası örneğini almadan önce hastaya ve yanındaki ebevbeyine yapılan işlem anlatılarak hastanın rahatlatılması gerekir.

Bası sitolojisinde topikal lokal anestezi kullanımı bir çok araştırmacı tarafından gereksiz olduğu söylene de, ışık mikroskopisi ile yapılan incelemelerde, lokal anesteziğin hücrelerin sayı ve görünümelerinde herhangi bir değışikliğe neden olmadığı ve sonuçları etkilemediği konusunda görüş birliğine varılmıştır (58, 81).

Konjonktivanın sitolojik basısı için kullanılan temel materyal millipore sellüloz asetat filtre kağıdıdır. Bu güne kadar por büyüklüğü (pore size) değışik boyutlarda olan sellüloz asetat filtre kağıtları kullanılmıştır. Martinez ve arkadaşları (6)1995 yılında yaptıkları bir çalışmada; konjonktival impresyon sitolojisine bir standardizasyon getirmek istemiş ve bu işlem için en uygun por büyüklüğünün 0.22 mikron (maksimum hücre alınımı için) olduğunu bildirmişlerdir. Martinezin maksimum konjonktiva epiteli materyeli alımı için önerdiği por büyüklüğü (0.22 mikron) ile bizim çalışmamızda kullandığımız millipore sellüloz asetat filtre (Maidstone, England) kağıtlarının por büyüklüğü aynı idi.

Allerjik konjonktivitte, sitoloji ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda eozinofillerin tipik fragmentasyonun ayırıcı tanıda önemli olduğu vurgulanmıştır (71, 82). Vernal konjonktivitte epitel tabakasının yanında lamina propriada da önemli değışiklikler görülür. İrkeç ve Atakan (83) vernal konjonktivittli hastaların üst tarsal konjonktivasında lokal anestezi sağladıktan sonra, steril şartlar altında 1.5x1.5 mm boyutlarında papiller oluşumları da kapsayacak şekilde biopsi yöntemiyle aldıkları örnekleri kantitatif olarak incelemişler; ve çalışmalarının sonunda vernal konjonktivitte lamina propriada nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücresi, lenfositler ve plazma hücrelerinin arttığını göstermişlerdir.

Sapci ve arkadaşları (84) allerjik rinokonjonktivitlerde impresyon sitolojisinin tanı amaçlı kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Bu amaçla 27 hastanın üst tarsal konjonktivasında ve nazal mukozasında (0. 22 µm por büyüklüğü olan 5 x 5 mm sellüloz asetat kağıtları kullanılmış) alınan örnekler Hematoksillen eosin ve periodik asit shift ile boyandıktan sonra ışık mikroskopisinde incelenmiştir. Tüm hastaların % 92.6'ında konjonktival eozinofili, % 85.2'sinde nazal mukozada eozinofili tespit etmişlerdir. Ayrıca hem konjonktival hem de nazal mukozada inflamatuvar hücre hakimiyeti olduğunu bildirmişlerdir.

Biyopsi çalışmalarında lamina propriada nötrofil, eozinofil, mast hücresi ve bazofillerin arttığı ayrıca normalde konjonktiva epitelinde hiç bulunmayan mast hücresi, eozinofil, ve bazofillerin görüldüğü belirtilmiştir. Allansmith (85) normal olgularda üst tarsal konjonktivadan biyopsi yöntemi ile elde ettiği örneklerde, epitelde nörofil ve lenfosit görürken, eozinofil, bazofil, mast ve plazma hücrelerinin hiç bulunmadığını bildirmiştir, vernal konjonktivitli 10 olguluk bir serisinde ise epitelde yoğun nötrofil infiltrasyonun yanında; mast hücresi % 100, eozinofil % 100, bazofil % 60 olarak saptamıştır.

Bizim çalışmamızda da Allansmith'in konjonktiva biyopsi yöntemi ile elde ettiği bulgularla benzerlik gösteren sonuçlar elde edildi. Epitelde kronik inflamasyonun belirtisi olan lenfosit ve nötrofil infiltrasyonları vardı (Tablo 7) (Resim 1). Tüm olguların tedavi öncesi alınan bası sitolojisi örneklerinde eozinofil (% 100), mast hücresi (% 100) görülürken, 28 olguda (% 46.6) bazofil hücresine rastlandı.

Lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin kullanan iki grupta inflamatuvar hücrelerde tedaviden sonra 1. hafta ve 3. haftalarda değişiklik görülmezken, tedaviden sonra 6. haftada, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar izlendi (Tablo 8, Tablo 9) (Resim 2-5).

Plaseboda ise tedaviden sonra 1. hafta 3. hafta ve 6. haftalar da inflamatuvar hücrelerde herhangi bir değişiklik görülmedi (Tablo 10) (Grafik 3) (Resim 6-7).

Lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin kullanan gruplarda iltihabi hücre skorlamasında 6. haftada istatistiki yönden anlamlı ($p<0.05$) bir azalma saptandı. Fakat iki ilaç etkinlik açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark impresyon sitolojisinde gösterilemedi ($p:0.49$)(Tablo 12).

Lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin mast hücresinde bulunan granüllerin serbestleşmesine engel olur. Membran stabilizasyonundan dolayı vasküler permabiliteyi arttıran histamin ve diğer mediyatörler ortama salınamaz ve buna bağlı olarak duyarlılığı artmış dokudaki kemotaksis yapabilecek ajanların azalmasından dolayı inflamatuvar hücreler bu bölgeden uzaklaşır.

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(86). Bu ilaçlar kemotaktik polipeptitlerin nötrofil ,eozinofil, monosit üzerindeki aktive edici etkilerini inhibe ederler. Deneysel çalışmalarda mast hücre stabilizatörlerinin allerjik inflamasyonda rolü olan taşıkinin reseptörlerini de bloke ettiği gösterilmiştir(47). Mast hücre stabilizatörlerinin düşük dozlarda uzun süreli kullanımları durumunda hastaların oküler semptomları minimal düzeyde kalır.

Mast hücreleri oküler allerjik cevabın başlatılması ve sürdürülmesinde son derece önemli etkinliği olan hücrelerdir. Son yıllarda flow cytometric analiz yöntemiyle, vernal konjonktivit ve atopik keratokonjonktivitteki rolleri anlaşılmaya çalışılmış. James ve arkadaşları (87) bu yöntemle yaptıkları çalışmalarında atopik oküler hastalıklarda mast hücre cevabının düzenlenmesinde Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF_{α}), İnterlökin Dört (IL-4) ve İntersellüler Adezyon Molokülü-Bir (IAM-1) gibi maddelerin etkili olabileceği belirtilmiştir. Böylece mast hücre stabilizasyonunda etkili olabilecek daha potent ajanların geliştirilebileceği vurgulanmıştır (88).

Tedavi öncesi alınan impresyon sitolojisi örneklerinde epitelyal hücre morfolojisinde değişiklikler izlendi. Epitel hücrelerinde büyüme ve şekil bozukluğunun yanısıra kronik irritasyondan dolayı bazı epitel hücrelerinde skuamöz metaplaziye düşündüren nukleus-stoplazma oranında azalma ve keratinizasyon varlığı tespit edildi.

Konjonktiva epiteli hücrelerindeki morfolojik yapı bozuklukları keratokonjonktivitis sikkalı hastalarda ve kontakt lens kullananlarda görülebilir. Bu hastaların konjonktival bası sitolojilerinde; çekirdeklerinde yılanvari değişiklikler ve skuamöz metaplaziye doğru gidiş gözlenir (89).

Candan ve arkadaşları (90) 38 vernal konjonktivitli gözde impresyon sitolojisi ile yaptığı çalışmasında epitel hücrelerinde belirgin litik değişimler, hücre stoplazmalarında genişleme, nukleusta küçülme ve anizositoz saptamıştır. Ayrıca alınan bası sitolojisi örneklerinde yoğun inflamatuvar hücre varlığında dikkat çekmiştir.

1996 yılında Aragona ve arkadaşları (91) bası sitolojisi ile vernal konjonktivitli hastaların konjonktiva epitelinin morfolojik analizini incelemiş ve kromatinde kabalaşma, hücreler arası birebir bağlantılarda dejeneratif değişiklikler ve keratinizasyonda artış olduğunu bildirmiştir ve konjonktiva epitelinde meydana gelen bu yapısal değişikliğin, vernal konjonktivit kronik inflamatuvar bir hastalık olmasından dolayı ileri geldiğini vurgulamıştır.

Bizim de çalışma kapsamına aldığımız hastaların hepsinde en az iki yıllık vernal konjonktivit öyküsünün bulunması konjonktiva epitelinde dejeneratif değişiklikler oluşması için yeterli zaman sağlamıştır. Çalışmamızdaki tedavi öncesi üç grubun epitel hücre morfolojisine baktığımızda (Tablo 7), nükleus-stoplazma oranında azalma, lokalize keratin flamanları, epitel hücrelerinde büyüme ve şekil bozukluğunun yanında yoğun inflamatuvar hücre hakimiyeti mevcuttu. Bu sonuçlar Aragon ve Candan'ın sonuçlarıyla paralellik gösteriyordu.

