

*A Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szemészeti Klinikájának
(igazgató: prof. dr. Berta András) közleménye*

A conjunctivalis impressziós citológia szerepe a száraz szem diagnózisában

MÓDIS LÁSZLÓ, FODOR MARIANN, BERTA ANDRÁS

Célkitűzés: Száraz szemű betegek vizsgálata a klasszikus koppenhágai tesztek mellett conjunctivalis impressziós citológiával.

Betegek és módszerek: A koppenhágai, valamint a morfológiai teszttel vizsgáltuk meg 25 keratoconjunctivitis sicca beteg (átlagéletkor: $52 \pm 15,1$ év) 50, 19 primer Sjögren-szindrómában szenvedő beteg ($54 \pm 10,3$ év) 38, valamint 16 kontrollként szolgáló egyén ($59 \pm 12,1$ év) 32 szemét. Schirmer I tesztet, BUT-ot, fluoreszeines corneafestést végeztünk a fenti sorrendben. Végül citológiai vizsgálatokhoz mintát vettünk a temporális (interpalpebrális) és a felső kötőhártya-régióból, és a preparátumokat PAS- és Papanicolau-festés után értékeltük. Az értékelést 0-tól 3-ig terjedő skálán Nelson szerint végeztük el, a 2. és 3. stádiumot tekintve kórosnak.

Eredmények: A citológia tekintetében mindkét száraz szemű csoport mindkét helyről (temporális, superior conjunctiva) vett mintái szignifikánsan eltértek a kontrollcsoport hasonló helyről származó eredményeitől ($p < 0,0001$). A két betegcsoportot összehasonlítva a felső bulbaris kötőhártyáról vett minták azonban szignifikánsan különböznek ($p = 0,01$) egymástól, és a temporális kötőhártyáról vett minták is hasonló tendenciát mutattak ($p = 0,06$). Mindhárom csoportban a temporális (interpalpebrális) régióból származó eredmények rosszabb (magasabb) átlagértéket mutattak, mint a felső kötőhártyáról levett nyomatok. A sicca csoportban a cornealis festődés egyenes arányos összefüggést mutatott a felső kötőhártyáról származó citológiai minták eredményeivel ($r = 0,433$, $p = 0,007$).

Következtetések: A conjunctivalis impressziós citológia értékes morfológiai információt nyújt a szemfelszínről. A klinikai gyakorlatban alkalmazott tesztek mellett – azokkal részben összefüggést mutatva – elősegítheti a száraz szeműség korai diagnózisát.

Kulcsszavak: száraz szem, keratoconjunctivitis sicca, primer Sjögren-szindróma, conjunctivalis impressziós citológia

The role of conjunctival impression cytology in the diagnosis of dry eye

Aim: To examine dry eye patients by conjunctival impression cytology in addition to the classical Copenhagen tests.

Patients and methods: Fifty eyes of 25 patients (mean age: 52 ± 15.1 years) with keratoconjunctivitis sicca, 38 eyes of 19 patients (54 ± 10.0 years) with primary Sjögren's syndrome and 32 eyes of 16 healthy subjects (59 ± 12.1 years) were examined with the Copenhagen tests and a morphological method. The Schirmer I test, BUT measurement and corneal fluorescein staining were performed, respectively. Finally, cytological specimens were collected from the temporal (interpalpebral) and superior conjunctival regions and the samples were evaluated after PAS and Papanicolau staining. The evaluation was performed on a scale ranging from 0 to 3, according to Nelson, and the 2nd and 3rd stages were rated as abnormal.

Results: The cytological samples demonstrated that the temporal and superior samples differed significantly in both dry eye groups as compared with the normal controls ($p < 0.0001$). As concerns the two diseased groups, the superior imprints revealed a significant difference ($p = 0.01$) and the temporal cytology pattern displayed a similar tendency ($p = 0.06$). The cytology results for the three groups indicated a worse (higher) mean score in the temporal (interpalpebral) region than in the superior conjunctiva. In the sicca group, the corneal staining exhibited a linear correlation with the results on the superior conjunctival cytology samples ($r = 0.433$, $p = 0.007$).

