

Fenitoin Bağlı Toksik Epidermal Nekrolizis ve Stevens-Johnson Sendromu Gelişen İki Olguda Göz Tutulumu

Ocular Involvement in Two Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome Cases Associated with Phenytoin Use

Yrd.Doç.Dr. Mesut COŞKUN,^a
Yrd.Doç.Dr. Uęurcan KESKİN,^a
Yrd.Doç.Dr. Özgür İLHAN,^a
Yrd.Doç.Dr. Esra AYHAN TUZCU,^a
Yrd.Doç.Dr. Emre AYINTAP,^a
Dr. Hilal KAHRAMAN,^a
Doç.Dr. Hüseyin ÖKSÜZ^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Hatay

Geliş Tarihi/Received: 22.11.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 08.03.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yrd.Doç.Dr. Mesut COŞKUN
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Hatay,
TÜRKİYE/TURKEY
drmesutcoskun@hotmail.com

ÖZET Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizis (TEN), genellikle ilaçlara bağlı gelişen, cilt ve müköz membranları tutan, benzer iki hastalıktır. Oküler yüzeyler bu iki hastalıkta oldukça sık tutulan müköz membranlardır. Bizim, antiepileptiklerden fenitoinin neden olduğu TEN'li olgumuzda, hastalığın akut aşamasında, gözlerde yaygın konjonktival inflamasyon ve ülserlere bağlı semblefaron oluşumu, konjonktival forniks kaybı, korneada persistan epitel erozyonu, stromal inceltme ve sol gözde korneal perforasyon gelişti. SJS'li olgumuzda nispeten sakin geçen akut evreden sonra, kapaklarda kalınlaşma ve deformasyon, trikiyazis, konjonktivada yaygın keratinizasyon, semblefaron oluşumu ve forniks kaybı, korneada konjonktivalizasyon ve kesafetle birlikte oküler yüzey hasarı ve kuru göz gelişti. Bu hastalıkların henüz spesifik tedavileri yoktur. Fakat günümüzde bu hastalıkların akut dönemlerinde, sistemik ve topikal steroidler, lumbrikan damla ve jeller, profilaktik antibiyotikli damlalar, çeşitli immünomodülatörler ve plazmaferez gibi tedaviler uygulanmaktadır. Bu tedavi yaklaşımlarına rağmen göz tutulumu ciddi olabilmekte, tedaviler oküler komplikasyonların önlenmesinde yetersiz kalabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Stevens-Johnson sendromu; toksik epidermal nekrolizis; fenitoin; göz belirtileri

ABSTRACT Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are similar disorders which occurs generally due to drugs, involves skin and mucous membranes. Ocular surfaces are frequently involved in these disorders. In the case of TEN associated with phenytoin; corneal perforation in left eye developed in addition to the conjunctival inflammation in both eyes and symblefaron formation fornix absence, corneal epithelial erosions and stromal thinning in the acute phase. After the mild acute phase, the case with SJS had thickening and deformation in the eyelid, trichiasis, keratinization in conjunctiva, symblefaron formation and fornix absence, conjunctivalization in cornea, opacification with ocular surface destruction and dry eye was developed. SJS and TEN have no specific treatment until now. However, topical steroids, lubricant drops and gels, prophylactic antibiotic drops, immunomodulators and plasmapheresis are being used today. Ocular involvement can be serious despite these treatment modalities and can be insufficient to prevent ocular complications.

Key Words: Steven-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; phenytoin; eye manifestations

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2012;21(2):112-6

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizis (TEN); akut gelişen, ciddi seyreden ve nadir görülen ilaç reaksiyonlarıdır. Bu ilaç reaksiyonları öncelikle deriyi etkiler, fakat oküler, oral ve genital müköz membran tutulumu da oldukça yaygındır.¹⁻³ Bu hastalıklar benzer klinik tablonun farklı ağırlık ve mortaliteye sahip formları olarak kabul edilebilir.⁴ SJS'de tutulum vücut yüzey alanının (VYA) %10'undan azken,

TEN'de tutulan alan VYA'nın %30'undan fazladır.³ Bu hastalıklar epidermiste yaygın harabiyet ve dekolmana, müköz membranlarda da ciddi erozyonlara neden olur ve bu durum yaşamı tehdit edici boyutta olabilir.¹