Her üç grubun tedavi sonrası 1. hafta, 3. hafta ve 6. haftalardaki bası sitolojisi epitel hücre morfolojisi skorları, tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek değişiklikler saptanmamıştır (Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10) (Grafik 2) (Resim:2-7).

Ayrıca lodosamid trometamin ve sodyum kromolin kullanan gruplar epitel hücre morfolojisi açısından birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo-11).

Tedavi süresince hücre nükleus/stoplazma oranı, keratinizasyon, hücre yapısında bir değişikliğin olmaması dokuların kronik allerjik reaksiyondan dolayı yapısal değişikliğe uğramış olmasından kaynaklanmaktadır.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda allerjik konjonktivitlerde immünolojik markırların hem göz yaşı hem de serumda arttığı gösterilmiştir. Leonardi ve arkadaşlarının (92) allerjik konjonktivitler üzerinde yaptıkları çalışmalarında; nötrofil myeloperoksidaz, eozinofilik katyonik protein ve interlekin-2 reseptörlerinin değerleri serumda ve gözyaşında kontrol grubuna oranla fazla bulunmuştur. Yine aynı çalışmada bu markırların serum ve göz yaşındaki artışı vernal konjonktivitte diğer allerjik konjonktivitlere (atopik keratokonjonktivit, mevsimsel allerjik konjonktivit) nazaran daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Vernal konjonktivitis allerjik zeminde gelişen kronik bir hastalık olduğu için, uzun süreli tedavilerinde kullanılacak ilaçların dikkatli kullanılması gerekir. Steroid gurubu ilaçların yan etkilerinin fazlalığından dolayı 2 haftadan fazla uygulanması tehlikeli olabilir. Topikal antihistaminikler ve vazokonstrüktör ajanların da kullanımında korneada fungal keratit gibi bazı ciddi yan etkilere yol açtığı bildirilmiştir (93). Mast hücre stabilizatörleri ise uzun süreli tedavilerde diğer ilaçlara göre daha güvenli kullanılabilecek ilaçlardır.

İmpresyon sitolojisi oküler yüzeyin incelenmesinde, tekrarlanabilir ve güvenilir olması nedeni ile tercih edilmesi gereken pratik bir sitolojik yöntemdir. Bu gün konjonktivitlerin ayırıcı tanısında, A vitamini eksikliğinde, kuru göz sendromuda Down sendromlularda, keratokonjonktivitis sikkalı olgularda ve kontakt lens kullananlarda, konjonktiva epitelinde meydana gelen değişiklikler impresyon sitolojisi yöntemi ile incelenip sonuçları değerlendirilebilmektedir (65-69, 94).

Sonuç olarak; mast hücre stabilizatörü olarak vernal konjonktivit tedavisinde kullanılan İodoksamid trometamin sodyum kromoline göre oküler semptomları iyileştirmede daha etkili olduğunu söyleyebiliriz. Fakat bu etkinlik konjonktiva impresyon sitolojisinde anlamlı bir şekilde gösterilememiştir.

VI. SONUÇLAR

Literatür bilgilerimize göre vernal konjonktivit tedavisinde kullanılan Iodoksamid trometamin ve sodyum kromolinin tedavi etkinliklerinin bası sitolojisi düzeyinde değerlendirilmesi yurdumuzda ve yurtdışında yapılmış ilk çalışmadır.

Konjonktivanın yüzeyel tabakaları sitolojik düzeyde; pratik, ucuz, ağrısız, güvenilir, noninvazif ve kolayca tekrarlanabilir özelliklere sahip konjonktivanın sitolojik basısı yöntemi sayesinde kolayca incelenebilmektedir. Vernal konjonktivitte konjonktivanın yüzeyel hücre gruplarında morfolojik değişiklikler ve inflamatuvar hücre hakimiyeti izlenir.

Vernal konjonktivit bahar ve yaz aylarında görülen genellikle 5-15 yaş arası grupları tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavisinin radikal olmamasından dolayı hasta ve yakınlarında büyük bir huzursuzluk ortaya çıkar

Mast hücre stabilizatörleri olan Iodoksamid trometamin, yine mast hücre stabilizatörü olan sodyum kromoline göre vernal konjonktivitte semptomları kontrol altına almada daha etkili bulunmuştur. Ancak bu etkinlik impresyon sitolojisinde anlamlı bir şekilde gösterilememiştir.

Vernal konjonktivit tedavisinde kullanılan lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin, sitolojik düzeyde inflamatuvar hücrelerde azalmaya sebep olurlar. Fakat bozulmuş epitel morfolojisi üzerinde bir değişikliğe neden olmazlar.

Vernal konjonktivit tedavisinde kullanılan mast hücre stabilizatörleri inflamatuvar hücreleri baskıladığı için, kronik seyirli olan bu hastalığın tedavisinde uzun süreli kullanımları, başarı şansını artıracaktır.

VII. ÖZET

Bu çalışmayı; vernal konjonktivit tedavisinde kullanılan lodoksamid trometamin ve sodyum kromolinin oküler semptomatolojiye etkilerini ve konjonktival hücre gruplarındaki değişiklikleri impresyon stolojisi ile değerlendirmek amacı ile planlandık.

Çalışma kapsamına, vernal konjonktivit 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. Olguların oküler semptomları; kaşıntı, sulanma, fotofobi ve yabancı cisim hissi olarak skorlandı.

Sellüloz asetat kağıtları ile alınan bası stolojisi örnekleri özel bir solüsyonda fiks edildikten sonra PAS ve hematoksillen ile boyandı. Her gruptan alınan sitolojik örnekler tedaviden önce, 1.hafta, 3.hafta ve 6.haftalarda epitel morfolojisi ve inflamatuvar hücreler açısından değerlendirdi.

Tüm olguların tedavi öncesi impresyon sitolojisinde yoğun nötrofil hakimiyeti, eozinofil(%100) ve mast hücreleri(%100) görülürken 28 olguda (% 46.6) bazofil hücrelerine rastlandı. Ayrıca epitel hücrelerinde hücre stoplazma-nukleus oranında artma, keratinizasyon, epitel hücrelerinde büyüme ve şekil bozukluğu izlendi.

Lodoksamid trometamin ve sodyum kromolin kullanan grupların tedavi sonrası konjonktiva epitel morfolojisini incelediğimizde, stoplazma-nukleus oranında ve keratinizasyonda farklılığa rastlanmazken inflamatuvar hücrelerde azalma görüldü. İki grup inflamatuvar hücrelerin azalması açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Olgular total semptom skorlarına göre incelendiğinde, lodoksamid trometamin kullanan olgularda sodyum kromolin ve plasebo kullanan gruplara göre istatistiki yönden anlamlı etkin klinik iyileşmeler saptandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak; oküler semptomları iyileştirme yönünden lodoksamid trometaminin sodyum kromoline göre daha etkili olduğunu söyleyebiliriz, ancak bu etkinlik bası sitolojisinde anlamlı bir şekilde gösterilememiştir.

VIII. SUMMARY

We design the study to evaluate the effects of lodoxamide tromethamine and sodium cromolin on ocular symptomatology and to investigate the changes of conjunctival cell groups with impression cytology.

Sixty patients (120 eyes) with vernal conjunctivitis were included in this study. The patients were divided in three groups as lodoxamide tromethamine group, sodium cromolin group, and placebo group, each group received one drop four times in a day for both eyes. Ocular signs and symptoms were scored as itching, tearing, photophobia, and foreign body sensation. Impression cytology specimens which were taken with cellulose acetate filter papers were stained with PAS, and hematoxyline-eosin after fixating in special solution.

We evaluated epithelial morphology and inflammatory cell groups in the impression specimens of patients as pretreatment, 1. week, 3. week and 6. week. While all specimens (100%) showed intensive neutrophile profile, eosinophilia, and mast cells, twenty eight patients (46.6%) basophil cells. Furthermore, we observed an increase in the ratio of cytoplasm/nucleus beside keratinisation, elongation and dismorphology of the epithelial cells. The conjunctival epithelial morphology of the patients receiving the lodoxamide tromethamine and sodium cromolin the ratio cytoplasm/nucleus was stable while inflammatory cells decrease. The difference was not statistically significant comparing both ($p>0.05$). Results were analysed according to the total symptom scores, eyes treated with lodoxamide tromethamine had significant lower ocular scores than sodium cromolin and placebo groups.

In conclusion, although the impression cytology was failed to show structurally that lodoxamide tromethamine was more efficacious for healing of ocular symptoms than sodium cromolin.

