

# Stevens Johnson Sendromunda Göz Bulguları ve Tedavisi

## OCULAR FINDINGS AND MANAGEMENT IN STEVENS-JOHNSON SYNDROME

Dr. Aysel PELİT,<sup>a</sup> Dr. Yonca AKOVA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, ADANA

<sup>b</sup>Göz Hastalıkları AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

Stevens-Johnson sendromu akut başlayan, genelde kendini sınırlayan ciddi mükökütanöz vezikülobüllöz bir hastalıktır. Dermis ve konjonktival stromada immune kompleks birikimi Stevens-Johnson sendromu patogenezinde rol oynayan muhtemel nedendir. En sık tetikleyen faktörler sulfonamidler, antikonvulzanlar, salisilatlar, penisilin, ampicilin, ve izoniazid gibi ilaçlar ya da herpes simpleks virüs, streptokok, adenovirüs ve nadiren mikoplazma gibi infeksiyöz mikroorganizmalardır. Son yıllarda özellikle pnömösistis carini pnömonisi nedeniyle tedavi gören AIDS'li hastalarda yüksek oranda Stevens-Johnson sendromu geliştiği bildirilmiştir. Stevens-Johnson sendromu çocuklarda ve genç adütlerde çok sık görülür ve bayanlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Ateş, artralji, halsizlik ve üst ve alt solunum yolu semptomları genelde ani olarak başlar. Gözler, ağız ve genital bölgenin mukoz membranları membran ya da psödomembran ile birlikte büllöz lezyonlar ile etkilenebilir. Stevens-Johnson sendromunda primer oküler bulgular muköpürülan konjonktivit ve episklerittir. Stevens-Johnson sendromunda patolojik değişiklikler subepitelyal bül ve daha sonra gelişen skarlaşmadır. Konjonktiva olguların %90'ında tutulur. Konjonktivit, konjonktival bül oluşumu, keratopati ve sekonder infeksiyon tipik akut dönem göz bulgularıdır. Konjonktivanın subepitelyal fibrozisi sonucu semblefaron, entropion, trikiyazis, distikiyazis gibi geç dönem göz bulguları gelişmektedir. Stevens-Johnson sendromunda akut fazda tedavi genel destek tedavisidir. Suni göz yaşları ve pomadlar ile oküler lubrikasyon yapılmalı ve gelişebilecek oküler infeksiyon için dikkatli olunmalıdır. Entropion, trikiyazis, ve fornikslerin kaybı gibi geç dönem kapak sekelleri hastalık sakinleştikten sonra cerrahi olarak düzeltilebilir. Stevens-Johnson sendromunda değişen oküler yüzey ve bu hastalarda sıklıkla gelişen corneal neovaskülarizasyondan dolayı penetran keratoplasti prognozu kötüdür.

**Anahtar Kelimeler:** Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme major, muköpürülan konjonktivit, semblefaron, entropion

### Abstract

Stevens-Johnson syndrome is an acute, generally self-limiting, severe mucocutaneous vesiculobullous disease. Immune-complex deposition in the dermis and conjunctival stroma has been implicated in the pathogenesis of this syndrome. The most common inciting agents include drugs such as sulfonamides, anticonvulsants, salicylates, penicillin, ampicillin and isoniazid, as well as infectious organisms such as herpes simplex virus, streptococci, adenovirus, and certain mycoplasma. Recent reports have suggested that patients with AIDS are at a higher risk of developing Stevens-Johnson syndrome, particularly those treated for pneumocystis carinii pneumonia. Stevens-Johnson syndrome occurs most commonly in children and young adults, and in females more often than males. Fever, arthralgia, malaise and upper or lower respiratory symptoms are usually sudden in onset. The mucous membranes of the eyes, mouth and genitalia may be affected by bullous lesions with membrane or pseudo-membrane formation. The primary ocular finding is a mucopurulent conjunctivitis and episcleritis. The distinctive pathologic changes of Stevens-Johnson syndrome are subepithelial bullae and subsequent scarring. The conjunctiva are involved in about 90% of cases. Conjunctivitis, conjunctival bullae formation, keratopathy, and secondary infection are the typical acute ocular manifestations. Subepithelial fibrosis of the conjunctiva produces chronic consequences such as symblepharon formation, entropion, trichiasis, and distichiasis. Management of Stevens-Johnson syndrome is mainly supportive. The mainstay of therapy is ocular lubrication with artificial tears and ointments with vigilant surveillance for the early manifestations of ocular infections. Late eyelid sequelae, such as entropion, trichiasis and loss of the fornices, can be surgically corrected after disease quiescence. Because of the altered ocular surface and corneal neovascularization that frequently develops in these patients, penetrating keratoplasty has an extremely poor prognosis.