Oküler komplikasyonlar SJS ve TEN'de oldukça yaygın görülür ve genellikle konjonktiva, kornea ve göz kapağını tutar. Göz problemleri akut dönemde cilt tutulumuyla bağlantılı olabilir veya cilt döküntülerinden sonra gelişebilir.⁵ Bu komplikasyonlar ciddi olabilir, korneal skar ve neovaskülarizasyon nedeni ile kalıcı görme kayıplarına yol açabilir.^{6,7}

SJS ve TEN'in nedeni kesin olarak bilinmemektedir, fakat başta ilaçlar [(antikonvülzanlar, antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAI)], anti-gut ajanlar üzere bazı viral ajanlar (herpes virüs) ve mikoplazmalar gibi çevresel faktörlerin yol açtığı otoimmün bir reaksiyonun olduğu kabul edilmektedir.^{8,9}

Biz bu raporumuzda amaç olarak antikonvülzanlardan fenitoinin neden olduğu TEN ve SJS'li iki olgudaki göz bulgularını ve gelişen komplikasyonları sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

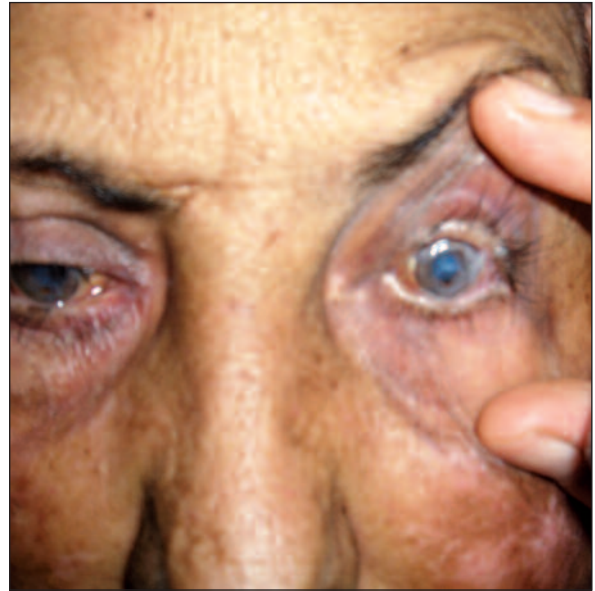
Elli yaşında kadın hasta, yaklaşık bir buçuk ay önce intrakraniyal kist nedeni ile opere edilmiş ve hastaya operasyon sonrası profilaktik anti-epileptik ajan olarak epdantoin başlanmış. Tedavi başladıktan yaklaşık 3 hafta sonra ciltte, ağız ve göz çevresinde büllöz lezyonlar, yara oluşması ve ciltte soyulma şikâyetleri ile dermatoloji kliniğine başvurmuş. Burada hastaya TEN tanısı konularak hastaneye yatırılmış. İlgili bölümlerle (göz, beyin cerrahi, nöroloji ve iç hastalıkları) değerlendirilen hastaya sistemik steroid ve profilaktik antibiyotik tedavisinin yanı sıra topikal cilt pomatları, plazmaferez ve sıvı destek tedavisi uygulanmış.

Hastanın yapılan göz değerlendirmesinde, her iki göz kapağı serbest kenarları ve konjonktivada hiperemi, konjonktivada büllöz ve psödomembranöz lezyonlar, mukopürülan sekresyon, konjonktivada özellikle alt fornikte yapışıklıklar ve forniks

kaybı, sol göz korneasında daha belirgin olmak üzere her iki korneada epitel düzensizlikleri ve stromal incelme, incelen sahaların etrafında epitel harabiyeti, stromal ödem ve kesafet izlendi (Resim 1). Hastanın üç haftası yoğun bakımda olmak üzere takip edildiği toplam 26 gün boyunca sistemik tedaviye ek olarak koruyucu lumbrikan özelliği olan topikal antibiyotikli pomad, prezervansız suni gözyaşı damla ve jelleri, topikal steroidli damla, günlük konjonktival yapışıklıkların açılması ve semblefaron lamı uygulandı. Hastanın hastanede yattığı süre boyunca yapılan göz kontrollerinde sol korneada spontan perforasyon olduğu, buna bağlı olarak hastada ön kamera kaybı ve sekonder katarakt geliştiği gözlemlendi. Hastanın genel durumunun elverişsiz olması ve hasta yakınlarının onay vermemesi nedeni ile oküler yüzey restorasyonuna yönelik herhangi bir cerrahi girişimde bulunulmadı. Maalesof hastamızın taburcu olduktan sonra kontrollere gelmemesi nedeni ile kronik dönem bulguları gözlemlenemedi.