IX. KAYNAKLAR

1. Medhat M, El Hennawi. Vernal Keratoconjunctivitis. In: Fraunfelder FT, Roy FH (eds). Current Ocular Therapy (2nd ed). London, WB Saunders Company, 1995: 476-477.
2. McGill JJ, Holgate ST, Church MK, Anderson DF, Bacon A. Allergic Eye Disease Mechanisms. Br J Ophthalmol 1998; 82:1203-1214
3. Bartlett JD. Management of Allergic Conjunctivitis. Ophthalmology 1997; 104:345-346
4. Leonardi A, Borghesan F, Avarello A. Effect of Lodoxamide and Disodium Cromoglycate on Tear Eosinophil Cationic Protein in Vernal Keratoconjunctivitis. Br J Ophthalmology 1997; 81: 23-26
5. Ralph C. Eagle. Specimen Handling in The Ophthalmic Pathology Laboratory. In: Grossniklaus HE, Margo CE (eds). Advances in Ophthalmic Pathology Ophthalmology Clinics of North America. Philadelphia, WB Saunders Company, 1995:11-12.
6. Martinez AJ, Mills MB, Jaceldo KB. Standardization of Conjunctival Impression Cytology. Cornea 1995;14: 515-522
7. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose Acetate Impressions of The Ocular Surface Dry Eye States. Arch Ophthalmol 1983; 101:1869-1872
8. Bengisu, Ü: Konjonktiva. Göz hastalıkları. Ankara, Palme Yayıncılık. 1998: 47-49.
9. Newel FW. Anatomy and Embryology Ophthalmology Principles and Concepts (2nd ed). Toronto, Mosby Company, 1986: 3-76.
10. Kanski JJ. Disorder of the Conjunctiva. In Clinical Ophthalmology (2nd ed). Oxford, Butterworth-Heinemann, 1997:72-97.
11. Miller SJ. Anatomy and Physiology In Parsons' Diseases of The Eye. Edinburg, Churchill Livingstone, 1984 :1-14.

12. Vaughan D. Conjunctiva. In Vaughan D, Asbury T, Tabbara KF (eds). General Ophthalmology. Lebanon, Appleton and Lange, 1993 :74-78.
13. Fırat T. Göz Hastalıkları. Ankara, Saypa Ofset, 1990:1. Cilt :28-29.
14. Abelson MB, Chambers WA, Smith LA. Conjunctival Allergen Challenge. A Clinical Approach to Studying Allergic Conjunctivitis. Arch Ophthalmol 1990; 108:84-88
15. Buckley RJ. Vernal Keratoconjunctivitis .Int Ophthalmol Clin 1988; 28:303-308
16. Allansmith MR. The Eye and Immunology. St Louis, Mosby, 1982:99-115.
17. Arffa RC. In Grayson's Diseases of The Cornea (3rd). Philadelphia, Mosby Year Book, 1991:439-499.
18. Dart JK. The Epidemiology of Vernal Keratoconjunctivitis. Proceedings of The Second Fisons International Ophthalmology Workshop. England, Bolling Cheshire, 1989; 26-37
19. Duke S, Elder S, Leihg AG. Disease of The Outer Eye. In System of Ophthalmology. St Louis, CV Mosby, 1965:67-75.
20. Khan ND, Kundi N, Saeed N, Gulab A, Nazeer AF. Incidence of Keratoconus in Spring Catarrh. Br J Ophthalmol 1988; 72: 41
21. Wilson FM. External Disease and Cornea. In Basic and Clinical Science Course, section 7. American Academy of Ophthalmology. 1991: 23-25.
22. Daniel MA, Frederick AJ. Principles and Practice of Ophthalmology (2nd ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 1994;190-199.
23. Allansmith MR, Ross RN. Ocular Allergy . Clin Allergy 1988; 18:1-13
24. Leonardi A . Role of Histamine in Allergic Conjunctivitis. Acta Ophtalmol Scand 2000; 78:18-21
25. Shuler JD, Levenson J, Mondino Bj. Inferior Corneal Ulcers Associated With Palpebral Vernal Conjunctivitis. Am J Ophthalmol 1988;106-108
26. Tuft SJ, Dart JKG, Kemeny M. Limbal Vernal Keratoconjunctivitis Clinica Characteristics and IgE Expression Compared With Palpebral Vernal. Eye 1989; 3:420-422

27. Buckley RJ. Vernal Keratopathy and Its Management. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1981;101:234-238
28. Ehler WH, Donshik PL. Allergic Ocular Disorder Spectrum of Disease. *CLAO J* 1992; 15:117-124
29. Smoli G, O'Connor GR. *Ocular Immunology* (2nd ed). Boston, Little Brown Company, 1986:157-171.
30. Allansmith MR. Vernal conjunctivitis. In: Duane TD (Ed). *Clinical Ophthalmology*. Philadelphia, JB Lippincott Co, Chapter 9, 1988:1-8.
31. Proud D, Sweet J, Stein P, Russel A, Sobotka AK, Friedlaender MH et al. Inflammatory Mediator Release on Conjunctival Provocation of Allergic Subjects with Allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:896-905
32. Church MK, Caulfield JP. Mast Cell and Basophil Functions. In: Church MK, Holgate ST (eds). *Allergy*. London, Gower Medical Publishing, Chapter 5, 1993:1-12.
33. Leonardi A, Radice M, Fregona IA. Histamine Effects on Conjunctival Fibroblasts From Patients with Vernal Conjunctivitis. *Exp Eye Res* 1999; 68: 739-746
34. Abelson MB. Histamine In Human Tears. *Am J Ophthalmol* 1977; 85 : 417
35. Barney N, Stahl J, Ellen B. Cytokines, Eosinophils, Lymphocytes and ICAM. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78:7-9
36. Trocme SD, Kephart GM, Allansmith MR. Conjunctival Deposition of Eosinophil Granule Major Basic Protein in Vernal keratoconjunctivitis and Contact Lens Associated Giant Papillary Conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1989;108:57-63
37. Udell IJ, Gleich GJ, Allansmith MR, Ackerman SJ, Abelson MB. Eosinophil Granule Major Basic Protein and Charcot-Leyden Crystal Protein in Human Tears. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 824-828.
38. Braquet P, Toqui L, Shen TY, Vargaftig BB. Perspectives in Platelet Activating Factor Research. *Pharmacol* 1987; 39: 97-145
39. George MA, Smith LE, Berdy GJ, Abelson MB. Platelet Activating Factor Induced Inflammation Following Topical Ocular Challenge (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31 (suppl):63

40. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of Allergic Origin Immunologic Mechanisms and Current Approaches to Therapy. *Surv Ophthalmol* 1993; 38:115-132
41. Metz DP, Bacon AS, Holgate ST, Lightman S. Phenotypic Characterisation of T-cell Infiltrating The Conjunctiva in Chronic Allergic Eye Disease . *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:686-696
42. Doğru M, Katakami C, Nakagawa N, Tetsumoto K, Yamamoto M. Impression Cytology in Atopic Dermatitis. *American Academy of Ophthalmology* 1998;105:1478-1483
43. Bekir NA, Güngör K, Karaaslan C, Bülbül M. Trahomlu olguların karşılaştırmalı Mac Callan ve WHO Sınıflandırmasına Göre Dağılım ve Komplikasyonları. *T Klin Oftalmoloji* 1994; 3:1-4
44. Bekir NA, Karaaslan C. Trahomda Son Gelişmeler. *Türk.Oftalmoloji. Gazetesi* 1991; 21:252-256
45. Aragone P, Ferreri G, Micali A, Puzzolo D. Morphological Changes of The Conjunctival Epithelium in Contact Lens Wearers Evaluated by Impression Cytology. *Eye* 1998; 12:461-466
46. Dart JKG, Buckley RJ, Monnickendan M. Perennial Allergic Conjunctivitis. Definition, Clinical Characteristics and Prevalence. *Trans Ophthalmic Soc UK* 1986 ;105:513-520
47. Kayaalp OS. Mast Hücre stabilizatörleri. Bronkodilatörler Ve Diğer Antiastmatik İlaçlar (8.baskı). Ankara, Hacettepe -Taş. Kitapçılık Ltd Şt. Birinci Cilt Beşinci Bölüm. 1998:718-720.
48. Bonini S, Schiavone M, Bonini Sergio, Magrini L, Lischetti P, Lambiase A et al. Efficacy of Lodoxamide Eye Drops on Mast Cells and Eosinophils After Allergen Challenge in Allergic Conjunctivitis. *Ophthalmology* 1997;104:849-53
49. Rodrigues RD . Recent Advances in the Therapy of Ocular Allergy. *Corneal and External Disease. Ophthalmology Clinics of North America, Philadelphia, W.B. Saunders Co* 1190; 3: 563-574.
50. Leibowitz H M, Kuperfman A. Antiinflammatory Medications. *Int Ophthalmol Clin* 1980; 20:117-134

