

Korneal Tutulumlu Vernal Keratokonjonktivit Tedavisinde Lodoksamid ve Sodyum Kromoglikatın Klinik Etkinliklerinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF THE CLINICAL EFFICACY OF LODOXAMIDE AND CROMOLYN SODIUM FOR THE TREATMENT OF VERNAL KERATOCONJUNCTIVITIS WITH CORNEAL INVOLVEMENT

Ahmet SATICI*, Mustafa GÜZEY*, Halit OĞUZ*, Bülent GÜRLER*, Zeki DOĞAN**

* Yrd.Doç.Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
** Arş Gör.Dr., Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Biyomelri ve Genetik AD, ŞANLIURFA

Özet

Korneal tutulumlu vernal keratokonjonktivit tedavisinde lodoksamid ve sodyum kromoglikatın klinik etkinliklerinin karşılaştırılması amacıyla, oluşturulan iki ayrı olgu grubunda klinik bulgulardan papiller hipertrofi, limbal ödem, Trantas noktaları ve punktat keratit tedavi öncesi ve tedavinin 7., 14., ve 28. günlerinde standardize edilerek karşılaştırıldı. Trantas noktalarının giderilmesi ve punktat keratitin iyileşmesi açısından lodoksamid tedavisiyle daha erken bir düzelme elde edilebildiği görüldü. Özellikle eozinofillerin neden olduğu ve şiddetli enflamasyonla birlikte ortaya çıkan korneal komplikasyonların azaltılmasında sodyum kromoglikata göre daha üstün bir klinik etkinlik gösteren lodoksamid, vernal keratokonjonktivit tedavisinde ilk seçenekler arasında düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Vernal keratokonjonktivit, Lodoksamid, Sodyum kromoglikat

T Kim Oftalmoloji 1999, 8:249-253

Vernal Keratokonjonktivit (VKK), sıklıkla 3-25 yaşları arasında ortaya çıkan, 4-10 yıl sürebilen, bilateral, tekrarlayıcı, konjonktiva ve korneanın mevsimsel allerjik inflamatuvar hastalığıdır (1-3).

Erkeklerin, kadınlara oranla 2-3 kez daha sık etkilendiği, etiolojisinde kalıtsal ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı VKJsL'de, olguların kendilerinde ve/veya ailelerinde % 15-90 oranında diğer bir atopik hastalık anamnezi bildirilmiştir (4,5).

Genellikle kuru ve sıcak iklime sahip yörelerde, ilkbahar ve yaz aylarında mevsimsel ataklar gösteren

Geliş Tarihi: 02.02.1999

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet SATICI
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD,
63100 ŞANLIURFA

Summary

In order to investigate the clinical efficacy of lodoxamide and cromolyn sodium for the treatment of vernal keratoconjunctivitis with corneal involvement, the clinical signs on the papillary hypertrophy limbal edema, Trantas' dots and punctate keratitis were standardized and compared prior to the treatment in 7th, 14th and 28th days of the treatment of the two different groups. An earlier improvement was achieved by the lodoxamide treatment to disappear the Trantas' dots and the punctate keratitis. The lodoxamide should be considered among the first alternatives in the treatment of vernal keratoconjunctivitis, as it has a more effective clinical efficacy in decreasing the corneal complications associated with severe inflammation especially caused by eosinophils than the cromolyn sodium.

Key Words: Vernal keratoconjunctivitis, Lodoxamide, Cromolyn sodium

T Klin J Ophthalmol 1999, 8:249-253

VKK'de üst tarsal konjoktivada papiller hipertrofi veya kaldırım taşı manzarası kesin tam konması için yeterli kabul edilir (2,6). Hastalığın aktif dönemlerinde büyük oranda eozinofil hücre birikintilerinden ibaret olan Trantas noktalarının ve ipliksi müköz sekresyonun varlığı patognomoniktir (6,7). Şiddetli VKK'de yaygın punktat keratit, pannüs, vernal plak, korneal ülser ve uzun dönemde keratokonus gelişimi söz konusu olabilir (8,9).