OLGU 2

Otuz beş yaşındaki kadın hasta, kliniğimize 5-6 gün önce başlayan hafif ateş, yorgunluk, bitkinlik, kas ve eklem ağrıları, oküler yönden; gözlerde su-



RESİM 1: Toksik epidermal nekrolizisli olgumuzun her iki gözünde semblefaron konjonktival forniks kaybı ve korneal epitel erozyonu ile birlikte, özellikle sol gözde persistan korneal incelme ve spontan korneal perforasyon izleniyor. (Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

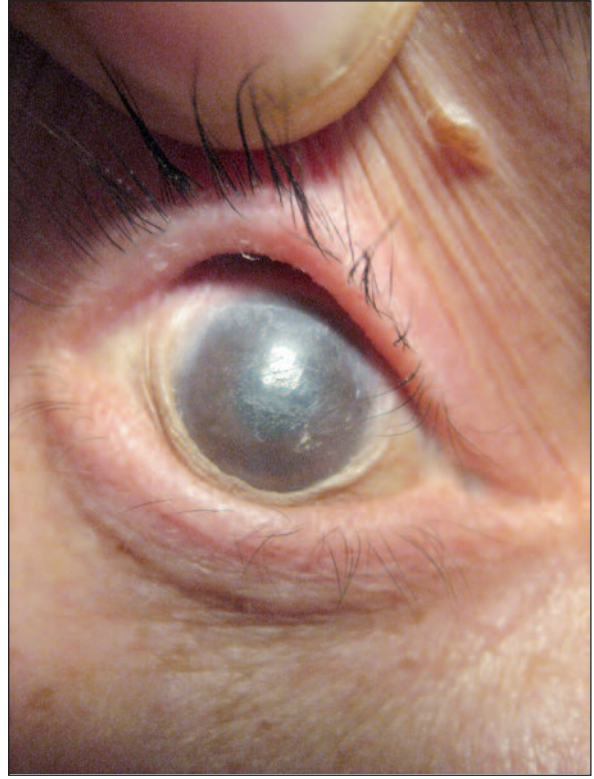
lanma, fotofobi, kızarıklık, göz kapaklarında yer yer kabuk tutan kanamalı yaralar ve sarı-kahverengi akıntı ile başvurdu. Yapılan göz muayenesinde; kapaklarda ödem, kapak serbest kenarlarında ve konjonktivada hiperemi, yer yer kanamalı psödomebranlar, özellikle konjonktivada yüzeyi kanamalı yer yer nekrotik alanların izlendiği epitel erozyonları ve mukopürülan konjonktivit mevcuttu. Ağızda erode, psödomebranlı ve kanamalı stomatit, ağız çevresi ve yüz başta olmak üzere el ve ayaklarda vezikülobüllöz lezyonlar vardı.

Hastanın anamnezinden herhangi bir enfeksiyon öyküsü olmadığı, fakat 2-3 hafta önce hastaya epilepsi nedeni ile fenitoin başlandığı öğrenildi. Tıbbi öykü, klinik görünüm, sistemik ve dermatolojik değerlendirmeler ışığında hastaya SJS tanısı konuldu. Yapılan laboratuvar incelemeleri; kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), rutin biyokimyasal testler, PA akciğer grafisi ve EKG'si normal olarak değerlendirildi. Tedavi olarak danışılan kliniklerce önerilen sıvı destek ve sistemik steroid tedavisine ek olarak göz tutulumu için; yoğun suni gözyaşı, topikal steroidli ve antibiyotikli damlalar, günlük semblefaronların açılması ve semblefaron lamı aktif dönem boyunca uygulandı. Hastanın akut dönem mukoza ve cilt lezyonları 4-5 haftalık tedavi ve takip süresinde iyileşti.