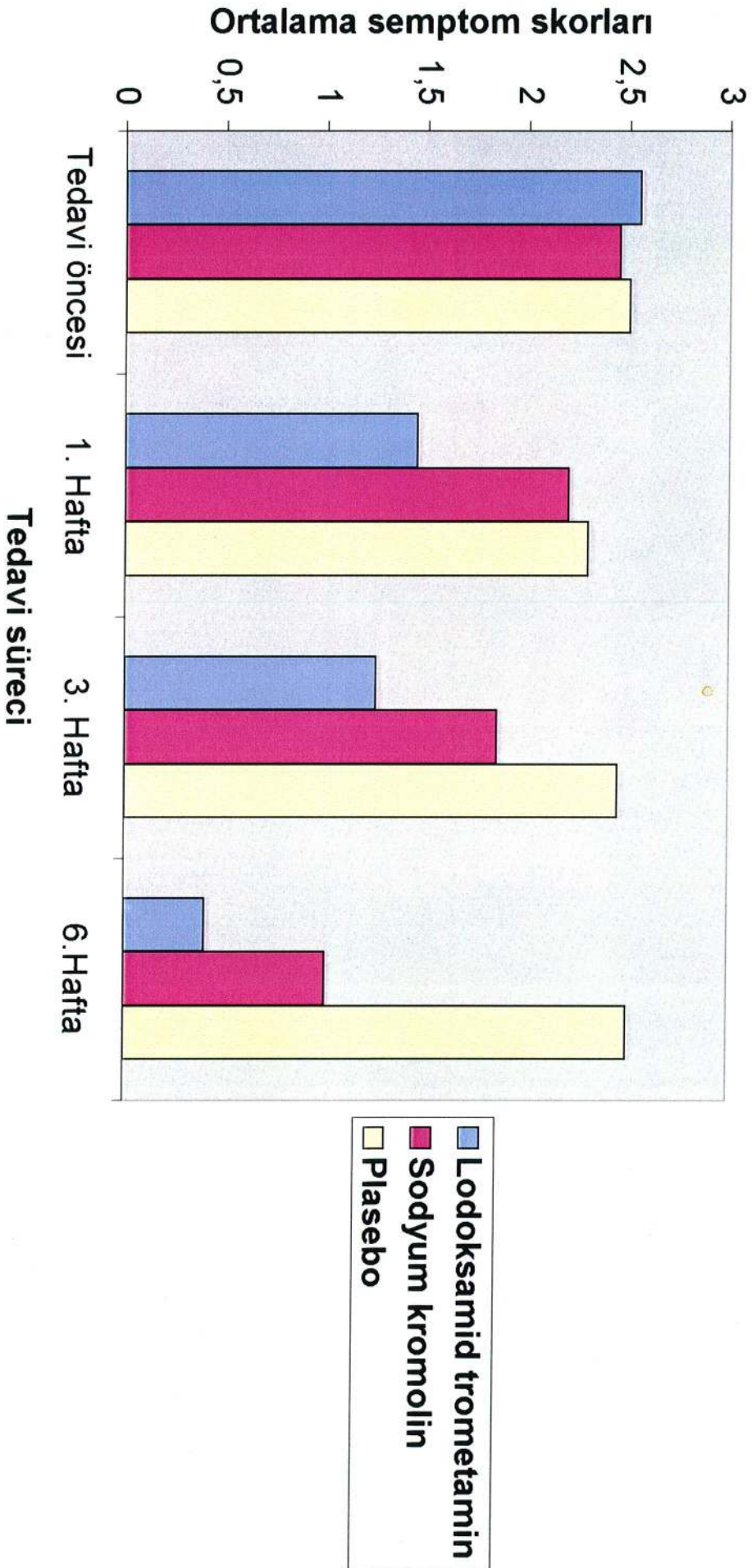
51. John MY, Lori K, Najam A. Inhibition of Histamine -induced Human Conjunctival Epithelial Cell Responses by Ocular Allergy Drugs. Arch Ophthalmol 1999;117:643-647
52. Abelson MB, Butrus SI, Kliman GH. Topical Arachidonic Acid a Model Screening Anti-inflammatory Agents J Ocul Pharmacol 1987; 3:63-75
53. Rooks WH. Pharmacologic Activity of Ketorolac Tramethamine. Pharmacotherapy 1990;10:308-311
54. Abu El Asrar AM, Tabbara KF, Geboes K. An Immunohistochemical Study of Topical Cyclosporine in Vernal Keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 1996;121:156-161
55. Holsclaw DS, Whitcher JP, Wong G. Supratarsal Injection of Corticosteroid in the Treatment of Refractory Vernal Keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 1996; 121:243-249
56. Sanderson TL, Pustai W, Shelley L, Gelender H, Alan BP. Cytologic Evaluation of Ocular Lesions. Acta Cytologica 1980; 24:391-400
57. Bülbul M, Bekir NA, Kuyucu N. İnaktif Skatrizan Trahomlu Olgularda Değişik Sitolojik Yöntemlerle Farklı Konjonktiva Hücre Gruplarının Değerlendirilmesi. MN Oftalmoloji 1998; 5:161-165
58. Thatcher RW, Darougar S, Jones BR. Conjunctival Impression Cytology. Arch Ophthalmol 1977; 95: 678-681
59. Nelson JD. Impression Cytology. Cornea 1988; 7:71-81
60. Akinyika O, Akanni OA, Ajaiyeoba I, Falade AG, Osinusu K, Akang EE. Conjunctival Impression Cytology with Transfer in The Assessment of Vitamin A status in Nigerian Children. Acta Cytologica 1999; 43(3): 416-421.
61. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A Simple Conjunctival Biopsy. Am J Ophthalmol 1977; 6:798-800
62. Nelson JD. Ocular Surface Impressions Using Cellulose Acetate Filter Material, Ocular Pemphigoid. Survey Ophthalmol 1982; 27: 67-69
63. Adams GGW, Dilly PN, Kirkness CM. Monitoring Ocular Disease by Impression Cytology. Eye 1988; 2:506-516
64. Tseng SCG. Staging of Conjunctival Squamous Metaplasia by Impression Cytology. Ophthalmolgy 1985; 92: 728-733

65. Baudouin C, Haouat N, Brignole F, Bayle J, Gastaud P. Immunopathological Findings in Conjunctival Cells Using Immunofluorescence Staining of Impression Cytology. *Specimens Cytology* 1992; 76:545-549
66. Topbaş S, Yıldırım N, Kutluay S, Paşaoğlu Ö, Yurdakul S. Kuru Göz Olgularının Gözyaşı Fonksiyon Testleri ve İmpresyon Sitolojisi Yöntemi İle Değerlendirilmesi. T.O.D. XXII. Ulusal Kongre Bülteni. Konya. Ülkü Basımevi cilt II 1988:606-610
67. Thiel MA, Bossart W, Bernaur W. Improved Impression Cytology Techniques For The Immunopathological Diagnosis of Superficial Viral Infections. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:984-988
68. Polizzi A, Schenone M, Sacca SC, Burlando S, Freedman D, Marinari G, et al. Role of Impression Cytology During Hypovitaminosis A. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:303-305
69. Divani SN, Margari C, Zikos GA, Zikos A, Papavassiliou B. Diagnostic Impression Cytology. A Simple Technique For Diagnosis of External Eye Disease Cytopathology 1997; 8: 373-80
70. Yağmur M, Ersöz C, Ersöz R. Akut Konjonktivit Etiyolojisinin Belirlenmesinde İmpresyon Sitolojisi İle İmmunositokimyasal Yöntemlerin Kombinasyonunun Tanısal Değeri. İstanbul, XXV Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni Cilt II 1991:381-384.
71. Allansmith MR, Greiner JV, Baird RS. Number of Inflammatory Cells in The Normal Conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1978; 86(2): 250-259
72. Cerqueti PM, Ricca V, Tosca MA. Lodoxamide Treatment of Allergic Conjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:185-189
73. 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
74. El-Hennawi M. Clinical Trial With %2 Sodium Cromoglycate (Opticrom) in Vernal Keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1980; 64:483-486
75. Van Bijsterveld OP, Van de Reijt ML. Treatment of Seasonal Atopic Conjunctivitis. *Acta Therapeutica* 1981; 235-241
76. Caldwell DR, Verin P, Young RH, Meyer SM, Drake MM. Efficacy and Safety of Lodoxamide %0.1 vs Cromolin Sodium in Patients With Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:632-637
77. Erkan D, Arıtürk N, Öge İ. Sodyum Kromolin (%2) ve Lodoksamid Trometaminin (%0.1) Vernal Keratokonjonktivit Belirti Ve Bulguları Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Sendrom-Oftalmoloji Eki* 1995; 1:3-5