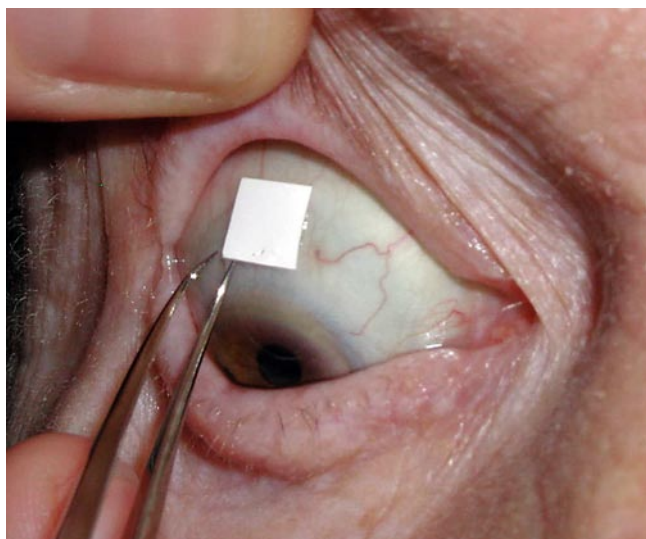
Conclusions: Conjunctival impression cytology provides valuable information on the ocular surface. In clinical practice, in part in accord with the conventional tests, it may facilitate the early diagnosis of dry eye.

Key words: dry eye, keratoconjunctivitis sicca, primary Sjögren's syndrome, conjunctival impression cytology

A száraz szem diagnosztikájában klinikai és laboratóriumi módszerek egyaránt használatosak. Az előbbiekre közé tartoznak többek között a jól ismert koppenhágai tesztek mellett a könnymeniscus, a lacunaris sulcusok, a szemhéjszélel párhuzamos kötőhártyaredők vizsgálata, a meibomiográfia, a könny-interferometria és újabban

a nagy sebességű videotopográfia is.^{3,4,11,15} Utóbbiak közé sorolható leggyakoribb módszerek a könnyfehérjék vizsgálata, a meibomiometria, a könnyozmolaritás- és lizozim meghatározás.^{3,4,7}

Ezek a klinikai tesztek egyrészt nehezen reprodukálhatók, amit a standard körülmények hiánya is magyaráz



1. ábra. A citológiai mintavétel technikája

(pl. a vizsgálószoba hőmérsékletének, páratartalmának, a beteg pszichés állapotának változása a különböző vizsgálati időpontokban, vagy akár más-más napszakban), másrészt költségesek, a laboratóriumi tesztek elvégzése pedig sokszor más intézményekhez kötött. Ezért a betegség korai diagnózisa, kórlefolyása, a terápia hatásossága nem állapítható meg pontosan.

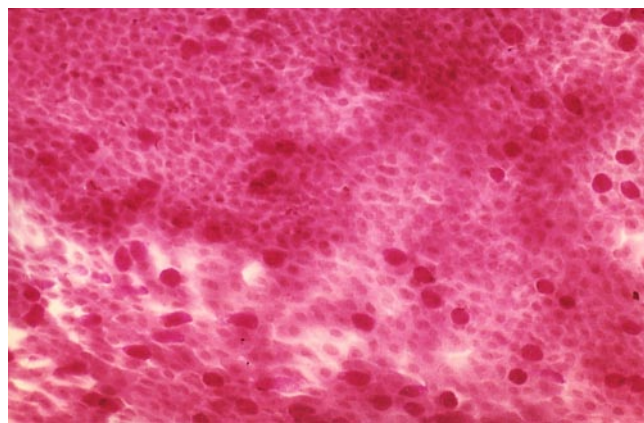
A conjunctivalis impressziós citológia (CIC) könnyen elvégezhető, jól dokumentálható és megbízható standardizált teszt, amely segítségével a szem felszínéről kapunk fontos morfológiai információt. Segítségével tanulmányozható az epithelialis sejtek károsodása, a kehelysejtek mennyiségi és minőségi változása és esetleges gyulladásos sejtek jelenléte is. Egbert számolt be elsőként erről a szemfelszíni sejtek nyerésére bevezetett egyszerű, ismételhető, non-invazív módszerről, amelynek több standardizált változata ismert, legelterjedtebb az 1983-ban Nelson által közölt séma.^{10,12-14}