Hastanın geç dönem takiplerinde 4. aydan sonra kapak kenarlarında kalınlaşma ve düzensizlik, kirpiklerde trikiyazis, konjonktival yüzeyde keratinizasyon ve epidermalizasyon, semblefaron formasyonu ve konjonktival forniks kaybı oluştu. Muhtemelen oküler yüzeyde oluşan düzensizlik, goblet hücre harabiyeti ve adnekslerdeki salgı bezlerinin skatrizasyonuna bağlı oküler yüzey hasarı, kuru göz ve korneal kesafet gelişti (Resim 2).

TARTIŞMA

Etiyolojisinde halen çevresel faktörlerin tetiklediği immün yanıtın olduğu düşünülen SJS ve TEN'de doku düzeyinde periferik kan mononükleer hücreleri tarafından salgılanan özel kimyasalların (Fas ligand) aktivasyonu ve apoptozis yoluyla masif keratinosit hücre ölümünün neden olduğu epider-



RESİM 2: Stevens-Johnson sendromlu olgumuzun sol göz kapağında trikiyazis, konjonktivada yaygın keratinizasyon, semblefaron ve konjonktival forniks kaybı, korneada konjonktivalizasyon ve keratinizasyonla birlikte yaygın oküler yüzey hasarı görülüyor.

(Renkli hali için Bkz. <http://oftalmoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

mal nekroliz gösterilmiştir.¹⁰ Önceki çalışmalarda bu süreci başlatan en sık sebebin ilaçlar olduğu rapor edilmiştir.^{2,3,10} Batı toplumları ve Hindistan'da yapılan çalışmalarda en yaygın etkenin antibiyotikler, özellikle de sulfonamidlerin olduğu bildirilmiştir.¹¹ Fakat Asya'da yapılan toplum bazlı çalışmalarda en sık tetikleyici ajanın antikonvülzanlar özellikle de karbamazepinlerin olduğu ileri sürülmüştür.^{12,13} TEN ve SJS için yüksek riskli ilaçların araştırıldığı vaka kontrollü bir çalışmada sulfonamidler (rölatif risk, 172), karbamazepin (rölatif risk, 90), NSAİ'ler (rölatif risk, 72), fenitoin (rölatif risk, 53) ve allopurinol (rölatif risk, 52) en riskli ilaçlar olarak rapor edilmiştir.¹⁴ Bizim biri TEN, diğeri SJS tanısı alan iki olgumuzda da klinik tablonun tetikleyicisi olarak fenitoinin tespit edilmiş olması hem antikonvülzanların bu yöndeki ününü pekiştirmekte, hem de Asya toplumlarında bu ilaçların antibiyotiklere oranla daha sık SJS ve TEN'e

yol açtığı görüşünü desteklemektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak, belirli ilaç tiplerinin neden olduğu SJS/TEN'in insidansının farklı olduğu, bunun sebebinin de coğrafik olarak, verilen ilaç tiplerinin bölgesel farklılığı, diğer çevresel faktörler ve/veya genetik farklılıkların olduğu ileri sürülmüştür.⁸

SJS ve TEN'de göz tutulumu birçok araştırmada tanımlandığı gibi hafif, orta veya ağır olabilir.^{3,8} Hafif tutulumda kapakta eritem veya ödem, konjonktivada enjeksiyon veya kemozis görülür. Orta tutulumda konjonktival membran veya psödomembran, medikal tedavi ile iyileşen %30'dan fazla korneal erozyon veya epitel defekti ve/veya korneal ülserasyon ve infiltrat olabilir. Ağır formda ise ciddi oküler inflamasyon, semblefaron formasyonu ve/veya konjonktival forniks kaybı, medikal tedavi ile iyileşmeyen korneal infiltrasyon veya ülser ek olarak görme kaybı görülebilir.