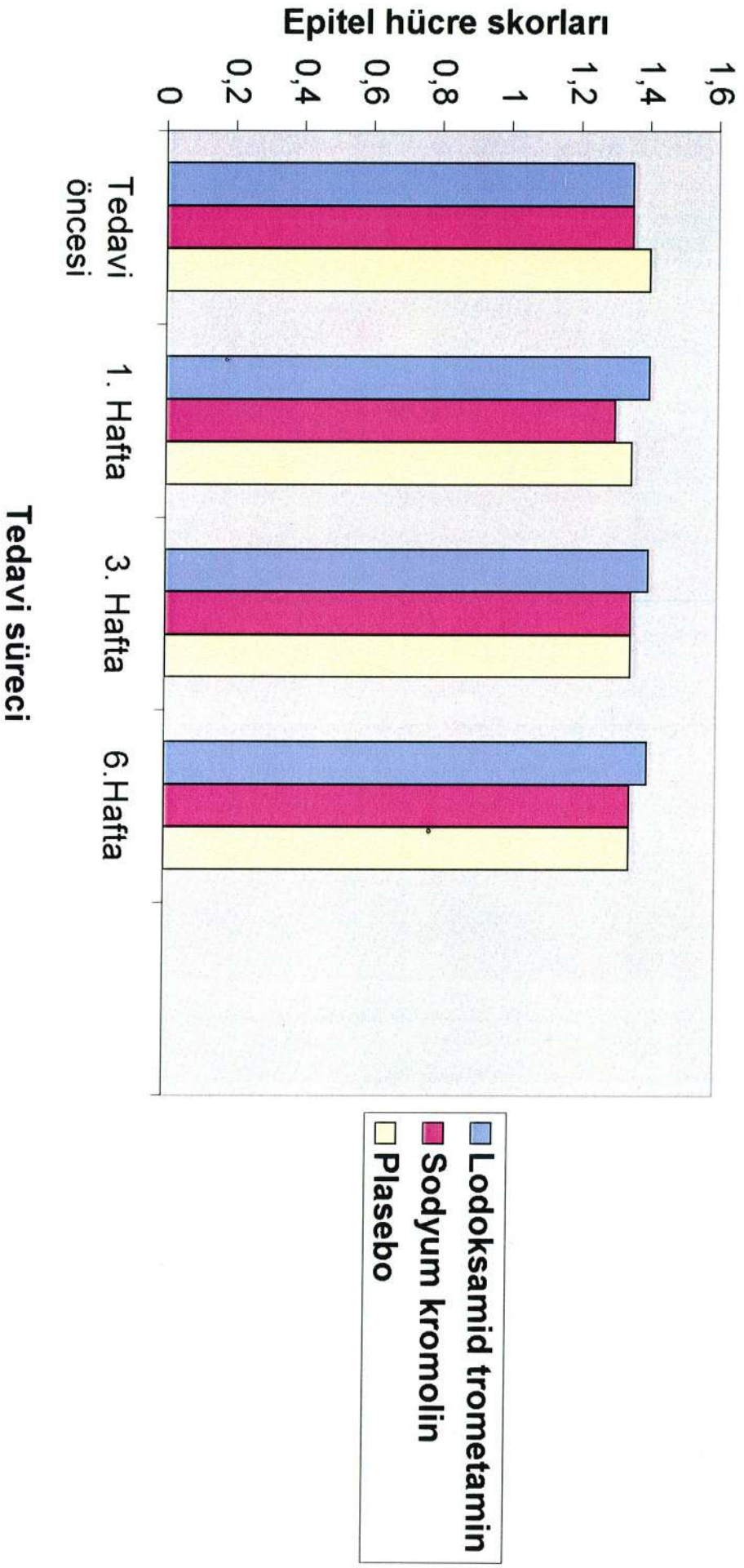
78. Fahy GT, Easty D, Collum LM. Randomized Double-Masked Trial of Lodoxamide and Sodium Cromoglicate in Allergic Eye Disease. *Eur J Ophthalmol* 1992; 2:144-149
79. Güler M, Ceviz A, İlker SS, Sobacı G, Yıldırım E. Topikal Uygulanan Lodoksamidin Tavşanlarda Oluşturulan Pasif Allerjik Konjonktivitteki Etkinliğinin Sodyum kromolin ve Deksaletazon Sodyum Fosfat ile Karşılaştırılması. *Antalya Türk Oftalmoloji Derneği XIX. Ulusal Kongre Bülteni*. 1995: 334-340
80. Denis D, Bloch E, Verin P, Sebastiani A, Tazarettes M, Helleboid L et al. Treatment of Common Ocular Allergic Disorders a Comparison of Lodoxamide and NAAGA. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1135-1138
81. Marner K. Snake-like Appearance of Nuclear Chromatin in Conjunctival Epithelial Cells From Patients With Keratoconjunctivitis Sicca. *Acta Ophthalmol* 1980; 58(5):849-853
82. Friedlaender MH, Ohashi Y, Kelley J. Diagnosis of Allergic Conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1198-1204
83. Irkeç M, Gürsel E, Atakan S. Vernal Konjonktivitli Hastalarda Konjonktiva Hücre Popülasyonunun Kantitatif Özellikleri. *Türk Oftalmoloji Gazetesi Ocak-Mart 1984; 14: 6-14*
84. Sapci T, Gurdal C, Onmus Gökdemir O, Özkurt Y, Sengor T, et al. Diagnostic Significance of Impression Cytology in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol* 1999;13 (1) :31-5
85. 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
86. Herbert G Johnson. New Anti-Allergy Drugs The Lodoxamides. *Hypersensitivity Diseases Research. Michigan. The Upjohn Company* 1980 :343-345.
87. James L, Ellen B, Frank M, Barney NP. Human Conjunctival Mast Cells. *Arch Ophthalmol* 1999;117: 493-497
88. Toru H, Nonoyama S. Induction of The High-affinity IgE Receptor (FceRI) on Human Mast Cells by IL-4. *Int Immunol* 1996; 8:1367-1373
89. Meller D. The Fine Structure of Chromatin Alterations in Conjunctival Epithelial Cells in Keratoconjunctivitis Sicca. *Cornea* 1999;18(2) : 225-232
90. Candan M, Çetinkaya K, Yıldız K, Bican F, Kırıcı D. Sitolojik Basının Vernal Konjonktivitteki Yeri. *Ankara T.O.D. XXIV. Ulusal Kongre Bülteni. Yıldırım Ofset Basımevi*. 1990; Cilt II s: 275-277.

91. Aragona P, Romeo GF, Puzzolo D, Micali A, Ferreri G. Impression Cytology of The Conjunctival Epithelium in Patients With Vernal Conjunctivitis. *Eye* 1996; 10:82-85
92. Leonardi A, Borghesan F, Foggian D, Johnson G. Tear and Serum Soluble Leukocyte Activation Markers in Conjunctival Allergic Diseases. *Am J Ophthalmol* 2000; 129 (2):151-158
93. Gupta A, Sharma A, Mohan K. Mycotic Keratitis in Non-steroid Exposed Vernal Keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 1999; 77:229-231
94. Filippello M, Cascone G, Zagami A, Marone D, Dean Z, Mills RF et al. Impression Cytology in Down's Syndrome. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:683-685