A CIC-et leggyakrabban a száraz szem kutatásában, újabban diagnosztikájában alkalmazzák. Használatos továbbá limbalis összejt-elégtelenség, metapláziás és tumorosus kötőhártya-folyamatok kimutatásában, refraktív sebészeti beavatkozások után a szemfelszíni folyamatok nyomon követésében, újabban glaucomaellenes cseppek szemfelszínre gyakorolt hatásának elemzésében, immuncitológiával, PCR technikával kiegészítve különböző etiológiájú kötőhártya-gyulladások elkülönítésében.^{1,2,8-10,22-26}

A jelen tanulmányban a klasszikusnak mondható koppenhágai tesztek mellett a conjunctivalis impressziós citológia módszerét használtuk a száraz szem diagnosztikájában.

Betegek és módszerek

Összesen 44 száraz szemű beteg 88 szemét vizsgáltuk (42 nő, 2 férfi). A tanulmányba olyan betegek kerültek be, akik korábban a koppenhágai kritériumrendszer szerint bizonyítottan keratoconjunctivitis sicca-ban (KCS), továbbá immunológiai szakambulancia által nyilvántartottan



2. ábra. Conjunctivalis impressziós citológia (CIC) 0. stádium: kis, kerek epithelsejtek, eozinofilan festődő citoplazmával. A sejtmagok kicsik, nucleus/citoplazma arány (N/C) 1:2. Bőségesen látható duzzadt, ovális kehelysejt, intenzív PAS-pozitív citoplazmával (PAS-festés, objektív 20×)

legalább két éve primer Sjögren-szindrómában szenvedtek. Ennek megfelelően a betegeket két csoportba soroltuk:

Az egyes csoportba (1. csoport: KCS) tartozott annak a 25 páciensnek az 50 szeme (23 nő, 2 férfi; átlagéletkor $52 \pm 15,1$ év), akiket a korábbi vizsgálatok alapján (koppenhágai tesztek) száraz szeműnek tartottunk, és szisztémás autoimmun betegség nem volt bizonyítható.

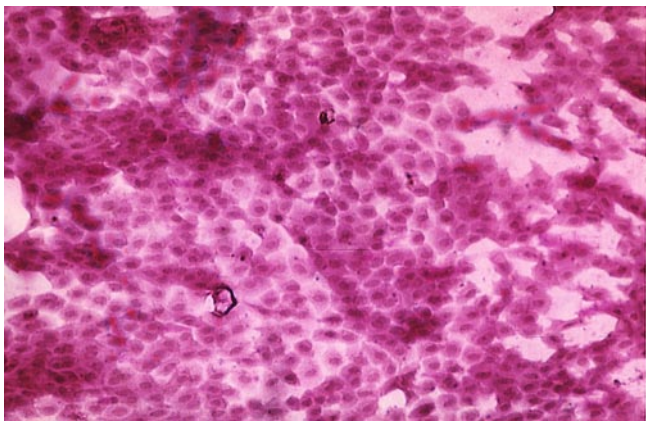
A kettes csoportba (2. csoport: pSS) került annak a 19 nőbetegnek a 38 szeme (átlagéletkor $54 \pm 10,3$ év), akik igazoltan autoimmun betegségben, primer Sjögren-szindrómában szenvedtek.

Kontrollként (kontrollcsoport) 16 egészséges egyén 32 szeme szolgált (15 nő, 1 férfi, átlagéletkor $59 \pm 12,1$ év), akiknek sem szemészeti, sem szisztémás betegsége nem volt, és a száraz szeműség diagnózisa kizárható volt.

Mind a betegeknek, mind az egészségeseknek az anamnézis felvétele után látásélesség-meghatározást, réslámpás vizsgálatot, Schirmer I tesztet, könnyfilm-felszakadási időt (break up time, BUT), fluoresceines corneafestést, majd conjunctivalis impressziós citológiát (CIC) végeztünk, a fenti sorrendben.