**Key Words:** Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme major, mucopurulent conjunctivitis, symblepharon, entropion

T Klin J Med Sci 2004, 24:284-288

**E**ritema multiforme deri ve müköz membranlarda vezikül ve büllerle karakterize bir hipersensivite hastalığıdır.

Bu hastalık sadece deriyi tutarsa eritema multiforme minör, deri ve müköz membranları beraber tutarsa Stevens Johnson sendromu (SJS) ya da eritema multiforme major olarak adlandırılır.<sup>1,2</sup>

Stevens Johnson sendromu ilk kez 1922'de Stevens ve Johnson tarafından göz tutulumuna bağlı görme kaybı gelişen iki ağır eritema multiforme olgusunda tanımlanmıştır.<sup>3,4</sup> SJS deri

Geliş Tarihi/Received: 03.12.2002 Kabul Tarihi/Accepted: 01.04.2003

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Aysel PELİT  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,  
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi,  
Dadaloğlu Mh. 39. Sok. No:6 01250 Yüreğir/ADANA  
apelit@cu.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

ve müköz membranlarda bül, papül ve eritematöz döküntülerle seyreden akut bir hastalıktır ve genellikle 3-50 yaş grubunda görülür.<sup>1</sup>

### Etiyoloji

SJS akut nonspesifik bir hipersensitivite reaksiyonu olup etiolojide ilaçlar, virüsler gibi bir çok değişik etken bulunur. SJS'na neden olan 100'den fazla ilaç tespit edilmiştir. Bu ilaçlardan en sık karşılaşılanları sulfonamidler, antikonvülzanlar, salisilatlar, penisilin, ampisilin, izoniazid, dilantin, fenobarbital, fenolftalein ve anti-inflamatuarlardır.<sup>1,5,6</sup>

Herpes Simpleks SJS'na neden olan en sık virüstür. Polio, kabakulak virüsü, variola, çiçek virüsü ve adenovirüs te SJS etiyojisinde suçlanmaktadır.<sup>6,7</sup> Mikobakterium tüberkülozis, streptokoklar ve nadiren mikoplazma pnömonia, parazitler gibi infeksiyöz ajanlarda SJS'na neden olabilir.<sup>1,6,8</sup> Son yıllarda özellikle pnömosistis carini pnömonisi nedeniyle tedavi gören AIDS'li hastalarda yüksek oranda SJS geliştiği bildirilmiştir.<sup>1</sup>

Çeşitli besinler, gebelik, neoplazmalar, x ışınları, güneş ışığı ve soğukun, çok nadir olarak da topikal sodyum sülfasetamidin SJS'nu tetiklediği bildirilmiştir.<sup>9,10</sup> Son araştırmalarda ümmün bir mekanizmanın tetikleyici olabileceği belirtilmiştir.<sup>11,12</sup> Etiyolojide ayrıca birçok otoimmün ve kollajen vasküler hastalık da bildirilmesine rağmen bu olguların %50'sinde alta yatan neden bulunamaz ve idyopatik olarak kabul edilir.<sup>10,13</sup>