Göz tutulumunun sıklığı ve derecesinin araştırıldığı birçok çalışmada benzer oranlar rapor edilmiştir. Bunlardan Cheng ve ark., 207 SJS/TEN'li hastalarının %60,1'de göz tutulumu olurken, etkilenen gözlerin %90'ında hafif (kapak ödemi, eritem, crusting ve konjonktival hiperemi), %8,6'sında orta (kemozis, konjonktival membran, psödomembran formasyonu) göz problemleri görülürken, hastalarının %18'inde de korneal tutulum olduğunu bildirmişlerdir.⁸ Bir başka çalışmada hastaların %84'ünde göz tutulumu gözlenirken, etkilenmenin ciddiyeti açısından hastaların %44'ünde hafif, %20'sinde orta ve %20'sinde ciddi göz problemleri tespit edilmiştir.² Yüz on yedi hastayı kapsayan bir diğer çalışmada, hastaların %69'unda göz tutumu izlenirken, bunların %40'ında hafif, %25'inde orta ve %4'ünde ciddi göz bulgusu saptanmıştır. Gueudry ve ark., 159 hastanın 117 (%74)'sinde göz tutulumunun olduğunu bildirmişlerdir.¹⁵

PEN ve SJS'de etkilenen vücut yüzeyinin oranı ile akut evredeki göz tutulumunun sıklık ve ciddiyeti arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Buna göre toplam vücut yüzeyinin %10'undan fazla tutulumu sahip hastalarda göz tutulumu daha sık olmakta ve oküler müköz membran daha ciddi boyutta etkilenmektedir.^{2,3,15} Bizim TEN tanısı alan olgumuzda, akut dönemde semblefaron formasyonu, konjonkti-

val forniks kaybı ve korneal erime ile birlikte spontan korneal perforasyon ve görme kaybının gelişmesi, SJS tanısı alan diğer olgumuzun akut evrede göz tutulumunun nispeten hafif seyretmesi bu bakımdan anlamlı olabilir.

Ciddi ve uzun süreli akut oküler inflamasyon geç dönem oküler komplikasyonların gelişme riskini artırır. Göz yüzeyinde oluşan iltihabi bir reaksiyon goblet hücrelerinin tahrip olması ve müsin sekresyonunda azalmayla sonuçlanır, bu da gözyaşı dağılımını ve stabilitesini bozar. Skatrizasyonla iyileşme kuru göz, korneal opasifikasyon ve/veya göz kapağı deformitesine yol açabilir.^{8,9} Kırk dört hastanın (tüm hastaların %37,6'sı) 6 aydan daha uzun süre takip edildiği bir çalışmada, hastaların yarısında geç dönem oküler komplikasyon gelişmiş, ciddi kuru göz ve trikiyazis de en sık karşılaşılan geç evre göz komplikasyonları olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada biri perfore olmuş korneal ülser, diğeri korneanın total konjonktivalizasyonuna yol açan persistan epitel defektine bağlı iki hastada görme kaybının geliştiği bildirilmiştir.³ Bir başka çalışmada, 3 aylık takip periyodunun sonunda 128 hastanın 24 (%18,8)'ünde oküler sekel gelişmiş, kuru göz, konjonktival veya korneal skar ve semblefaron en sık gelişen sekeller olarak not edilmiştir.⁸ Kuru göz sendromu ve subkonjonktival fibröz skarın, en sık karşılaşılan geç oküler komplikasyon olduğu kaydedilen diğer bir çalışmada, 3'ü bilateral korneanın konjonktivalizasyonuna bağlı, 1'i ciddi keratokonjonktivitis sikkaya bağlı toplam 4 hastada görme kaybı olduğu belirtilmiştir.¹⁵ Bizim akut inflamasyon aşaması daha ciddi seyreden TEN'li olgumuzda bilateral persistan korneal ülserle birlikte, sol gözünde spontan korneal perforasyon ve ciddi görme kaybı oluşan olgumuzu maalesef sekel aşamasını görece kadar uzun süre (hasta yoğun bakım ve serviste yattığı toplam 26 gün boyunca izlendi) takip edemedik. Fakat akut evresi nispeten sakin geçen (membranöz konjonktivit) SJS'li olgumuzda 4 aylık takibin sonunda, kapaklarda trikiyazis ve deformasyon, konjonktivada keratinizasyon, fibrinöz skar ve forniks kaybı, korneada konjonktivalizasyon ve kesafetle birlikte ciddi kuru göz ve görme kaybı gelişti.