A conjunctivalis impressziós citológia (CIC) mintavételét 0,2 µm porúságú, négyzet alakú, 5×5 mm nagyságú cellulóz-acetát filterpapírral (Whatman, Tokió, Japán), helyi érzéstelenítés után (Tetracain, FoNo) végeztük a bulbaris temporális (a későbbiekben temporális, illetve interpalpebrális) és bulbaris superior (a későbbiekben felső, illetve superior) conjunctiváról, a korábban leírtak szerint.^{12,14} Röviden, steril filterpapírt tompa végű csipesz segítségével (mintegy 3 mm-re a limbustól) 3–5 másodpercig a kötőhártya felszínéhez nyomtunk (1. ábra). A filterpapírokat jégcet, 37%-os formaldehid és 90%-os etilalkohol 1:1:20 keverékében 1–24 órán keresztül fixáltuk. Az ilyen módon előkészített mintákat PAS és Papanicolaou szerint festettük, majd fénymikroszkópban vizsgáltuk. Meghatároztuk az epithelsejtek méretét, a nucleus/citoplazma arányát (N/C arány), a sejtmag morfológiáját és a kehelysejtek sűrűségét. A szöveti képet összességében Nelson szerint¹⁴ értékeltük:

0. stádium: Az epithelsejtek kicsik és kerek, eozinofilan festődő citoplazmával. A sejtmagok nagyok, bazofilak, az N/C arány 1:2. Bőségesen található duzzadt, ovális kehelysejt, intenzív PAS-pozitív citoplazmával (2. ábra).



3. ábra. CIC 1. stádium: kissé nagyobb, szögletes epithelsejtek, eozinofilan festődő citoplazmával. A sejtmagok kicsik, N/C arány: 1:3. Kevesebb kehelysejt, de még kövérek, oválisak, intenzív PAS-pozitív citoplazmával (Papanicolau-festés, objektív 20×)

1. stádium: Az epithelsejtek kissé nagyobbak és szögletesek, eozinofilan festődő citoplazmával. A sejtmagok kicsik, az N/C arány 1:3. Kevesebb a kehelysejt, de duzzadtak és oválisak, intenzív PAS-pozitív citoplazmával (3. ábra).

2. stádium: Az epithelsejtek nagyobbak, sokszögletűek és helyenként többmagvúak, különbözőképpen festődő citoplazmával. A sejtmagok kicsik, az N/C arány 1:4 – 1:5. A kehelysejtek száma feltűnően csökkent, méretük kisebb, kevésbé intenzív PAS-pozitív citoplazmával. A sejthatárok kevésbé körülírtak (4. ábra).

3. stádium: Az epithelsejtek nagyok, sokszögletűek, bazofilan festődő citoplazmával. A sejtmagok kicsik, piknotikusak és néhány sejtben hiányoznak. Az N/C arány >1:6. A kehelysejtek teljesen hiányoznak (5. ábra).

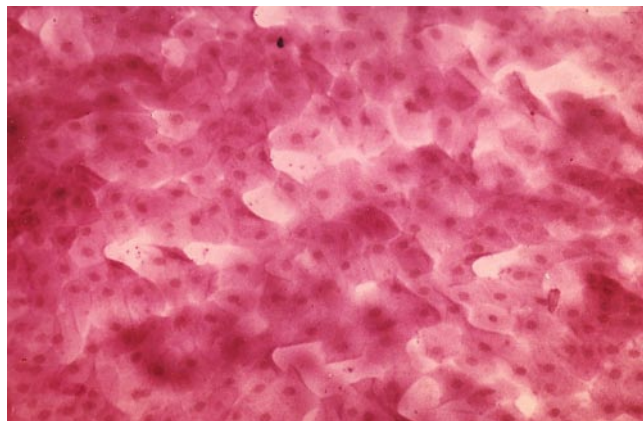
A 0. és az 1. stádium normális, a 2. és 3. stádium tekinthető patológiásnak.