### Patogenez

SJS patogenezini tam olarak açıklanamamıştır. Dermis ve konjonktival stromada immün kompleks birikimi eritema multififormenin patogenezinde rol oynayan muhtemel nedendir.<sup>1</sup>

Histopatolojik incelemede eozinofil lökosit ve lenfositlerin hakim olduğu diffüz bir vaskülit vardır.<sup>3</sup> Konjonktivada da kronik inflamatuvar nonspesifik bir reaksiyon tanımlanmıştır. Konjonktiva epitelinde ülserasyon, arteriol ve venüllerde kollajen dokusunda fibrinoid dejenerasyon ve yaygın nekroz gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Deride en erken değişiklikler bazal hücre tabakasında vakuolizasyon, dermoepidermal birleşim yerinde lenfositlerin birikimi ve yüzeysel dermal damarların çevresinde lenfosit birikimidir. Hücre birikimi primer olarak dermiste CD4+ (yardımcı) ve epidermiste CD8+ (sitotoksik ya da süpresör) lenfositleri içerir. Bazı yazarlar SJS'unu Tip III immün kompleks reaksiyonu olduğunu savunmaktadır. CD8+ lenfositlerin varlığı ise tip IV gecikmiş hipersensitivite reaksiyonunun rolü olduğunu göstermektedir. Bu bulgular SJS patogenezinde tip III ve tip IV immün reaksiyonun birlikte rol oynadığını göstermektedir.<sup>14</sup>

İmmünflorasan çalışmalarda SJS'lu hastalarda yüzeysel dermal damarların çevresinde IgG ve kompleman varlığı, birçok hastada da Ig M ve C3 birikimi, hatta dermoepidermal birleşim yerinde C3, Ig M ve fibrinojenin granüler depozitleri tespit edilmiştir.<sup>10,14</sup> Bu olgularda serumda direkt immunofloresan ile dolaşan immün kompleksler ve bazılarında hipokomplementemi tespit edilmiştir.<sup>9,10</sup>

### Klinik Özellikler

SJS eritema multiformeli hastaların %20'sini oluşturur. SJS'nun toplumda görülme sıklığı bir yılda, bir milyonda beş olgudur. Tetikleyen ajana maruz kalma ile hastalığın başlaması arasında geçen latent dönem saatler ve günler arasında değişir. Hastalık genellikle ateş, artralji, halsizlik, üst ve alt solunum yolu infeksiyonu gibi başlar. Deri lezyonları genelde 4 gün içinde önce yüzde ve gövdede görülür ve daha sonra hızla kol ve bacaklara, özellikle ekstensör yüzeylere yayılır. Lezyonlar simetrik yerleşim gösterir. Eritematöz makülopapüller santralde bir kırmızı alan, bunun çevresinde soluk bir zon ve onun da periferinde kırmızı bir halka ile karakterizedir. Göz, ağız ve genital bölgede membran ve psödomembranlar oluşturan büllöz lezyonlar izlenir.<sup>1,5,13,15</sup> SJS'lu bazı olgularda uretrit, balanit, kolitis ve proktit, seyrek olarak parenkimal akciğer ve böbrek tutulumu gelişebilir.<sup>10</sup>

SJS'lu hastalar tedaviyle birkaç hafta içinde iyileşir. Ancak tekrarlama oranı yüksektir ve hastaların 1/3'ünde nüksler görülür.<sup>10,13</sup>

## Göz Bulguları

### Akut Dönem Göz Bulguları

SJS'da en sık tutulan göz dokusu konjonktivadır ve hastaların %90'ında konjonktiva tutulur. Göz lezyonları genelde palpebral ödemle birlikte bilateral müköpürülan konjonktivittir. Hastalık papiller konjonktivite şeklinde ortaya çıkabilir ve kendi kendini sınırlayarak sekel bırakmadan iyileşebilir. Fakat ilerleyici formunda konjonktivada eritematöz lezyonlar ve kemozis ile birlikte inflame papilla formasyonu dikkati çekmektedir. Bu papillalar konjonktival fokal infarktları oluşturur. Fokal infarkt alanları ve subepitelyal büller fibrozis ile iyileşir ve sonuçta kapak pozisyonunda bozulmaya yol açar.<sup>16,17</sup>