Çoğunlukla benign bir seyir gösteren VKK'de mast hücre stabilizatörleri, antihistaminikler, kortikosteroidler, prostaglandin sentez inhibitörleri, vazokonstriktörler, antilenfositik gama-globulin, siklosporin, mitomisin-C gibi ilaçların yanısıra, kriyoterapi, papilla eksizyonu, tarsektomi, mukozal greft uygulaması, radyoterapi, hiposensitizasyon, antijenlerden kaçınma, hidrofilik bandaj lensler, koyu gözlük, soğuk kompres uygulaması gibi diğer terapötik ve koruyucu yöntemler uygula-

nagelmış olmasına rağmen hastalığın tedavisinde mutlak başarı bir türlü sağlanamamıştır (10-18). V K K tedavisinde hem hastalığın hem de uygulanan ilaçların görmeyi tehdit etmemesi anaçlanmalıdır (19). Mast hücreleri membran stabilizatörleri etkin ve güvenilir olmaları nedeniyle günümüzde VKK'nın profilaksi ve tedavisinde standart terapötik ajan konumuna gelmişlerdir (7.20).

Bu çalışmada komeal tutulumlu VKK'li olgularda Lodoksamid trometamin (LT) (%0.1) ve Sodyum Kromoglikat (SKG) (%2), tedavideki etkinlikleri açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 1995-Eylül 1998 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, biyomikroskopik muayene bulgularıyla V K K tanısı konan ve korneal tutulum saptanan 4-17 yaşları arasındaki 30 olgunun 45 gözü prospektif çalışma kapsamına alındı.

Klinik bulgulardan üst tarsal konjonktivada papiller hipertrofi, limbal ödem, Trantas noktaları ve punktat keratit bulguları; tedaviden önce, tedavinin 7., 14. ve 28. günlerinde yapılan kontrollerde kaydedildi. Bulgular; 0: yok, 1+: hafif, 2+: orta, 3+: şiddetli olarak derecelendirildi.

Bulguların derecelendirilmesi;

A. Üst tarsal konjonktival değişiklikler; 0: Normal palpebral konjonktiva, 1+: Hafif, 2+: Orta derecede (derin tarsal damarların flu görüntüsü ve palpebral konjonktival ödem), 3+: Şiddetli papiller hipertrofi (derin tarsal damar alanlarının %50'sinden fazlasının seçilememesi).

B. Punktat keratit; 0: Normal kornea, 1+: Bir kadranda, 2+: İki kadranda, 3+: Üç veya dört kadranda punktat keratit varlığı.

C. Limbal ödem; 0: Normal limbus, 1+: 90°'den az, 2+: 90-180°, 3+: 180°'den fazla limbal ödem varlığı.

D. Trantas noktaları; 0: yok, 1+: 1-2 nokta, 2+: 3-4 nokta, 3+: 4'den fazla nokta varlığı.

Olgular rutin oftalmolojik muayeneleri yapıp bilgilendirildikten sonra 2 ayrı gruptan birine randomize olarak kaydedildiler. Birinci grupta yer alan 23 göze LT, ikinci grupta yer alan 22 göze SKG, 28 gün süresince ve günde 4 kez, birer damla olarak uygulandı. Tedaviyi etkileyebilecek diğer ilaçlar tedavinin başlamasından en az 1 hafta önce kesildi. VKK'den başka oküler hastalığı olan, son 6 ay içinde oküler cerrahi geçiren, göz içi basıncı 21 mm Hg'nin üzerinde ve/veya glokomu olan, tedaviye olan yanıtı etkileyebilecek topikal veya sistemik ilaç kullanmaya devam eden, verilen tedaviye uyum göstermeyen, oküler bulgu ve semptomlarda belir-

gin kötüleşme gözlenen, vernal plak veya ülserli olgular çalışma kapsamı dışında tutuldu.

LT ve SKG olgu grupları kendi içinde tedavi öncesi skorları, tedavinin 7., 14., ve 28. günlerinde alınan skorlarla karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler aynı olgu gruplarından farklı günlerde alınan sıralayıcı ölçek değerlerinin skorları olduğundan, nonparametrik bağılı grup testlerinden Wilcoxon eşleştirme testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

LT ve SKG uygulanan olguların klinik belirtilen tedaviden önce ve tedavinin 7, 14 ve 28. günlerinde elde edilen skor ortalamaları Tablo 1'de görülmektedir.