Mivel az elvégzett tesztek mind számszerűsíthetőek voltak, az adatokat statisztikai elemzésnek vetettük alá. A Schirmer-tesztet 10 mm (5 perc után), a BUT-ot 10 mp felett tekintettük normálisnak. Ha a cornea fluoresceinnel nem festődött, „0”-val, ha legalább 4 pont festődött, „1”-gyel jelöltük a könnyebb statisztikai feldolgozás miatt. A leíró statisztika során minden csoportnál megadtuk az átlagértéket, a standard deviációt (SD). A különböző csoportok között a páros számú mintákat a Wilcoxon-tesztel, a páratlan számúakat a Mann-Whitney-tesztel hasonlítottuk össze. Az egyes csoportokon belül a különböző tesztek közötti korrelációt a Spearman-féle korrelációs koefficienssel („r”) jellemeztük. Konvencionálisan a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A vizsgált három csoport leíró és összehasonlító statisztikai jellemzőit táblázatban foglaltuk össze (1. táblázat).

A citológiát tekintve mindkét száraz szemű csoport mindkét helyről (temporális, superior conjunctiva) vett mintái szignifikánsan eltértek a kontrollcsoport hasonló helyről származó eredményeitől ($p < 0,0001$). A két betegcsoportot összehasonlítva a felső bulbaris kötőhártyáról vett minták szignifikánsan különböznek egymástól ($p = 0,01$) és a temporális kötőhártyáról vett minták



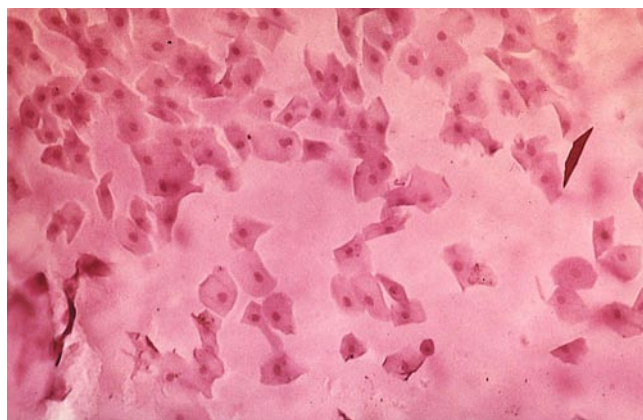
4. ábra. CIC 2. stádium: nagyobb, sokszögletű, helyenként többmagvú epithelsejtek, különbözőképpen festődő citoplazmával. A sejtmagok kicsik, N/C arány: 1:4–1:5. A kehelysejtek száma feltűnően lecsökkent, méretük kisebb, kevésbé intenzív PAS-pozitív citoplazmával (PAS-festés, objektív 20×)

eredményei is hasonló tendenciát mutattak ($p = 0,06$). Mindhárom csoportban a temporális régióból származó eredmények rosszabb (magasabb) átlagértéket mutattak, mint a felső kötőhártyáról levett nyomatok.

Az 1. csoportban a cornealis festődés egyenes arányos összefüggést mutatott a felső kötőhártyáról származó citológiai minták eredményeivel ($r = 0,433$, $p = 0,07$). A 2. és a kontrollcsoportban ilyen összefüggés nem volt kimutatható. Továbbá mindkét betegcsoportban a szaruhártya festődése fordítottan korrelált a BUT eredményével ($r = -0,38$, $p = 0,006$, KCS; $r = -0,49$, $p = 0,0001$, pSS).

Megbeszélés

A jelen tanulmányban normális és száraz szemű betegeket vizsgáltunk hagyományos könnyfilmtesztekkel és standardizált morfológiai módszerrel. A keratoconjunctivitis sicca, Sjögren-szindróma és a kontrollokat szol-



5. ábra. CIC 3. stádium: nagy, sok szögletű epithelsejtek, basophilan festődő citoplazmával. A sejtmagok kicsik, piknotikusak. N/C arány >1:6. A kehelysejtek teljesen hiányoznak (PAS-festés, objektív 20×)

gáló egyéneket úgy választottuk ki, hogy életkorukban szignifikáns különbség nem volt.