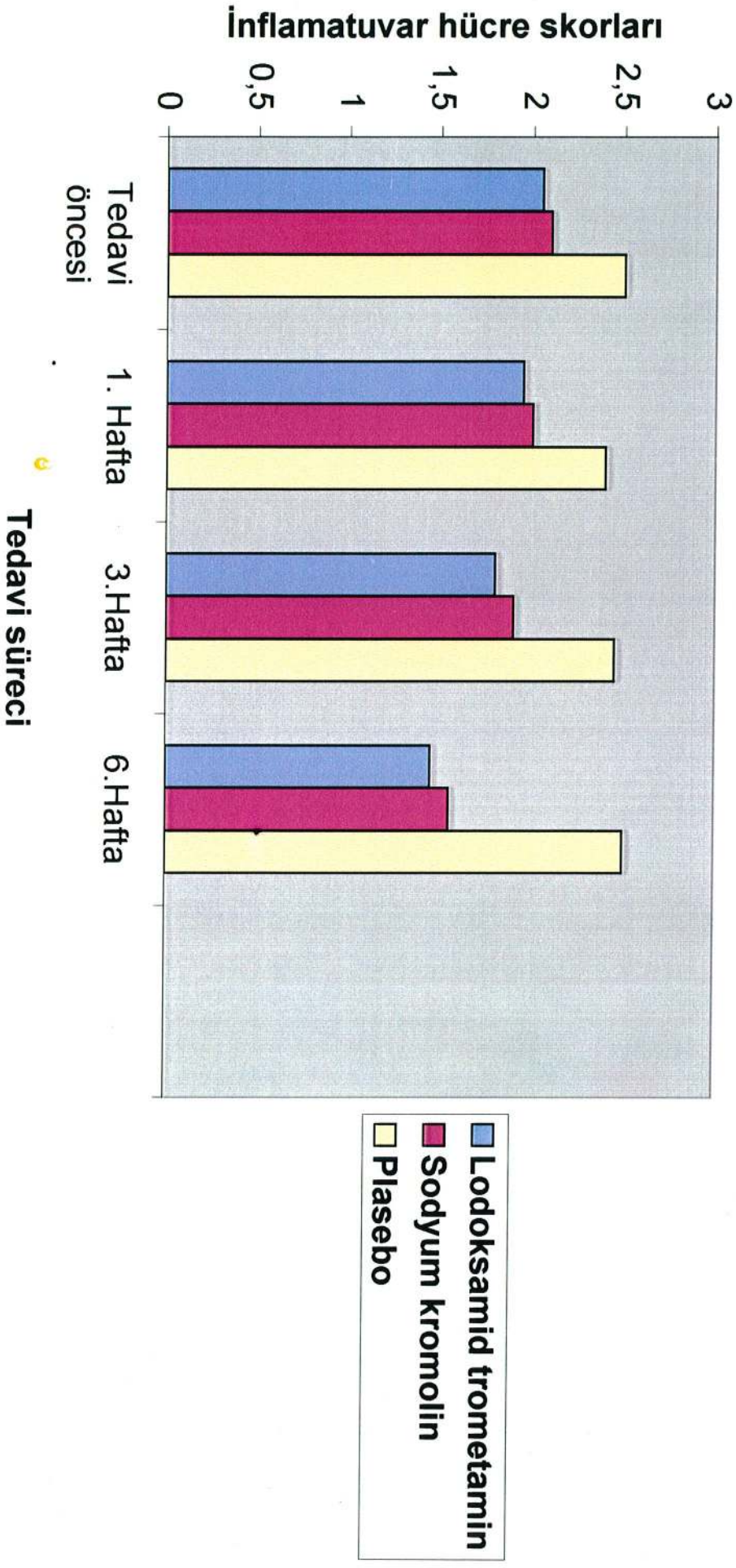
Grafik 1. Ortalama semptom skorlarının haftalara göre dağılımının karşılaştırılması

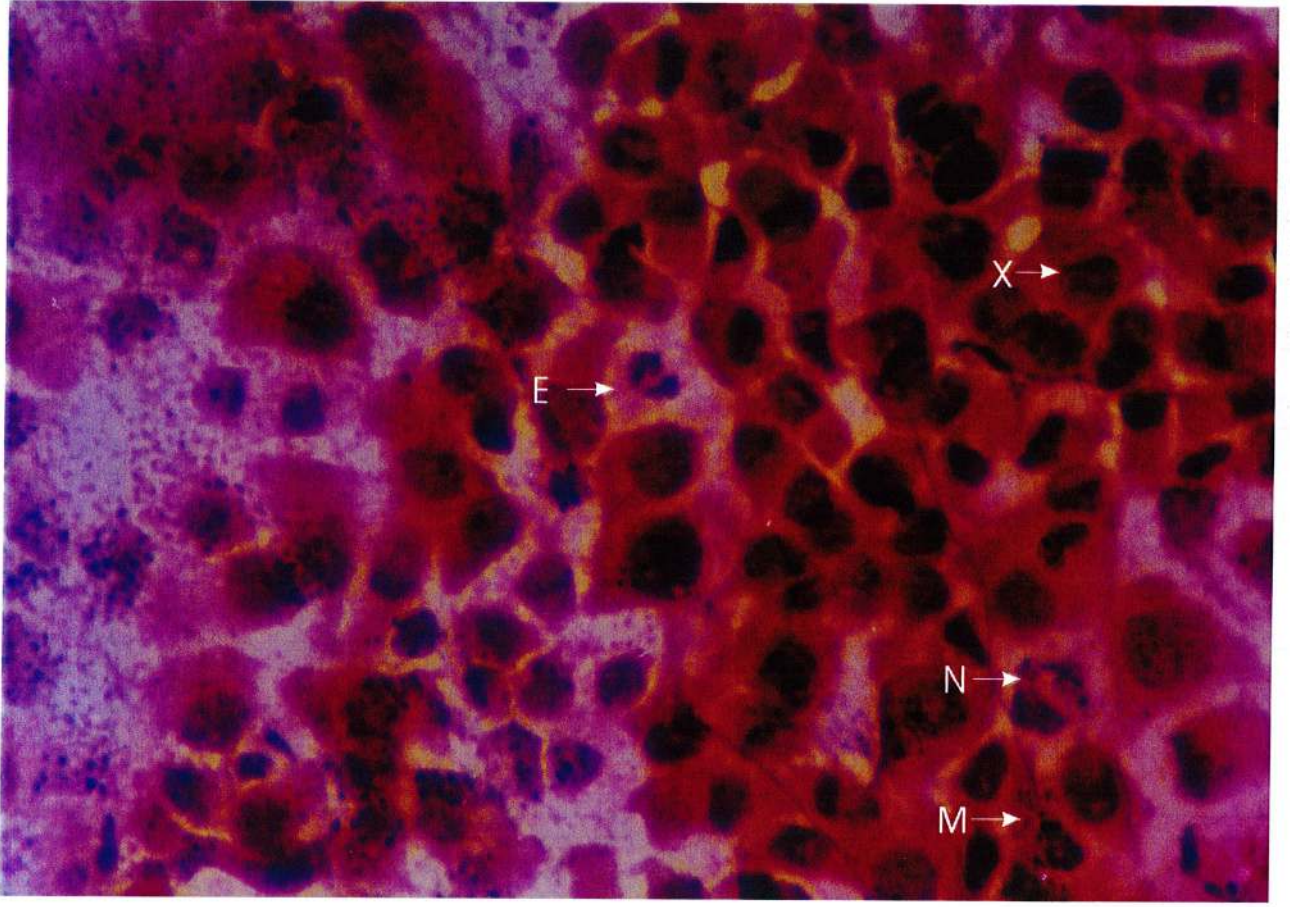


Grafik 2. Epitel hücre morfolojisi skorlarının haftalara göre dağılımının karşılaştırılması



Grafik 3. İnflamatuvar hücre skorlarının haftalara göre dağılımının karşılaştırılması

