

Allerjik Konjonktivit Tedavisinde Topikal Ketotifen ve Epinastinin Etkinliğinin Klinik ve Sitolojik Değerlendirmesi

Clinical and Cytologic Evaluation of Topical Ketotifen and Epinastine's Efficacy in Allergic Conjunctivitis Treatment

Ayça SARI,^a
İclal GÜRSES,^b
İdil GÖKSEL,^a
Ufuk ADIGÜZEL,^a
Erdem DİNÇ,^d
Bahar TAŞDELEN^c

^aGöz Hastalıkları AD,

^bPatoloji AD,

^cBiyoistatistik AD,

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

^dGöz Hastalıkları Kliniği,
Elbistan Devlet Hastanesi,
Kahramanmaraş

Geliş Tarihi/Received: 29.03.2012

Kabul Tarihi/Accepted: 07.05.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ayça SARI

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Göz Hastalıkları AD, Mersin,

TÜRKİYE/TURKEY

aycsari@gmail.com

ÖZET Amaç: Akut allerjik konjonktivit tanısı alan ve topikal %0,025 ketotifen veya %0,05 epinastin tedavisi başlanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki klinik bulguların, fırça sitolojisi ile elde edilen bulgularla korelasyonunun incelenmesi ve bu 2 ilacın klinik etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Allerjik konjonktivit tanısı alan 18 hastada tedavi öncesi ve sonrasındaki semptom (yanma-batma-sulanma-kaşıntı) ve muayene bulguları (konjonktival kızarıklık- papiller reaksiyon- kemozis) skorlanmıştır. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında alınan tarsal konjonktival fırça sitolojisi bulguları değerlendirilmiş ve klinik bulgularla paralelliği incelenmiştir. **Bulgular:** On dört gün süreyle topikal %0,025 ketotifen (grup 1, n=10) ve %0,05 epinastin (grup 2, n=8) başlanan hastaların tümünde tedavi ile semptom ve bulgularda anlamlı gerileme görülmüştür. Fırça sitolojisi ile alınan örneklerde her 2 grupta da tedavi öncesinde belirgin nötrofil hakimiyeti saptanmıştır. Tedavi ile nötrofil sayısında azalma olmuş ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. **Sonuç:** Mevsimsel allerjik konjonktivitte topikal ketotifen ve epinastin ile yapılan tedavinin hastaların semptom ve bulgularını geriletmede benzer etkinlikte olduğu, oküler yüzey hücreleri hakkında detaylı inceleme imkânı veren konjonktival fırça sitolojisi ile yapılan değerlendirme sonuçlarının da buna kısmen paralellik gösterdiği görülmüştür. Bu ilaçların etkinliklerinin sitolojik olarak karşılaştırılabilmesi için daha fazla hasta ile ve özellikle mast hüresi ile eozinofillerin de gösterilebileceği farklı tekniklerin kullanıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Konjonktivit, allerjik; sitoloji; ketotifen; epinastin

ABSTRACT Objective: To find out the correlation between pre-treatment and post-treatment clinical findings and cytologic findings obtained by brush cytology in acute allergic conjunctivitis patients treated with topical 0.025% ketotifen or 0.05% epinastine. **Material and Methods:** Eighteen patients with a diagnosis of allergic conjunctivitis were scored for symptoms (burning-stinging-tearing-itching) and clinical findings (conjunctival hyperemia-papillary reaction-chemosis) both before and after the treatment. Tarsal conjunctival brush cytology findings were evaluated as well before and after the treatment and the outcomes were investigated for a relationship with the clinical findings. **Results:** All the patients treated with topical 0.025% ketotifen (group 1, n=10) and 0.05% epinastine (group 2, n=8) for 14 days had significant improvement in both symptoms and clinical findings. Before treatment brush cytology specimens revealed neutrophil predominance in both groups. The decrease after treatment was not statistically significant. **Conclusion:** In seasonal allergic conjunctivitis topical ketotifen and epinastine were found to be similarly effective in regression of both symptoms and clinical findings, whereas evaluation with brush cytology, a unique technique for assessing ocular surface cells, showed a partial correlation with the clinical results. In order to compare these 2 drugs' cytologic effects, a study using different techniques for demonstrating mast cells and eosinophils in a large number of patients is needed.