A conjunctivalis impressziós citológia alkalmazható helyi anesztéziával, vagy anélkül is, véleményünk szerint nem invazívabb eljárás, mint az 5 perces Schirmer I teszt. A betegek komfortérzetére való tekintettel mi helyi érzéstelítés után végeztük a vizsgálatokat. Fontos azonban tudnunk, hogy a helyi érzéstelítés nincs hatással az eredményre, mint sok más diagnosztikus teszt esetében.¹⁰ Normális és kóros kötőhártyáról levett impressziós citológiai preparátumokat *Pintér* és *Nánási* mutatott be korábban, a Magyar Szemorvostársaság gyöngyösi kongresszusán.¹⁶

A száraz szeműséget – mint diagnózist – a betegek egy része kétkedve fogadja, hiszen fő panaszuk, hogy a szem könnyezik, gyakran inkább nedvesnek tűnik. Ezt támasztja alá, hogy KCS-ban szenvedők csupán 25%-ának van kevesebb könnytérfogata, mint a normális szemekben.^{20,21} A kötőhártya citológiai vizsgálata fontos lehet, amikor a Schirmer- és más koppenhágai tesztek még jó értéket adnak, de a morfológiai eltérések már megvannak, így a mintavétel nélkül a betegség diagnózisa elmarad.^{18,21} Ezeket a tendenciákat tapasztaltuk saját eseteinkben is.

A három csoport Schirmer-tesztértéke szignifikánsan különbözött egymástól. A KCS-s csoport (1. csoport) átlagértéke alacsonyabb volt, mint a pSS-s csoporté (2. csoport), amit magyaráz a néhány autoimmun betegnél mért igen magas Schirmer I teszt érték. Ez alátámasztja azt az ismeretet, hogy az autoimmun betegségek körlefo-lyása hullámzó, így különböző időpontokban vizsgálva a normálistól a kóros paraméterekig bármilyen eredmény előfordulhat.^{5,6}

A Schirmer-teszttel szemben a két betegcsoport között a BUT eredményeit illetően nem volt szignifikáns eltérés. Mindez azt jelzi, hogy a BUT értéke kevésbé mutat hullámzó eredményeket a száraz szeműség lefolyása során, ezért vizsgálata ajánlatos, annak ellenére is, hogy az előzetes európai kritériumrendszer nem tartalmazza ezt a vizsgálóeljárást. Továbbá megerősíti a BUT jelentőségét az a megfigyelés, hogy mindkét betegcsoportnál

negatív korrelációt találtunk a BUT és a cornealis festődés között. Ez igazolja, hogy alacsony BUT-értéknél a könnyfilm károsodása már a cornea epithelsejtjeinek a károsodását is maga után vonja. Hasonló korrelációt a Schirmer-érték és a cornealis festődés között nem találtunk.

Citológiai eredmények vonatkozásában a betegcsoportokban szignifikánsan kórosabb eredményt kaptunk, mint a kontrollszemeknél, mindkét helyről (temporális-superior) származó mintával. A két betegcsoportot összehasonlítva a bulbaris felső conjunctiváról vett minták tekintetében volt szignifikáns különbség, a temporális citológiai minták is hasonló tendenciát mutattak.

A Schirmer-tesztől és a BUT-tól eltérően (és ezektől függetlenül) az autoimmun betegségben szenvedő száraz szemű betegek (2. csoport) szignifikánsan rosszabb citológiai eredményt adtak a bulbaris felső conjunctiváról, mint az autoimmun betegséggel nem rendelkezők. Továbbá, a száraz szemű betegeknek és a kontrolloknak is megfigyeltük, hogy a temporális conjunctiváról vett citológiai minták, bár nem szignifikánsan, de szintén előrehaladottabb morfológiai állapotot mutattak, mint a felső kötőhártyáról származó leletek. Számos esetben fordult elő az is, hogy normális Schirmer-érték mellett igen rossz citológiai eredményt kaptunk. Megfigyelték más szerzők is, hogy a bulbaris superior conjunctiváról vett citológiai minták jobb, azaz kevésbé súlyos állapotot írnak le.¹⁷⁻¹⁹ A két conjunctivalis terület közötti különbséget magyarázza a felső szemhéj védő funkciója, illetve az interpalpebrális conjunctivának a könny evaporációja, direkt környezeti hatások miatti károsodása.^{13,14,17-19} A betegség súlyosságát és a progressziót is jelezheti a temporális és a felső kötőhártyáról származó citológiai lenyomatok különbözősége, ezért eredményeink alapján mi is mindkét területről való mintavételt javasoljuk. Más szerzők elégségesnek tartják csak a bulbaris superior conjunctiváról történő mintavételt, míg mások a conjunctiva négy, illetve tizenkét különböző helyéről vesznek mintát.^{5,6,12,17-21} Az 1. csoport bulbaris superior területről vett citológiai mintái kifejezett korrelációt mutattak a festődéssel. Ez jelzi, hogy súlyosabb állapotban, amikor