Çalışma sonunda LT tedavisi uygulanan olgu grubunda üst tarsal konjonktivadaki papiller hipertrofinin şiddetinde istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olmadığı görüldü ($p>0.05$). Buna karşılık 14. günde punktat keratit ve Trantas noktaları, 28. günde de limbal ödem skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0.05$).

Çalışmanın sonunda SKG tedavisi uygulanan olgu grubunda da üst tarsal konjonktivadaki papiller hipertrofinin şiddetinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde azalma olmadığı görüldü ($p>0.05$). Buna karşılık 28. günde punktat keratit, limbal ödem ve Trantas noktaları skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0.05$).

Her iki ilaç ile de tedaviyi kesmeyi gerektirecek ciddi bir yan etkiye rastlanmadı.

Tartışma

VKK, ciddi seyrettiği olgularda hastayı günlük yaşamından uzaklaştırabilen ve psikolojik bozukluklara neden olabilen bir hastalıktır (16,19). Artmış mast hücre degranülasyonu ile birlikte seyreden şiddetli bir oküler allerjik hastalık olup, olguların serum ve göz yaşı Ig E seviyeleri yükselmiştir (22-24). Spesifik antijen ve Ig E kompleksi mast hücre yüzeyindeki spesifik reseptöre bağlanarak histamin, sitokinaz gibi erken allerjik reaksiyonlara neden olan medyatörlerin açığa çıkmasına neden olur (25). VKK'nın patofizyolojisinin temelinde tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonunun rol oynadığı yönünde yaygın bir fikir birliği olmasına rağmen, oluşan tablonun patogeneğinde birden çok immünopatolojik mekanizmanın rol oynadığı bir hastalıktır (26). Mast hücre aktivasyonundan sonra histamin, arazişonik asit deriveleri ve kemotaktik maddeler gibi medyatörler açığa çıkarken allerjik reaksiyonun geç fazında serotonin, heparin, C3, C3a, eozinofil kemotaktik faktör, prostoglandinler ve lökotrienler gibi sekonder iltihabi medyatörler salınır (27-29). Mast hücre aktivasyonundan sonra histamin,

Tablo 1. LT ve SKG ile tedavi edilen VKK'li olguların klinik bulgularına ait şiddet skorları ve istatistiksel değerlendirme sonuçları.

Klinik bulgular	Günler	Lodoksamid trometamin		Sodyum kromoglikat	
		Şiddet skoru (ort. ±SD)	Wilcoxon (P)	Şiddet skoru (ort. ±SD)	Wilcoxon (P)
Papiller hipertrofi	0	2.30±0.56		2.23±0.53	
	7	2.22±0.52	0.1797	2.18±0.50	0.3173
	14	2.17±0.49	0.1088	2.14±0.56	0.1797
	28	2.13±0.46	0.0679	2.09±0.53	0.1088
Punktat keratit	0	1.65±0.65		1.59±0.67	
	7	1.48±0.67	0.0679	1.50±0.51	0.1797
	14	1.30±0.56	0.0117*	1.4±0.59	0.0679
	28	0.96±0.82	0.0024*	1.23±0.69	0.0117*
Limbal ödem	0	1.35±0.93		1.55±0.80	
	7	1.22±1.00	0.1088	1.41±0.73	0.1088
	14	1.17±0.03	0.0679	1.32±0.72	0.0679
	28	1.04±0.98	0.0277*	1.18±0.66	0.0117*
Trantas noktalan	0	1.39±0.03		1.45±0.86	
	7	1.26±0.96	0.1088	1.36±0.73	0.1797
	14	1.13±0.92	0.0277*	1.27±0.70	0.0679
	28	1.00±0.90	0.0180*	1.14±0.77	0.0277*