Stevens-Johnson sendromu ve TEN'de genel klinik tabloya yönelik, henüz etkili ve spesifik bir tedavi olmadığı gibi, oküler hasar ve komplikasyonları önlemek içinde spesifik bir tedavi yoktur.¹⁵ Lokal ve sistemik steroidlerin kullanımına dayanan mevcut tedavi stratejisi geç oküler komplikasyonların önlenmesi için yeterli değildir.¹⁶ Bununla birlikte akut inflamasyon döneminde, bileşimindeki koruyucu maddeler sebebiyle oküler yüzey hasarına neden olduğu bilinen göz damlalarından kaçınarak, koruyucu içermeyen ürünlerin kullanılması önerilmiştir.^{3,17} Böylesi durumlarda NSAİ içerikli göz damlalarının da iyatrojenik etkilerinin olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Son zamanlarda, kontrol gurubundan yoksun küçük serilerde ve az sayıdaki olgu raporlarında siklosporin, siklofosfamid, N-asetilsistein ve plazmaferez gibi immunsupresif tedavilerin ve/veya diğer anti-inflamatuvarların yararlı etkileri olduğu ileri sürülmüştür.¹⁹ Bizim TEN'li olan olguya akut evrede topikal ve sistemik steroid, ko-

ruyucu madde içermeyen lumbrikan damlalar ve plazmaferez uygulanmasına rağmen, persistan korneal ülserasyon ve spontan korneal perforasyon gibi oldukça yıkıcı oküler komplikasyonların gelişmesi, SJS'li diğer hastamızda da uygulanan güncel tedavi ve göreceli sakin geçen akut evreye rağmen, geç dönemde konjonktival forniks kaybı, semblefaron oluşumu, korneanın konjoktivalizasyonu ve ciddi kuru göz gelişmesi, bu hastalıkların doğasındaki belirsizlik ve tedavilerindeki yetersizliklerle açıklanabilir.

Sonuç olarak bu hastalıkların oluş mekanizmasıyla ilgili bilgilerimizin sürekli artmasına rağmen, cilt tutulumundan farklı olarak, oküler hasarın patogenezi açıklayabilmek için daha fazla araştırma gerekmektedir. Yeni topikal ve sistemik immünomodulator tedavilerin, SJS ve TEN'de oküler inflamasyonu ve geç dönem sekelleri önleyip önleyemeyeceğini belirlemek için iyi planlanmış, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922;24(6):526-33.
2. Morales ME, Purdue GF, Verity SM, Arnoldo BD, Blomquist PH. Ophthalmic Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis and Relation to SCORTEN. *Am J Ophthalmol* 2010;150(4):505-510.e1.
3. Yip LW, Thong BY, Lim J, Tan AW, Wong HB, Handa S, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy* 2007;62(5):527-31.
4. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145(2):157-62.
5. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Inatomi T, Shirakata Y, Ikezawa Z, et al. Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 2009;116(4):685-90.
6. Sotozono C, Ang LP, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, et al. New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2007;114(7):1294-302.
7. Nordlund ML, Holland EJ, Kersten RC. Ocular surface reconstruction in a patient with complete ankyloblepharon resulting from stevens-johnson syndrome. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(6):934-5.
8. Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho CL, Sheu HM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea* 2007;26(2):123-9.
9. Pelit A, Akova Y. [Ocular findings and management in Stevens-Johnson syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(3):284-8.
10. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003;162(5):1515-20.
11. Pushker N, Tandon R, Vajpayee RB. Stevens-Johnson syndrome in India - risk factors, ocular manifestations and management. *Ophthalmologica* 2000;214(4):285-8.
12. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428(6982):486.
13. Demir G, Aşık Eren G, Kızanlık Y, Yavuz E, Çukurova Z, Hergünel GO. [Toxic epidermal necrolysis-induced by phenytoin: case report]. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2008; 6(3):155-8.
14. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333(24):1600-7.
15. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145(2):157-62.
16. Power WJ, Ghoraihi M, Merayo-Llaves J, Neves RA, Foster CS. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995;102(11):1669-76.
17. Baudouin C. Allergic reaction to topical eye-drops. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(5):459-63.
18. Isawi H, Dhaliwal DK. Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1644-6.
19. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153(2): 241-53.