Key Words: Conjunctivitis, allergic; cytology; ketotifen; epinastine

Oftalmolojide pek çok hastalığın tanı ve takibinde biyomikroskopik muayene yerli olmaktadır. Ancak özellikle allerjik konjonktivit, kuru göz, atopik keratokonjonktivit, episklerit ve sklerit gibi oküler inflamatuvar hastalıklarda hastaların yakınmaları ile muayene bulguları her zaman birbirleriyle uyum içinde olmayabilir. Böyle durumlarda oküler yüzeyin sitolojik incelemesi hastalığın tanısının konulmasında ve tedavinin takibinde önem taşımaktadır.¹⁻⁴ Bu amaçla kornea için speküler mikroskopik ve konfokal yöntemler, konjonktival yüzey için impresyon sitolojisi ve fırça sitolojisi gibi invaziv olmadığı kabul edilen işlemler kullanılarak pek çok oküler inflamatuvar hastalığın tanısının konması mümkün olabilmektedir.¹⁻⁴

Bu çalışmanın amacı, akut mevsimsel allerjik konjonktivit tanısı alan hastalarda pratik bir yaklaşım olan konjonktival fırça sitolojisi yöntemi kullanılarak oküler yüzeydeki inflamatuvar hücre tipleri ve yoğunluğunun, hastalardaki allerjik konjonktivitin şiddeti ile korelasyonunu ortaya koymaktır. Ayrıca uygulanan topikal antiallerjik ajanlar olan %0,025 ketotifen ve %0,05 epinastinin etkinliklerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki klinik skorlama ve görülen inflamatuvar hücrelerin yoğunlukları açısından karşılaştırılarak değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Fakülte etik kurul onayı ve Helsinki Deklarasyonu'na (2008) uygun şekilde hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındıktan sonra her iki gözünde son 1 ay içinde (Nisan ayında) başlayan kaşıntı, sulanma, kızarıklık gibi allerjik şikâyetlerle kliniğimize başvuran ve yapılan göz muayenelelerinde mevsimsel allerjik konjonktivit tespit edilen 20-50 yaş arasındaki 20 hasta prospektif olarak çalışma kapsamına alındı. Önceden herhangi bir oküler cerrahi girişim veya travma öyküsü olan hastalar, anti-allerjik ajanlara karşı önceden hipersensitivite öyküsü bulunanlar, başvuru anında veya son 1 ayda topikal veya sistemik antihistaminik ve/veya kortikosteroid tedavisi alanlar ile enfeksiyöz konjonktivit bulguları olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Hastaların hiçbirine sistemik allerji yönünden test yapılmadı.

Tüm hastaların semptom (yanma-batmasulanma-kaşıntı) ve muayene bulguları (konjonktival kızarıklık-papiller reaksiyon-kemozis) skorlama yapmak amacıyla 4 evrede sınıflandırıldı (0: hiç yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli).⁵ Hastaların semptomlarından elde edilen skor "şikâyet skoru", muayene bulgularından elde edilen skor da "bulgu skoru" olarak isimlendirildi.

Her iki gözünde benzer şiddette şikâyetleri olan hastaların sağ gözlerine bir damla topikal anestetik ilaç (%0,5 proporakain hidroklorür) damlatıldıktan 5 dakika sonra, üst göz kapağı ters çevrilerek biyomikroskop altında tarsal konjonktivaya özel olan fırça (Accellon-M® Multi Biosampler; Medscan, Malmö, İsveç) 20 kez nazikçe sürtülerek (rotasyon yaparak) yüzeyden hücreler toplandı. Örnek alınan hastalara bir başka hekim tarafından, randomize olarak topikal antiallerjik damla (grup 1: %0,025 ketotifen, grup 2: %0,05 epinastin) her 2 göze, 2x1 dozunda başlandı. Hastaların hiçbirisi fırça yönteminden dolayı rahatsızlık duyduğunu ifade etmedi. Tedavinin 10. gününde kontrol muayenesine gelmeyen 2 hasta çalışma grubundan çıkarıldı. Çalışmaya devam edilen 18 hastaya aynı hekim tarafından şikâyet ve bulgu skorlaması yeniden yapıldı ve sağ gözlerinden fırça ile örnek alınması işlemi tekrarlandı. Yakınmalarında gerileme olmayanlara topikal kortikosteroid eklenmesi planlandı, düzelme olan hastalara ise kullandıkları damlaları 4 haftaya tamamlamaları önerildi.