1. táblázat. Koppenhágai és citológia tesztek leíró statisztikai jellemzői a kontrollcsoportban és száraz szemű betegeken

	Kontroll	KCS csoport	PKCS	pSS csoport	PpSS	P
Életkor (év)	59,1±12,1	52,0±15,1	0,18	54,3±10,3	0,19	0,8
ScT I (mm)	22,1±7,6	5,8±4,4	<0,0001*	10,0±8,0	<0,0001*	0,01*
BUT (sec)	16,0±5,6	3,9±2,7	<0,0001*	5,0±3,2	<0,0001*	0,1
Festődés	0,0	0,2±0,4	0,01	0,2±0,4	0,01	0,98
CIC temporális	0,3±0,5	1,4±0,6	<0,0001*	1,7±0,9	<0,0001*	0,06
CIC superior	0,2±0,6	1,2±0,8	<0,0001*	1,6±0,7	<0,0001*	0,01*

KCS: keratoconjunctivitis sicca; pSS: primer Sjögren-szindróma; PKCS: kontroll és KCS csoport közötti összefüggés; PpSS: kontroll és pSS csoport közötti összefüggés; P: KCS és pSS csoport közötti összefüggés; ScT I: Schirmer I teszt; BUT: break-up time; CIC=conjunctivalis impressziós citológia

Ha a cornea nem festődött, „0”-val, ha festődött „1”-gyel jelöltük. A KCS csoportban 10, a pSS csoportban 6 szaruhártya festődött, míg a kontrollcsoportban egy sem

*szignifikáns különbség

a cornea már festődét mutat, a felső conjunctiváról vett citológiai minták is előrehaladottabb állapotot írnak le. Így erről a területről való mintavételi eredmény a száraz szem súlyosságára vonatkozóan fontos plusz információt adhat. A szemfelszín epithelialis érintettségének felismerése megkönnyíti a KCS diagnózisának felállítását; pontos állapotbesorolást tesz lehetővé, valamint a helyes terápiás választásban is segít.^{13,17-21}

A conjunctivalis impressziós citológia nagyon jól reprodukálható, objektív eljárás, amely határozott állapotbesorolást tesz lehetővé, kiválóan alkalmas a folyamat dokumentálására, a progresszió és a terápia hatékonyságának vizsgálatára.^{13,17-21} Segítségével a mucin fázis zavarai is megbízhatóan kimutathatók.⁸ Specificitása rendkívül magas (93,9–100%), és szenzitivitása is igen jó (87,5–100%).^{13,17} Gyakran nem mutat összefüggést a hagyományos könnyfilmtesztekkel, ilyenkor különösen fontos információt nyújthat.¹⁷

A conjunctivalis impressziós citológia alkalmas módszer a szemfelszín morfológiai sajátosságainak vizsgálatára normális és száraz szemeknél egyaránt. A klinikai gyakorlatban alkalmazott tesztek mellett – azokkal részben összefüggést mutatva – további értékes információt szolgáltat a száraz szeműség állapotáról. A száraz szem korszerű diagnosztikájában, súlyosságának megítélésében a betegség követésében vizsgálataink alapján a BUT és a cornealis festődés mellett az impressziós citológiának kellene létjogosultságot nyernie.