* istatistiksel olarak anlamlı farklılık

araşidonik asit deriveleri ve kemotaktik maddeler gibi medyatörler açığa çıkar. Bunlar iltihap hücrelerinin göçünü uyarırlar ve doku hasarından sorumlu inflamatuvar yanıtı yönlendirirler (30). Normalde eozinofil ve mast hücreleri konjonktivada bulunmazken VKK'li olguların konjonktivada bu tür inflamatuvar hücrelere yüksek konsantrasyonlarda rastlanır (31,32). Konjonktiva ve göz yaşı sekresyonlarında eozinofillerin mevcudiyeti, VKK için tanı indikatörlerindedir (33,34). Geç fazda aktive olan eozinofillerden, eozinofilik majör bazik protein, proteolitik enzimler, peroksidazlar ve histamin gibi inflamatuvar medyatörler açığa çıkar (35,36).

Vernalisteki keratopatinde sorumlu patolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır (33). Vernal keratopati oluşumuna katkıda bulunan muhtemel faktörler arasında, gözün ovuşturulması, üst tarsal konjonktivada bulunan dev papillaların abrazyonu, deepitelize korneada mukus toplanması ve iltihabi hücrelerden salınan medyatörlerin toksik etkileri sayılabilir (37,38), VKK'ye bağlı yüzey deepitelizasyonu kronikleştiğinde, patolojik süreç korneada plak formasyonu ile sonuçlanır. Plak, reepitelizasyonu önler, çevresinde neovaskülarizasyon oluşumunu kolaylaştırır ve görme kaybına neden olabilir (6). VKK'li olguların konjonktiva, göz yaşı ve vernal ülseri çevreleyen deepitelize materyallerinde artmış olarak saptanan "eozinofilik majör bazik protein", direkt ve indirekt etkileri ile ülseratif süreçte önemli rol oynar. Hastalığın şiddeti ile korelasyon gösteren ve sitotoksik özellikleri çok iyi bilinen bu protein epitel migrasyonunu ve protein sentezini

inhibe ederek korneal doku hasarı kısır döngüsünü başlatıp vernal keratopati gelişimine katkıda bulunur (38). Özellikle eozinofiller ve mast hücrelerinden degranüle olan medyatörlerin oluşturduğu epitelyal yüzeyin kimyasal hasarıyla ortaya çıkan korneal tutulum, aynı zamanda hastalığın artan şiddetinin de bir göstergesidir (6).

Mast hücre stabilizatörleri mast hücre degranülasyonunu inhibe ettikleri ve ciddi yan etkilere sahip olmadıkları için VKK'nin tedavi ve profilaksisinde değerli ilaçlardır (7,39). İlk mast hücre stabilizatörü olan ve yaklaşık 20 yıldan beri VKK'nin hem akut hem de kronik dönem tedavisinde kullanılmakta olan topikal SKG, mast hücre membranında Ca⁺⁺ permeabilitesini değiştirip, histamin ve diğer medyatörlerin salınımını inhibe ederek etki göstermektedir (20,40). SKG, oldukça etkin ve güvenilir bir ajan olmakla birlikte VKK'li tüm olgularda başarı sağlayamaması nedeniyle yeni kullanıma giren lokal aktif ilaçlar büyük ilgi uyandırmaktadır (41-44).

Yeni jenerasyon mast hücresi membran stabilizatörlerinden LT, mast hücrelerinden histamin salınımını güçlü bir şekilde inhibe etmesi yanında eozinofil kemotaktik faktör üzerinden inflamasyon alanına eozinofil göçünü engelleyerek iki ayrı mekanizmayla etki göstermiş olur. Böylece hem erken hem de geç faz reaksiyonları baskılanarak tedavide daha yüksek başarı elde edilir (1,7). Cerquetti ve ark., sıçanlarda oluşturulan in vivo allerjik konjonktivitte topikal LT'nin, allerjenin meydana

getirdiği ürünleri azaltıp, akut konjonktival hipersensitivite reaksiyonunu ve mast hücrelerinden histamin salınımını doza bağımlı olarak inhibe ettiğini, Yanni ve ark. da yine sıçanlarda pasif kutanöz anafleksinin inhibisyonunda LT ile, SKG'ye göre 2500 kez daha güçlü bir mast hücre membran stabilizasyonu sağlandığını göstermişlerdir (45,46). Ayrıca LT'nin doza bağlı antialerjik etkinliğinin SKG'den 2-8 kat daha fazla olduğu ve hücresele infiltratlar içinde özellikle eozinofil infiltrasyonunu inhibe ettiği, hücre analizlerinde gösterilmiştir (46).