Tarsal konjonktivaya sürterek yüzeyden hücreleri alan fırçalar Fujihara ve ark.nın tarif ettikleri gibi, 1 mL PBS (Ca⁺², Mg⁺²den yoksun, fosfat tamponlu salin) içeren tüpte sallanarak hücrelerin bu solüsyona düşmesi sağlandı.² On dakika süreyle dik konumda tutulan tüplerin dibindeki çökelti alınarak 1000 devir/1 dak. sitosantrifüj (Cytospin®; Shandon Southern Ltd., İngiltere) yapıldı. Elde edilen preparatlar havada kurutulduktan sonra sırasıyla 20 dk May Grunwald (MG) boyasında ve 10 dk %20'lik Giemsa (G) boyasında bekletildi. MGG boyalı preparatlarda Olympus BX51 (Japonya) ışık mikrokobu ile x200 büyütmede inflamatuvar hücreler (nötrofil ve eozinofil) sayıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 11,5 programı ile yapıldı ve verilerin analizi için Mann Whitney U ve t-testi

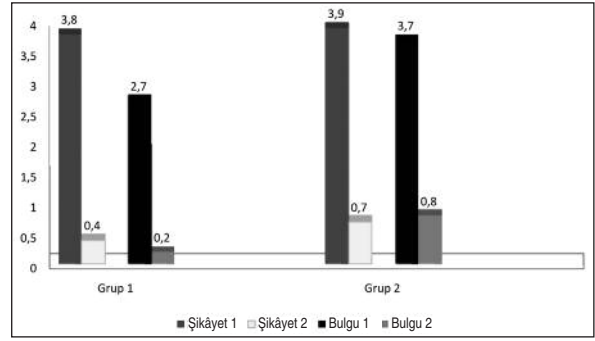
kullanıldı. p değeri 0,05'ten küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

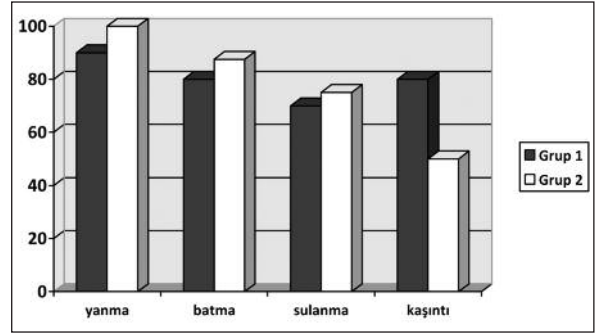
Grup 1 ve 2'yi oluşturan hastaların demografik özellikleri ile tedavi öncesindeki şikâyet ve bulgu skorları birbirine benzer idi (Tablo 1). Mevsimsel allerjik konjonktivit tanısı olarak topikal antiallerjik tedavi başlanan hastaların 10. günde yapılan kontrol muayenelerinde tüm hastalarda toplam şikâyet ve bulgu skorlarında gerileme görüldü (Şekil 1). Grup 1'de tedavi sonrasında semptomların tümünde (yanma-batma-sulanma ve kaşıntı) ve muayene bulgularından konjonktival kızarıklık ve papiller reaksiyonda istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma olmuşken, kemoziste belirgin bir gerileme olmadı ($p=0,317$). Grup 2'de ise şikâyet skorlarından olan kaşıntı hariç ($p=0,257$) diğer tüm şikâyet ve muayene bulgularında istatistiksel olarak anlamlı düzelleme görüldü. Hastaların semptom ve muayene bulgularının tedavi sonrasında düzelleme görülmüştür (Şekil 2 ve 3). Her 2 grupta da hiçbir hastaya topikal kortikosteroid tedavisi başlanmasına gerek kalmadı.

Tedavi öncesinde sitolojik değerlendirmede tespit edilen inflamatuvar hücrelerin büyük çoğunluğunu nötrofiller oluşturmaktaydı. Allerjik konjonktivitın erken döneminde belirgin olarak infiltrasyonu beklenen mast hücresine hiç rastlanmazken, eozinofiller grup 1'de 1 hastada, grup 2'de de 2 hastada saptandı. Klinik skorlar tedavi öncesinde her 2 grupta benzer olmasına rağmen, nötrofil sayısı grup 2'de tedavi öncesinde ve sonrasında grup 1'e göre anlamlı oranda fazla idi ($p=0,001$). Topikal antiallerjik tedavi sonrasında grup 1 ve 2'deki hastalardaki nötrofil hücre sayılarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla

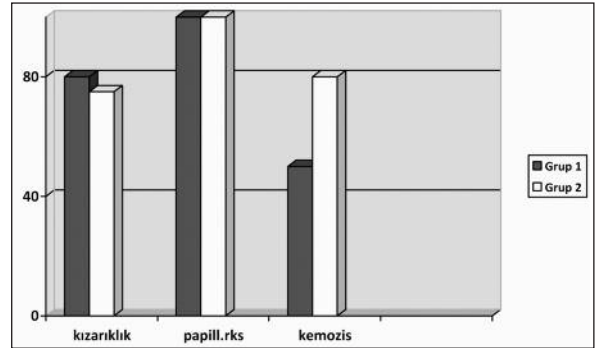
TABLO 1: Hastaların demografik özellikleri ve tedavi öncesi klinik skorları.		
	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=8)
Cinsiyet (K- E)	6-4	4-4
Ortalama yaş (± SD)	38,5±9,2	35±10,5
İlk şikâyet skoru ortalaması (± SD)	3,8±1	3,9±1,3
İlk bulgu skoru ortalaması (± SD)	2,7±1,1	3,7±1,2



ŞEKİL 1: Şikâyet ve bulgu skor ortalamaları (şikâyet 1 ve bulgu 1: tedavi öncesi, şikâyet 2 ve bulgu 2: tedavi sonrası).



ŞEKİL 2: Tedavi sonrasında grup 1 ve 2'deki semptomların düzelleme oranları (yüzde olarak).

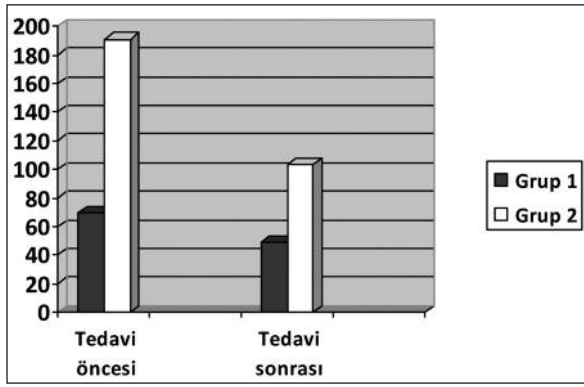


ŞEKİL 3: Tedavi sonrasında grup 1 ve 2'deki muayene bulgularının düzelleme oranları (yüzde olarak). Papill. rks: Papiller reaksiyon.

$p=0,557$ ve $0,587$) (Şekil 4). Eozinofil saptanan hastalarda tedavi sonrasında hücre sayısında azalma olmakla birlikte, bu fark her 2 grupta da anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,700$ ve $0,851$).

TARTIŞMA

Oküler allerjiler tip 1 hipersensitivite reaksiyonu sonucunda gelişmektedir ve mast hücreleri allerjinin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Aller-



ŞEKİL 4: Grup 1 ve 2'de nötrofil sayısının tedavi öncesi ve sonrasındaki değişimi.

jenin mast hücresi yüzeyindeki immünglobulin E'ye bağlanması ve takiben başta histamin olmak üzere pek çok kimyasal mediatörün salınımıyla ortaya çıkan semptom ve bulguların tedavisi için günümüzde antihistaminik ve mast hücre stabilizatör etkileri bir arada bulunduran antiallerjik ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır.⁶⁻⁸ Deneysel olarak oküler histamin-1 (H1) reseptörünün uyarılması ile oküler kaşıntının, histamin-2 (H2) reseptörünün uyarılmasıyla da konjonktival damarlarda dilatasyonun geliştiği gösterilmiştir.^{9,10} Ancak klinik çalışmalarda oküler H1 reseptör antagonistleri ile konjonktival kızarıklığın giderilebildiği ve mast hücre stabilizatörlerinin ise kaşıntıyı gidermede çok da etkili olmadığı gösterilmiştir.^{11,12} Ketotifen fumarat mast hücre stabilizatörü ve nonselektif antihistaminik etkinliğinin yanında serotonin antagonisti olma özelliğine sahiptir.⁵ Epinastin hidroklorid ise H1- H2 reseptör antagonisti ve mast hücre stabilizatör etkisinin dışında antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir.¹³ Her iki ilaç da allerjik konjonktivit tedavisinde kullanılmakta olan etkili, iyi tolere edilebilen ve yan etkileri az olduğu için sıklıkla tercih edilen ilaçlardır. Epinastin ve ketotifenin 14 günlük kullanımı sonrasında klinik etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, oküler kaşıntının ketotifen ile %59, epinastin ile %50 oranında gerilediği, konjonktival kızarıklığın ketotifen ile %56, epinostin ile %48 azaldığı, kapak ödeminin ketotifen ile %56, epinostin ile %53 oranında düzeldiği ve sulanmanın ketotifen ile %64 ve epinostin ile de %70 azaldığı gösterilmiştir.¹⁴ Klinik etkinlikleri benzer olan bu iki ilacın klinik ve sitolojik olarak

karşılaştırıldığı bizim çalışmamızda da kaşıntı ketotifen ile %80, epinostin ile %50 oranında gerilemiştir (Şekil 2). Gözde yanma, batma, sulanma hissinde ve konjonktival kızarıklık ile papiller reaksiyondaki gerileme oranları her iki grupta benzer olarak bulunmuştur (Şekil 2 ve 3).