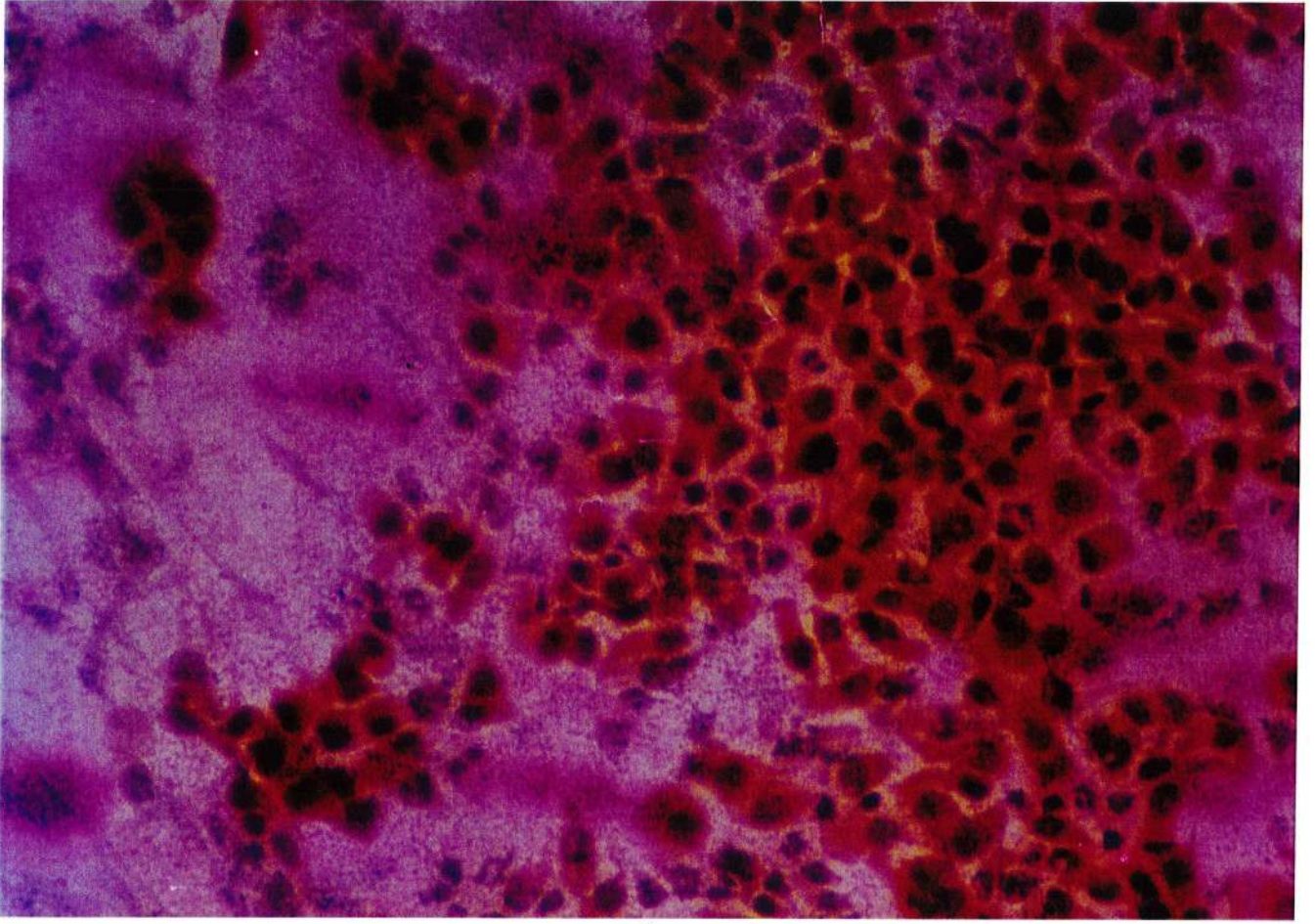




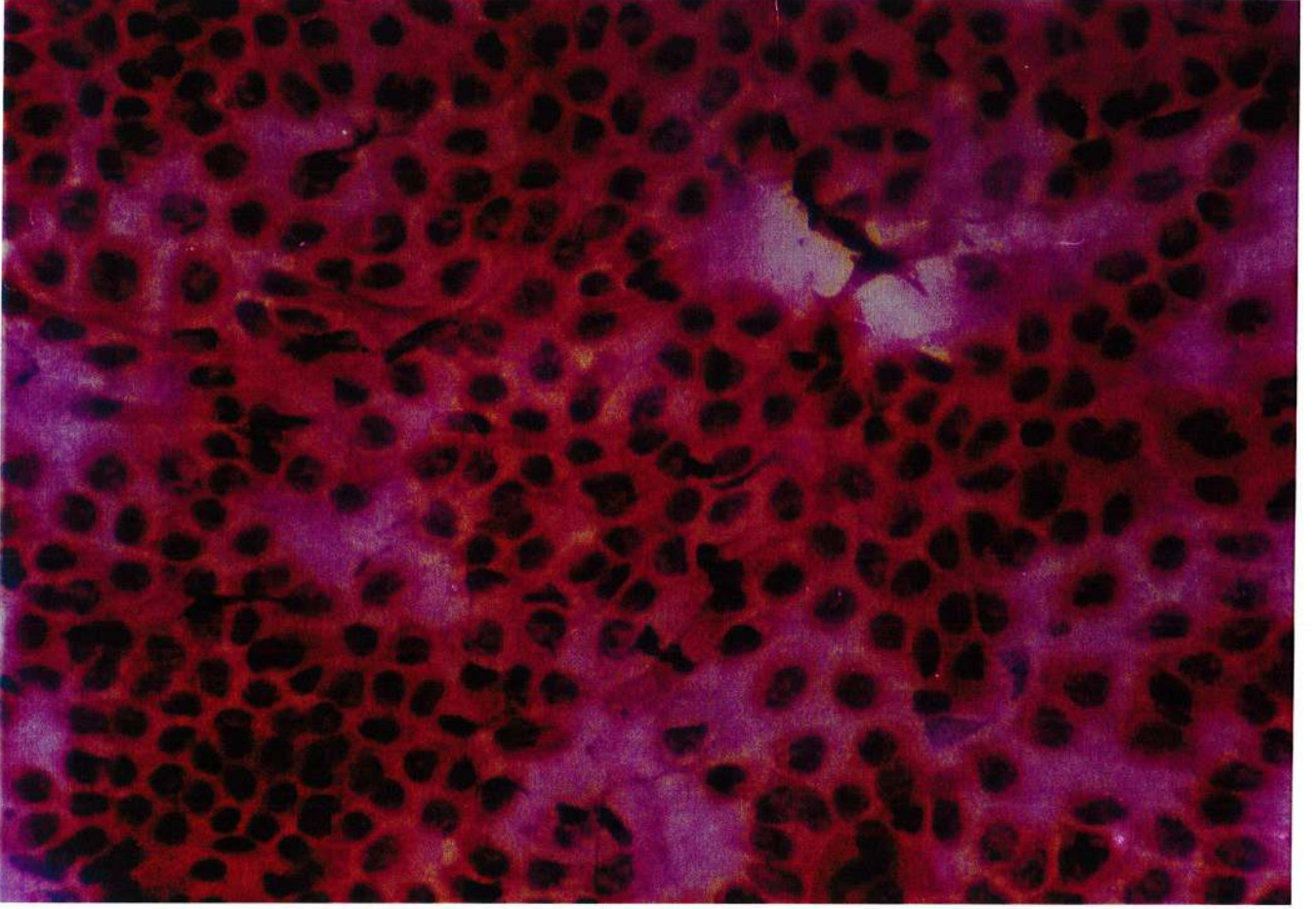
Resim 1 . Vernal konjonktivitli bir hastanın impresyon sitolojisi