Çeşitli klinik çalışmalarda VKK tedavisinde LT'nin, SKG'ye göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (47,48). Fahy ve ark. tarafından gerçekleştirilen çok merkezli klinik çalışmalarda 14, 21 ve 28. günlerde LT'nin, SKG'ye göre korneal epitel iyileşmesi üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha üstün olduğu gösterilmiştir. Yine Trantas noktalarının giderilmesinde de LT'nin, daha hızlı ve güçlü bir etkiye sahip olduğunu saptamışlardır (47). Verin ve ark. şiddetli VKK olgularında beş aylık bir tedaviden sonra kornea epitelinde mükemmel bir iyileşme gözlemişlerdir (48). Cerqueti ve ark. alerjik konjonktivitli olgularda 1 ay süreyle uygulanan LT ile plasebo karşılaştırmasında, LT ile konjonktivadaki eozinofil sayısında anlamlı bir azalma saptandığını bildirmişlerdir (45).

LT ve SKG tedavi etkinliklerinin karşılaştırıldığı bu klinik çalışmada 28 günlük bir tedavi şeması ile Trantas noktalarının giderilmesinde ve kornea epitel iyileşmesinde LT ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha erken düzelme olduğunu gözledik. VKK'nin limbal ve korneal değişikliklerinin LT tedavisiyle daha hızlı düzelmesi LT'nin, SKG'ye göre özellikle konjonktivaya eozinofil göçünü sağlayan eozinofilik kemotaktik faktör gibi medyatörlerin salınımını inhibe eden ilave ikinci bir etkiye sahip olmasıyla açıklanabilir (1,45). Ayrıca mast hücrelerinden salınan diğer epitelyal toksik medyatörlerin LT ile tedavi edilen olgulardaki belirgin azalması da vernal keratopatiye gözlenen düzelmeye katkıda bulunuyor olabilir (1).

VKK'nin tedavisinde güvenli bir şekilde uygulanabilen ve iyi tolere edilen LT, meydana getirdiği ikili etki ile ilave ilaç gereksinimini azaltması ve klinik bulgulara daha hızlı bir düzelme sağlanmasıyla SKG'ye üstün görünmektedir. Literatürde ne SKG ne de LT'ye bağlı önemli yan etkiler bildirilmemiştir (45,49).