Kornea ve konjonktivayı etkileyen oküler yüzey hastalıklarının tanı ve takiplerinde sitolojik incelemeler önemli bir yer almaktadır. Sıklıkla kullanılan konjonktival impresyon sitolojisi ile goblet hücreleri ve yassı hücreler değerlendirilebilmekte ancak, hücrelerin üst üste gelmesi nedeniyle detaylı morfolojik inceleme yapmak her zaman mümkün olmayabilmektedir.¹³ Ayrıca impresyon tekniğinde yalnızca yüzeysel epitelyal hücreler değerlendirilebilmekteyken, fırça yönteminde hem yüzeysel hem de bazal konjonktival epitel hücreleri ile konjonktiva epitelindeki inflamatuvar hücreler değerlendirilebilmektedir.² İmpresyon sitolojisinin önemli bir avantajı oküler yüzeydeki anormal alanın tam olarak belirlenebilmesine olanak vermesidir. Bizim bu çalışmada kullandığımız Accelon® fırçasının küçük ve yuvarlak uçlu olması da, impresyon yönteminin bu avantajının fırça yönteminde de kullanılabilmesine imkân sağlamaktadır. Fırça yöntemi ile örnek alınmasının bir başka olumlu özelliği de, impresyon sitolojisi için örnek alınması işlemine göre konjonktival yüzeyde daha az irritasyon yaratmasıdır.¹³ Nitekim bu çalışmadaki hastaların hiçbirinde fırça ile sürüntü alınması sırasında rahatsızlık hissi gelişmemiştir.

Takano ve ark.nın oküler allerjisi olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada, nötrofil infiltrasyonunun özellikle akut inflamatuvar durumlarda daha belirgin olduğu belirtilmiştir.⁴ Fırça sitolojisi ile yapılan bu çalışmada, konjonktiva epitelindeki eozinofil sayısının, korneadaki hasar ile doğru orantıda olduğu gösterilmiştir.⁴ Benzer olarak, Doğru ve ark.nın atopik oküler yüzey hastalıklarında fırça sitolojisi ile yaptıkları incelemede, korneal ülserasyonun eşlik ettiği olgularda eozinofil ve nötrofil sayılarında, ülserasyon olmayan gruba göre belirgin olarak daha fazla artış olduğu belirtilmektedir.¹⁵ Bizim çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde korneal infiltrasyon saptanmamıştır. Konjonktival sürüntü örneklerinde mevsimsel allerjik konjonk-

tivitlerdeki hücrel reaksiyonun atopik ve vernal konjonktivitten daha hiposelüler olduğu, eozinofillerde de her zaman rastlanamayacağı belirtilmektedir.^{6,16} Bizim çalışmamızda eozinofil sayısının oldukça düşük kalması ve bazı hastalarda hiç görülmemesi, tüm hastaların mevsimsel allerjik konjonktiviti olmasıyla açıklanabileceği gibi alınan örneklerin uygun yöntem ile incelenmediği olasılığını da akla getirmektedir. Tsubota ve ark., konjonktivadaki mast hücresi ve eozinofillerin fırça sitolojisi yöntemi ile gösterilebilmesinin yalnızca Hansel boyama metodu kullanıldığında mümkün olduğunu bildirmiştir.¹² Nomura ve ark.'nın mevsimsel allerjik konjonktiviti hastalarda inflamatuvar hücrelerin kantitatif değerlendirmesini yaptıkları çalışmada da fırça ile alınan örnekler cam lam üzerine sürüldükten sonra santrifüj yapılmış ve boyanmıştır.¹⁷ Bizim çalışmamızda ise Fujihara'nın tarif ettiği yöntem uygulanmış, daha yaygın ve pratik bir yöntem olan MGG boyama yöntemi kullanılmıştır.