Yeterli göz yaşı volümüne rağmen goblet hücre kaybı sonucu göz yaşı fonksiyon bozukluğuna rastlanabilir.<sup>18</sup> Nadiren göz yaşı bezinin boşaltıcı kanallarının tutulması sonucu kuru göz ortaya çıkar.<sup>17</sup> Bu kötü koşullara bağlı olarak korneada punktat keratopati, erozyon, vaskülarizasyon, ülser, desmatosel ve skar gelişebilir. Ayrıca sekonder bakteriyel infeksiyonlara duyarlılık artar, hatta panoftalmi görülebilir.<sup>4,10,19</sup> SJS'lu bazı hastalarda akut dönemde iritis belirgin olabilir. Klinik olarak fotofobi, silier enjeksiyon ve pupillada daralma izlenir.<sup>4</sup>

### Geç Dönem Göz Bulguları

Konjonktiva değişiklikleri akut dönemi takiben haftalar içerisinde beyaz keratinize ıslanmayan epitelyal bir bant şeklinde kapak boyunca kirpikli kenara komşu olarak görülür. Konjonktival metaplazi ve epidermalizasyon sık görülen problemlerdir.<sup>20</sup> Prekorneal göz yaşı tabakası düzensizliği ve kornea vaskülarizasyonu gelişebilir. Kapaklarda pozisyon bozukluğu olsun veya olmasın aberran kirpikler görülebilir. Entropion ile birlikte bu aberran kirpikler konjonktiva ve kornea irritasyonuna yol açar. Kornea lezyonlarının büyük kısmı kirpik, gözyaşı, kapak anomalileri ve sekonder infeksiyonlara bağlıdır.<sup>19</sup> Korneal pannus oluşumu, çeşitli derecelerde korneal opasifikasyonlar görülebilir.<sup>21</sup> Kronik vakalarda fotofobi, blefarospazm, müsinöz akıntı kalıcı olabilir. Ankiloblefaron ve semblefaron gelişebilir ve forniksleri oblitere edebilir.<sup>4</sup>

SJS'lu hastalarda akut SJS'dan yıllar sonra rekürren konjonktival inflamasyon tanımlanmıştır. SJS'lu hastalarda kapak kenarı keratinizasyonu, kuru göz, meibomian gland disfonksiyonu, trikiyazis ve distikiyazis kontrolünden yıllar sonra yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda etkilenen konjonktivada belirgin inflamasyonun devam ettiği tespit edilmiştir.<sup>6</sup>

### Ayırıcı Tanı

SJS'da karakteristik deri lezyonları varsa klinik tanı zor değildir. Büller belirgin ise Pemfigus vulgaris ve skatrisyel pemfigoid ve büllöz pemfigoidin SJS'dan ayırıcı tanısı zor olabilir. Anamnez ve klinik özellikler yanında histopatolojik ve immünoflöresan çalışmalar SJS'nun bu hastalıklardan ayırıcı tanısında yardımcıdır.<sup>2,12,15,16</sup>

Ayrıca infeksiyonlara bağlı vezikülobüllöz döküntüler (ağır Herpes Zoster olguları, su çiçeği, hemorajik rubeola gibi), impetigo, kaposi sarkomu, epidermolizis bülloza ayırıcı tanıda düşünülmelidir.<sup>4,12,19,22,23</sup>