Sonuç olarak özellikle eozinofillerin neden olduğu şiddetli inflamasyona bağlı olarak onaya çıkan korneal komplikasyonların şiddetini azaltarak daha üstün bir klinik etkinlik gösteren LT, VKK'nin tedavisinde ilk seçenekler arasında düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Santos CI, Huang AJ, Abelson MB, Foster CS, Friedlaender M, McCulley JP. Efficacy of lodoxamide 0.1 % ophthalmic solution in resolving keratic epitheliopathy associated with vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:488-97.
2. Friedlaender MH, Cameron J. Vernal keratoconjunctivitis, *Arch Ophthalmol* 1988; 12:47-51.
3. Tabbara KF, Arafat NT. Cromolyn effects on vernal keratoconjunctivitis in children. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:2184-6.
4. Baryshak YR, Zavaro A, Monsterc M, Sanira Z, Sompolsky D. Vernal keratoconjunctivitis in an Israeli group patients and its treatment with sodium cromoglycate. *Br J Ophthalmol* 1982; 66:118-22.
5. Dalian E, Appel R. Vernal keratoconjunctivitis in the black child and its response to therapy. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:688-92.
6. Buckley RJ. Vernal keratoconjunctivitis, *Arch Ophthalmol Clinics* 1988; 4:303-8.
7. Caldwell DR, Verin P, Hartwich-Young R, Meyer SM, Drake MM. Efficacy and safety of lodoxamide 0.1 % vs Cromolyn sodium 4% in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:632-7.
8. Trocme SD, Kephart GM, Bourne WM, Buckley RJ, et al. Eosinophil granule major basic protein deposition in corneal ulcers associated with vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1993; 115:640-3.
9. Karsenas AG, Ruben M. Aetiology of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1976; 60:522-5.
10. Sankarkumar T, Panda A, Angra SK. Efficacy of cryotherapy in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Ophthalmol* 1992; 24:253-6.
11. Arslan Y, Eryilmaz T, Akova YA, Duman S. Vernal keratoconjunctivitis tedavisinde sistemik aspirin kullanımı. *MN Oft* 1994; 4:370-2.
12. Abelson MB, Butrus SI, Weston JH. Aspirin therapy in vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1983; 95:502-5.
13. Secchi A, Tognon MS, Leonardi A. Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1990; 110:641-5.
14. Gupta S, Khurana AK, Ahluwalia BK, Gupta NC. Topical indomethacin for vernal keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol* 1991; 69:95-8.
15. Holsclaw DS, Whitcher JP, Wong IR, Margolis TP. Supraltarsal injection of corticosteroid in the treatment of refractory vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:243-9.
16. Goes F, Blockhuys S, Janssens M. Levocabastine eye drops in the treatment of vernal conjunctivitis. *Doc Ophthalmol* 1994; 87:271-81.
17. Coutu RB. Treatment of vernal keratoconjunctivitis: A retrospective clinical case study. *Opt Vis Sci* 1991; 68:561-4.
18. Meyer E, Kraus E, Zonis S. Efficacy of anliprostaglandin therapy in vernal conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1980; 64:483-99.
19. Tse DT, Mandelbaum S, Epstein E, Baerveldt G, Fern W. Mucous membrane grafting for severe palpebral vernal conjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1879-83.
20. Foster CS. The cromolyn sodium collaborative study group: Evaluation of topical cromolyn sodium in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1988; 95:194-201.
21. Akpek ES, Hasırlı H, Albayrak L, Kalaycı D, Gürsel R. Vernal keratoconjunctivitis tedavisinde topikal mitomycin-C uygulaması. *TOD XXVII. Ulusal Kong Bull. Antalya. Cilt 3. 1994, s; 854-7.*
22. Topbaş S, Şen H, Yıldırım N, Yurdakul S. Vernal keratoconjunctivitis olgularında tedavi öncesi gözyaşı Ig E düzeyleri ve sodyum kromolin tedavisine yanıt. *T Of Gaz* 1989; 19:460-4.
23. Samra Z, Zavaro A, Banskak Y, Sompolsky D. Vernal keratoconjunctivitis: The significance of Immunoglobulin I: levels in tears and serum, *Archs Allergy Appl Immun* 1984; 74:158-64.