Irodalom

1. Baudouin C., Haouat N., Brignole F., Bayle J., Gstaad P.: Immunopathological findings in conjunctival cells using immunofluorescence staining of impression cytology specimens. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 545-549.
2. Baudouin C., Brignole F., Becquet F., Pisella P.J., Gouguel A.: Flow cytometry in impression cytology specimens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1458-1464.
3. Berta A.: Könnnyfehérjék kvantitatív meghatározása poliakrilamid-gél elektroforézissel. *Szemészet* 1983; 120: 195-200.
4. Berta A.: A praecornealis könnyfilm, a száraz szem felosztása és korszerű diagnosztikája. In: A száraz szem. Az Országos Szemészeti Intézet kiadványa. Tudomány Kiadó, Budapest, 1999; 5-36.
5. Bjerrum K.B.: Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 436-441.
6. Bjerrum K.B.: Primary Sjögren's syndrome and keratoconjunctivitis sicca: diagnostic methods, frequency and social disease aspects. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000; 231: 3-37.
7. Csutak A., Tözsér J., Ziad H., David M.S., Berta A.: A plazminogén aktivátor aktivitás változásának jelentősége a könnybenfotorefraktív excimer lézerkezelés (PRK) után. 2002; *Szemészet* 139: 61-65.
8. Danjo Y., Watanabe H., Tisdale A.S., George M., Tsumura T., Abelson M.B., Gipson I.K.: Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2602-2609.
9. Dogru M., Katakami C., Miyashita M., Hida E., Uenishi M., Tetsumoto K., Kanno S., Nishida T., Yamanaka A.: Ocular surface changes after excimer laser phototherapeutic keratectomy. *Ophthalmology* 2000; 107:1144-1152.
10. Egbert P.R., Lauber S., Maurice D.M.: A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84: 798-801.
11. Erdélyi B., Csákány B., Németh J.: Videokeratográfia a száraz szem terápiájában. *Szemészet* 2006; 143: 183-185.
12. Martinez A.J., Mills M.B., Jaceldo K.B., Tio F.O., Aigbivbale I.B., Hilsenbeck S.B., Yee R.W.: Standardization of conjunctival impression cytology. *Cornea* 1995; 14: 515-522.
13. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. (No authors listed.) *The Ocular Surface* 2007; 5: 108-152.
14. Nelson J.D., Havener V.R., Cameron J.D.: Cellulose acetate impressions of the ocular surface. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1869-1872.
15. Németh J., Erdélyi B., Csákány B., Gáspár P., Soumelidis A., Kahlesz F., Lang Z.: High-speed videotopographic measurement of tear film build-up time. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1783-1790.
16. Pintér L., Nánási Á.: Impressziós citológia. Absztrakt. 83. oldal. In: Ophthalmologia Interdisciplinaris, az MSZT kongresszusa, Gyöngyös, 1993.
17. Rivas L., Oza M.A., Perez-Esteban A., Murube C.J.: Morphological changes in ocular surface in dry eyes and other disorders by impression cytology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230: 329-344.
18. Rivas L., Rodriguez J.J., Alvarez M.I., Oroza M.A., Murube C.J.: Correlation between impression cytology and tear function parameters in Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1993; 71: 353-359.
19. Rivas L., Alvarez M.I., Rodriguez J.J., Murube C.J.: Ophthalmological tests in patients with keratoconjunctivitis sicca with and without association of primary Sjögren's syndrome. *Ger J Ophthalmol* 1995; 4: 306-310.
20. Rolando M., Refojo M.F., Kenyon K.R.: Increased tear evaporation in eyes with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 557-558.
21. Rolando M., Terragna F., Giordano G., Calabria G.: Conjunctival surface damage distribution in keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmologica* 1990; 200: 170-176.
22. Shimazaki J., Yang H., Tsubota K.: Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. *Ophthalmology* 1997; 104: 2068-2076.
23. Singh R., Joseph A., Umapathy T., Tint N.L., Dua H.S.: Impression cytology of the ocular surface. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1655-1659.
24. Thiel M.A., Bossart W., Bernauer W.: Improved impression cytology techniques for the immunopathological diagnosis of superficial viral infections. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 984-988.
25. Tseng S.H., Chen Y.T., Huang F.C., Jin Y.T.: Seborrheic keratosis of the conjunctiva simulating a malignant melanoma. An immunocytochemical study with impression cytology. *Ophthalmology* 1999; 106: 1516-1520.
26. Turacli E., Budak K., Kaur A., Mizrak B., Ekinci C.: The effects of long-term topical glaucoma medication on conjunctival impression cytology. *Int Ophthalmol* 1997; 21: 27-33.

Levelezési cím: Dr. Módis László
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi
Centrum, Szemészeti Klinika
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: lmodis@dragon.klte.hu