### Tedavi

SJS'lu hastaların akut dönemde tedavisi yanık tedavisine benzer, hatta epiderminin %30 ila %50'sini kaybeden hastalar yanık ünitesinde tedavi edilmelidir.<sup>5</sup> Bu hastalarda sıvı ve elektrolit imbalansı, deri lezyonlarından bakteriyemi, hiperkatabolizm ve bazen akut respiratuar distress sendromu gelişebilir. Bu nedenle SJS'da akut fazda tedavi genel destek tedavisine dayanır. Sistemik kortikosteroidlerin bu hastalıktaki rolü tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar sistemik steroid tedavisinin akut dönemde kötü prognoza neden olacağına inanmaktadırlar.<sup>6</sup> Bazı araştırmacılar ise ciddi olgularda 1mg/kg/gün oral Prednizolon önermektedirler. Hatta kısa dönemde yüksek doz intravenöz sistemik kortikosteroid önerilmektedir. Fakat sistemik steroid tedavisinin yan etkisi olarak sepsis, gastrointestinal kanama, psödötümör serebri, elektrolit imbalansı ve hatta ani ölüm gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir.<sup>1,24</sup> SJS'lu hastalarda mortalite yaklaşık %5'tir.<sup>5</sup>

Ciddi SJS olgularında immünoşüpresif tedavinin rolü tartışmalıdır. İmmünoşüpresifler deri kay-

bının miktarını çok hızlı olarak durdurur. Ancak büyük oranda deri kaybı varsa immünoşüpresifler morbiditeyi ve muhtemelen hastalığın mortalitesini artırır.<sup>5</sup> Herpes virüs ve mikoplazma pnömonia gibi infeksiyöz ajanların neden olduğu SJS'lu olgularda immünoşüpresif tedavi kontrendikedir.<sup>6</sup> Viard ve arkadaşlarının çalışmasında toksik epidermal nekrolizisli 10 hastaya intravenöz immünoşüpresifin 4 gün boyunca, 0.75 g/kg/ gün olacak şekilde verilmiş ve bir hafta içinde deri lezyonlarının iyileştiği gözlenmiştir. Bu çalışmada yan etkiye rastlanmamıştır.<sup>25</sup> İmmünoşüpresifler ile tedaviden daha iyi sonuçları olduğu için immünoşüpresifin ile yapılacak yeni çalışmalar ile bu erken sonuçların desteklenmesi ile SJS'da da muhtemelen ileride immünoşüpresifin tedavi seçenekleri arasında yer alacaktır.

Oküler komplikasyonlarda akut dönemde dikkatli oküler hijyen, mukus ve krutların temizlenmesi önerilir. Erken dönemde tedavide topikal kortikosteroid kullanımı inflamatuvar tablonun basılanması ve fokal infarktların önlenmesinde etkiliyede yoğun tedaviye rağmen ağır seyirli olgularda hastalığın geç dönem komplikasyonları gözlenebilmektedir.<sup>19,20</sup> İnfeksiyon profilaksisi için lubrikan özelliği olan antibiyotikli pomadlar kullanılır.<sup>1,6</sup> Akut dönemde semblefaron oluşabilir. Bazı yazarlar günlük olarak semblefaronların ayrılmasını ve semblefaron lamı kullanılmasını önermektedirler. Fakat bu tedavinin uzun dönem sonuçları yüz güldürücü değildir.<sup>1</sup> Son yıllarda özellikle çocuklarda hastalığın akut fazı geçene kadar alt bulber ve palpebral konjonktival yüzeylerin birbirlerine sürtünmesini önlemek için alt fornixe plastik örtü yerleştirilmektedir. Çocuklarda plastik örtü, semblefaron ringi ve bandaj kontakt lenslerden daha iyi tolere edilmektedir.<sup>26</sup>