E = Eozinofil
N = Nötrofil

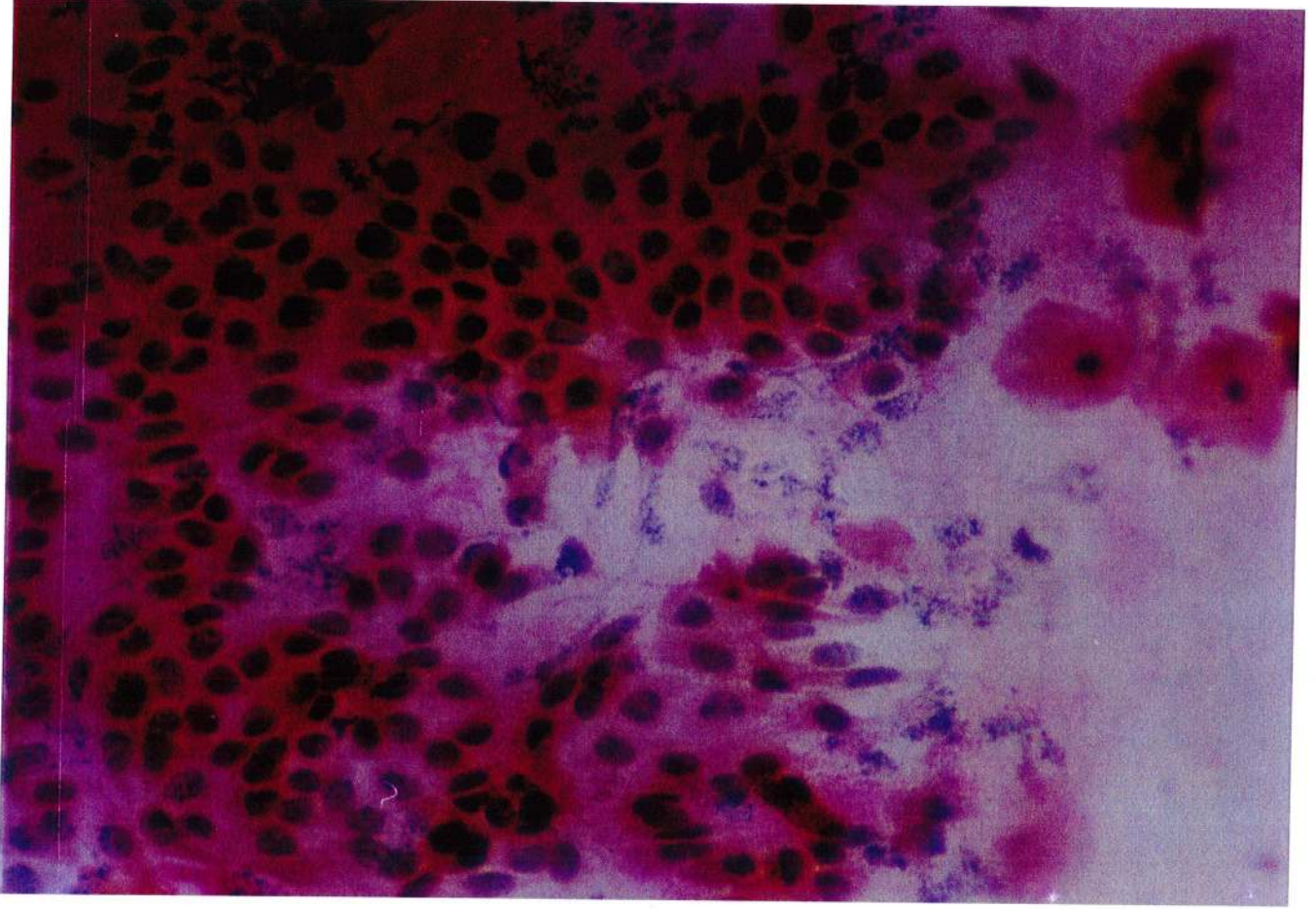
M = Mast
X = Epitel hücresi



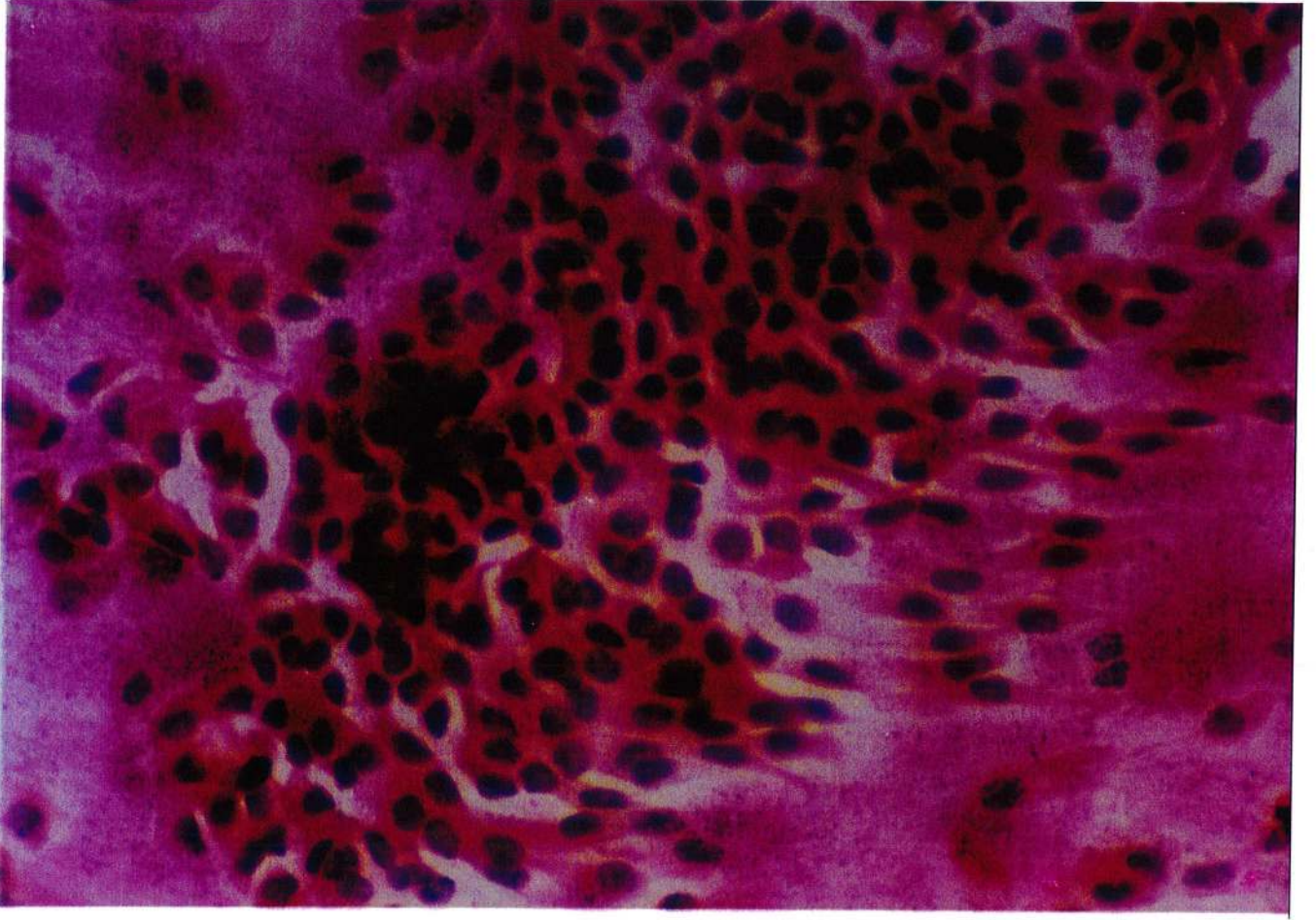
Resim 2 . Lodoksamid trometamin kullanan bir hastanın tedavi öncesi konjonktival impresyon sitolojisi.



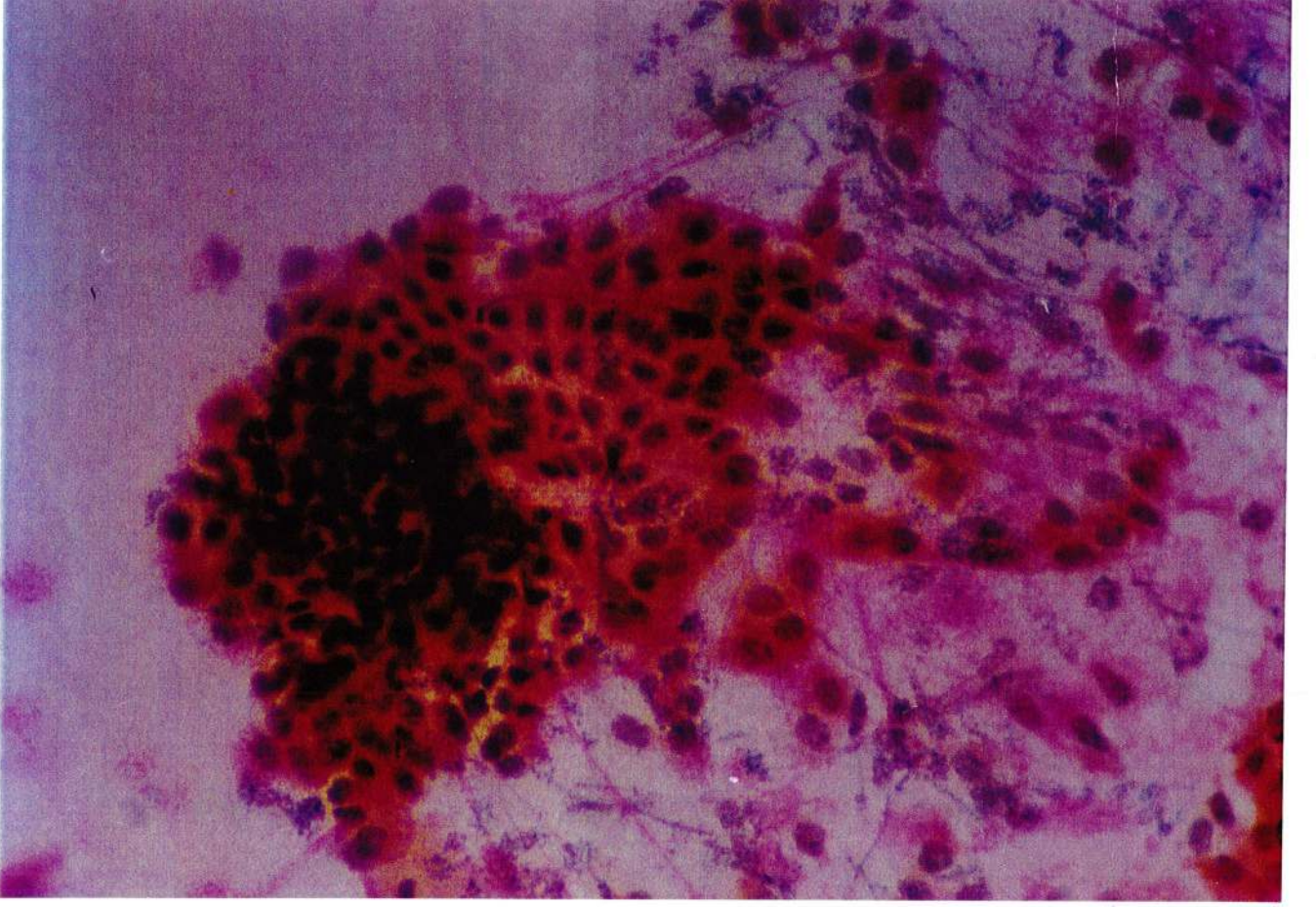
Resim 3 . Lodoksamid trometamin kullanan aynı hastanın tedaviden sonra 6. haftadaki konjonktival impresyon sitolojisi.



Resim 4 . Sodyum kromolin kullanan bir hastanın tedavi öncesi konjonktival impresyon sitolojisi.



Resim 5 . Sodyum kromolin kullanan aynı hastanın tedaviden sonra 6. haftadaki konjonktival impresyon sitolojisi.



Resim 6 . Plasebo kullanan bir hastanın tedaviden sonra 6. haftadaki konjonktival impresyon sitolojisi.