Tsubota ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada topikal veya sistemik mast hücre stabilizatörüyle

tedavi edilen allerjik konjonktiviti hastalarda semptomlarda düzelme görülmesine rağmen, bunun fırça sitolojisi ile elde edilen bulgularla paralellik göstermediği belirtilmiştir.¹² Bu çalışmada tüm hastalarda klinik düzelme elde edilmiş ancak yalnızca %55,6 hastada mast hücrelerinde ve %33 hastada da eozinofillerde azalma gösterilebilmiştir. Bizim çalışmamızda da tüm hastalarda klinik olarak düzelme görülmesine rağmen, inflamatuvar hücre infiltrasyonundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışmada, mevsimsel allerjik konjonktivite topikal ketotifen ve epinastin ile yapılan tedavinin hastaların semptom ve bulgularını geriletmede benzer etkinlikte olduğu, oküler yüzey hücreleri hakkında detaylı inceleme imkânı veren konjonktival fırça sitolojisi ile yapılan değerlendirme sonuçlarının da buna kısmen paralellik gösterdiği görülmüştür. Bu ilaçların etkinliklerinin sitolojik olarak karşılaştırılabilmesi için daha fazla hasta ile yapılacak ve özellikle mast hücresi ile eozinofillerin de gösterilebileceği farklı tekniklerin kullanıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tsubota K, Kajiwara K, Ugajin S, Hasegawa T. Conjunctival brush cytology. *Acta Cytol* 1990;34(2):233-5.
2. Fujihara T, Takeuchi T, Saito K, Kitajima Y, Kobayashi TK, Tsubota K. Evaluation of human conjunctival epithelium by a combination of brush cytology and flow cytometry: an approach to the quantitative technique. *Diagn Cytopathol* 1997;17(6):456-60.
3. Yağmur M, Ersöz C, Ersöz TR, Varinli S. Brush technique in ocular surface cytology. *Diagn Cytopathol* 1997;17(2):88-91
4. Takano Y, Fukagawa K, Dogru M, Asano-Kato N, Tsubota K, Fujishima H. Inflammatory cells in brush cytology samples correlate with the severity of corneal lesions in atopik keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88(12):1504-5.
5. Aguilar AJ. Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1% olopatadine hydrochloride versus 0.05% ketotifen fumarate. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000;(320): 52-5.
6. Tomaç S. [Allergic conjunctivitis]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(4):396-410.
7. Ulaş F, Balbaba M, Çankaya C. [Comparison of the effects of two different concentrations of ketorolac tromethamine solutions in patients with allergic conjunctivitis]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(1):124-9.
8. Yıldız AA, Bardak Y. [Short term results of topical cyclosporin A in patients with vernal keratoconjunctivitis]. *Asthma Allergy Immunol* 2011;9(2):79-85.
9. Abelson MB, Udell IJ. H2-receptors in the human ocular surface. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(2):302-4.
10. Berdy GJ, Abelson MB, George MA, Smith LM, Giovanoni RL. Allergic conjunctivitis: a survey of new antihistamines. *J Ocul Pharmacol* 1991;7(4):313-24.
11. Abelson MB, George MA, Smith LM. Evaluation of 0.05% levocabastine versus 4% sodium cromolyn in the allergen challenge model. *Ophthalmology* 1995;102(2):310-6.
12. Tsubota K, Takamura E, Hasegawa T, Kobayashi T. Detection by brush cytology of mast cells and eosinophils in allergic and vernal conjunctivitis. *Cornea* 1991;10(6): 525-31.
13. Abelson MB, Gomes P, Crampton HJ, Schiffman RM, Bradford RR, Whitcup SM. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clin Ther* 2004;26(1):35-47.
14. Bonini S, for the European Epinastine Study Group. Efficacy of ophthalmic epinastine for relief of allergic conjunctivitis symptoms. Presented at: 5th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics (ISOPT); March 11-14, 2004; Monaco.
15. Dogru M, Okada N, Asano-Kato N, Tanaka M, Igarashi A, Takano Y, et al. Atopic ocular surface disease: implications on tear function and ocular surface mucins. *Cornea* 2005;24(8 Suppl):S18-S23.
16. İrkeç M. [Allergic complications of contact lenses]. *Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları* No:4, Kontakt Lensler ve Uygulaması 2005. p.267-78.
17. Nomura K, Takamura E, Murata M, Fukagawa K, Uechi K. Quantitative evaluation of inflammatory cells in seasonal allergic conjunctivitis. *Ophthalmologica* 1997;211(1): 1-3.