Entropion, trikiyazis, distikiyazis ve fornikslerin kaybı gibi geç dönem kapak sekelleri, hastalık sakinleştikten sonra cerrahi olarak düzeltilebilir.<sup>1</sup> SJS'na bağlı skatrisyel entropionun cerrahi tedavisinin uzun dönemde iyi sonuçlar verdiği, bu grup hastalarda skarın statik olduğu cerrahi sonrası ilerleme göstermediği bildirilmiştir.<sup>19</sup> Trikiyazis ve distikiyazis gelişen olgularda aberran kıl folikülleri kalıcı olarak destrükte edilir. Meibomian gland

disfonksiyonu ve meibomian dukt obstrüksiyonu kapak masajı ve sıcak kompresler ile tedavi edilir. Goblet hücre kaybına bağlı göz yaşı düzensizliği gelişen olgularda suni göz yaşı preparatları kullanılır.<sup>18,21</sup> Ciddi kuru göz olgularında punktal oklüzyon gerekebilir. Posterior kapak marjininin keratinizasyonuna sekonder gelişen keratopatinin tedavisinde bazı olgularda topikal retinoik asit ve topikal pomadlar ile lubrikasyon faydalı olabilir. Problem ciddi ise keratinize dokunun çıkarılması ve müköz membran greft bu problemin etkili tedavi yöntemidir.<sup>6,17</sup> Son yıllarda çeşitli oküler yüzey hastalıklarında korneal ve konjonktival yüzey tedavisinde amniyotik membran transplantasyonu ve limbal kök hücre eksikliği olan olgularda limbal otogreft yada allogreft transplantasyonu başarılı olarak kullanılmaktadır. Tsuboto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sikatrisyel keratokonjunktiviti olan 7 sikatrisyel pemfigoid ve 4 SJS'lu 11 hastanın 14 gözüne preoperatif dönemde oküler inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra cerrahi olarak inflame oküler yüzey epiteli ve submukozal fibröz doku çıkarılıp bu bölgeye amniyotik membran ve limbal allogreft ile oküler yüzey kök hücre transplantasyonu, kuruluşu önlemek ve trikiyazisi kontrol altına almak için parsiyel tarsorafi yapılmıştır.<sup>23</sup> 14 gözün 8'ine penetran yada parsiyel keratoplasti ve 6 göze oküler yüzey rekonstrüksiyonu yapılmış. Postoperatif dönemde yoğun immünoşüpresif tedavi ve hastaların kendi serumlarından elde edilen suni göz yaşının kullanılması ile ortalama 143 gün takipten sonra 14 gözün 12'sinde (%86) oküler yüzeyde düzelleme tespit etmişlerdir.

İmmünoşüpresif olarak tetiklenen rekürren SJS'lu hastalarda immünoşüpresif kemoterapinin etkili olduğu bildirilmiştir. İmmünoşüpresif kemoterapi ile kronik inflamasyonun rekürren atakları ortadan kaldırılır ve sonuç olarak konjonktivanın progresif skarlaşması gelişir.<sup>6</sup>

SJS'lu hastalarında bütün amaç sekonder korneal komplikasyonları önlemeye yönelik olmalıdır. Bu hastalarda sıklıkla korneal neovaskülarizasyon gelişir ve penetran keratoplasti prognozu kötüdür ve genelde progresif kornea incelmeye ve perforasyon gelişir. Tugal Tutkun ve arkadaşlarının

çalışmasında SJS, oküler skatrisyel pemfigoid ve toksik epidermal nekrolizisli ciddi korneal neovaskülarizasyonu olan olgularda penetran keratoplasti yapılmış, 4.6 yıl takipten sonra %50'sinde greftin saydam olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>27</sup> Greft yetmezliğindeki major nedenlerin tekrarlayan epitel defekti, stromal ülserasyon, perforasyon ve greft rejeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir.

Stevens-Johnson sendromlu hastalarda uzun süreli takip gerekmektedir. Hastaya muhtemel komplikasyonlar anlatılarak erken dönemde tedaviye başlanması ile görme kaybı önlenebilecektir.