- 2-LSoimpohnsky D, Sanira /., Zavaro A, Barishak Y Allergen-specific Immunoglobulin I; antibodies in tears and serum of vernal conjunctivitis patients, *Int Archs Allergy Appl Immun* 1984; 75:317-21.
- 25.Ciprandi CL Buscaglia S, Pesci O, Lotli R, et al. Effects of conjunctival hyperosmolar challenge in allergic subjects and normal controls, *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104:92-6.
- 26.Uludođan G, Ciirgü S, Taşcli M, Nefesođlu Ő. Vernal konjonktivite immunité. Güz ve İmmünoloji. TOD Yaz Sempozyumu. Çukurova Üniv Basımevi. Adana. 1992. s: 64-9.
- 27.Irani .AMA. Butrus SL Tabbara K.L, Schwartz L.B. Human conjunctival mast cells: Distribution of MCT and MCTC in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:34-9.
28. Özgen N, Krcan S, Saatçi O, Yuluđ A, İrkeç M. Vernal konjonktivith hasutlarda güzyaşında LTC4 düzeyi. TOD XXIII. Ulusal Kong Büll. Çukurova Üniv Basımevi. Adana. Cilt L 1989. s: 186-8.
29. Bonini S, Bonini S, Schiavone M, Centofanti M, Allansmith MR, Bueci MCİ. Conjunctival hyperresponsiveness to ocular histamine challenge in patients with vernal conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 103-07.
30. Abelson MB, Udell LJ, Weston JH. Conjunctival eosinophils in compound 48/80 rabbit model. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:631-3.
31. Ahu LI-Asrar AM. Van den Oord JJ. Geboes K. Missotten L, Lniarah Mil, Desmel V. İmmunopatological study of vernal keratoconjunctivitis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227:374-9.
32. Üdei! İL Gleich GJ. Alhinsmilh MR, Ackerman SJ, Abelson MB. Eosinophil granule major basic protein and Oiarcot-Leyden crystal protein in human tears. *Am J Ophthalmol* 1981; 92:824-8.
33. Troeme S, Kephart GM, Mathca BS, Allansmith MR, Bourne WM, Gleich GJ. 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.
34. Abelson MB, Madiwale N, Weston JH. Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:555-6.
35. Hann EL. Cornell-Bell AH, Marten-Ellis C. Allansmith MR. Conjunctival basophil hypersensitivity lesions in guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27:1255-60.
36. Rothenberg MB, Owen WF, Stevens RL. Mast cells and eosinophils, *Int Ophthalmol Clinics* 1988; 4:267-74.
37. Grciner JV, Peace DG, Baird RS, Allansmith MR. Effects of eye rubbing on the conjunctiva as a model of ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 1985; 100:45-50.
38. Troemc SD, Gleich GJ, Kephart GM, Zteske JD. Eosinophil granule major basic protein inhibition of corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3051-6.
39. Ünal M. Ması hücre stabilizatörleri. Oküler Farmakoloji ve Uygulamalı Fundus Florescin Angiografi. XIII. Ulusal Oft Kursu. Yıldırım Basımevi. Ankara. 1993. s: 118-22.
40. Foster CS, Duncan J. Randomized clinical trial of topically administered cromolyn sodium for vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 175-81.
- 41.Goldschmidt PL, Normand BVL, Briquet I, Dray F. Effects of N-acetyl-aspartyl glutamic acid and sodium cromoglycate on leukotricine B4 secretion by human leukocytes. *Allergy* 1990; 45:363-9.
42. Lapalus P, Moulin G, Bayer V, Fredj-Rcygrobellet D, Elena PP. Effects of a new anti-allergic agent: the magnesium salt of N-acetyl-aspartyl-glutamic acid on experimental allergic inflammation of the rabbit eye. *Cur Eye Res* 1986; 7: 517-22.
43. Johnson HCİ, VanHout CA, Wright JB. Inhibition of allergic reactions by cromoglycate and by a new anti-allergy drug U-42,585L. *Int Arch Allergy Appl Immun* 1978; 56: 416-23.
44. Carlson RP, O'Neill-Davis L, Lewis AJ. The topical effects of Wy-41,195 [2-cyano-3-(methylamino)phenylamino]oxoacetic acid, sodium salt and disodium cromoglycate in the rat passive eyelid anaphylaxis, *Int Arch Allergy Appl Immun* 1985; 76: 89-90.
45. Cerquetti PM, Ricca V, Tosca MA, Buscaglia S, Ciprandi G. Lodoxamide treatment of allergic conjunctivitis, *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105:185-9.
46. Yanni JM, Wcimer LK, Glaser RL, Lang LS, et al. Effect of lodoxamide on in vitro and in vivo conjunctival immediate hypersensitivity responses in rats. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101:102-6.
47. Fahy G, Hasty DL, Collum L, Lumbruso P, et al. Double masked efficacy and safety evaluation of lodoxamide 0.1% ophthalmic solution versus opticrom 2%. A multicentre study. In: Ferraz de Oliveira L.N. ed. *Ophthalmology Today*. Amsterdam Elsevier, 1988:495-7.
48. Verin PC, Fritsch DS. Lodoxamide. A maintenance preventive agent for treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1989; 96 (Suppl): 120.
49. Settapanic GA, Klein DE, Boyd GK, Sturam JH, Freyc HB, Weltman JK. Adverse reactions to cromolyn. *JAMA* 1979; 241:811-3.