### KAYNAKLAR

1. Wilhelmus KR, Huang AJW, Hwang DG, Parrish CM, Sutphin JE, Whitsett JC. Immune-Mediated Disorder of the Eyelids, Conjunctiva, Cornea and Sclera. In: Basic and clinical course. External Disease and Cornea. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology.; 1999-2000. p.201-3.
2. Odom RB, James WD, Berger TG. Erythema Multiforme: Diseases of the skin- Clinical Dermatology. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.147-51.
3. Duane TD. Clinical Ophthalmology. Philadelphia: H.Row Publishers Vol :4. 1986;2:16-7.
4. Howard GM. The Stevens-Johnson Syndrome. Am J Ophthalmol 1963;55:893-900.
5. Odom RB, James WD, Berger TG. Bullous Drug Reactions (Erythema Multiforme, Stevens- Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis): Diseases of the skin- Clinical Dermatology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.136-9.
6. Foster CS. Stevens-Johnson Syndrome. In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. Principles and Practice of Ophthalmology. 9<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.209-11.
7. Patterson R, Dykewicz MS, Gonzalzes A, ve ark. Erythema multiforme and Stevens-Johnson Syndrome. Chest 1990; 98:331-6.
8. Lyell A, Gordon AM, Dick HM, Sommerville RG. Mycoplasmas and erythema multiforme. Lancet 1967;25:116-8.
9. Genvert GI, Cohen EJ, Donnenfeld ED, Blecher MH. Erythema multiforme after use of topical sulfacetamide. Am J Ophthalmol 1985; 99:465-8.
10. Granstein RD. Erythema Multiforme Major (Stevens-Johnson Syndrome). In: Albert DM, Jakobiec FA.eds. Principles and Practice of Ophthalmology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p.3169-70.
11. Bushkell LL, Mackel SE, Jordon RE. Erythema multiforme. Direct immunofluorescence studies and detection of circulating immune complexes. J Invest Dermatol 1980; 74(5):372-4.
12. Bean SF, Quezada RK. Recurrent oral erythema multiforme. JAMA 1983; 249 (20):2810-2.
13. Şengör T. Temel Göz Hastalıkları. Aydın P, Akova Y, editörler. Ankara: Güneş Kitapevi; 2001. p.137-8.
14. Elder D. Lever's histopathology of the skin.8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p.239-41.
15. Maden A. Oküloplastik cerrahi. 1.baskı. İzmir: Punto yayıncılık; 1995. p.83-84.
16. Faraj HG, Hoang-Xuan T. Chronic cicatrizing conjunctivitis. Curr Opin Ophthalmol 2001; 12:250-7.
17. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. London. 4<sup>th</sup> ed. Reed Educational and Professional Publishing 1997, 88-9.
18. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities. Arch Ophthalmol 1984;102:1049-51.
19. Orhan M, Erdener U, İrkeç M. Stevens Johnson Sendromunda Göz Bulguları. XXIII. Ulusal Türk Oft Kong Bült. Köker ÖF, Ersöz TR, Mürşitoğlu M, Kaya A, editörler, Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi; 1989. p.49-52.
20. Wright P, Collin JRO. The ocular complications of Stevens-Johnson Syndrome and their management. Treans Ophthalm. Soc UK 1983,103-338.
21. Arstikaitis MJ. Ocular aftermath of Stevens-Johnson Syndrome. Arch Ophthalmol 1973; 90:376-9.
22. Yaşar T, Çinal A, Özdemir M. Epidermolizis büllozalı iki olguda göz tutulumu. T Oft Gaz 2000;30:607-9.
23. Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, et al. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson Syndrome. Am J Ophthalmol 1996; 122:38-52.
24. Rasmussen JE. Erythema multiforme in children. Br J Dermatol 1976;95:181-1
25. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immoglobulin. Science 1998; 282:490-3.
26. Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Kaufman SC. The Cornea. 2<sup>nd</sup> edition. Boston: Butterworth-Heinemann 2000. p.549-55.
27. Tugal-Tutkun İ, Akova Aydın Y, Foster CS. Penetrating keratoplasty in cicatrizing conjunctival disease. Ophthalmology 1995;102(4):577-84.