

DERLEME / REVIEW

Lignöz Konjonktivit

Ligneous Conjunctivitis

Sibel İNAN¹

¹Afyon Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

Geliş Tarihi / Received: 22.05.2012

Kabul Tarihi / Accepted: 28.05.2012

ÖZET

Lignöz konjonktivit oldukça nadir görülen konjonktivitlerden olup hem hasta hem de hekim için üstesinden gelmesi zorluk oluşturan bir tablodur. Sıklıkla iki gözü de tutan lignöz konjonktivit odunumsu görünümünde yalancı membran oluşumu ile karakterizedir. Göz kapakları ters çevrildiğinde tüm konjonktivayı kaplamış olarak görülen lezyon, fibrinden zengin olup sarımsı mukoid bir akıntı ile örtülmüş olabilir. Lezyon tedavi edilse bile tekrarlama eğilimindedir. Lignöz konjonktivit plazminojen defekti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lezyonlar konjonktiva dışında vücuttaki diğer mukozalarda da ortaya çıkabilir. Lignöz konjonktivite eşlik eden diğer sistemik patolojiler de bildirilmiştir. Son yıllarda tedavisinde yeni yöntemler uygulanmaya çalışılmaktadır. Az rastlanan bu konjonktivit türünün zamanında ve doğru teşhis edilip tedavisinin doğru yönetilmesi önem arz etmektedir. Makalede lignöz konjonktivit klinik, tarihçe, patogenez ve güncel tedavileri ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lignöz, Konjonktivit, Etiyopatogenez, Klinik, Tedavi

ABSTRACT

Ligneous conjunctivitis is one of the very rarely seen conjunctivitis and a clinical picture that is difficult to manage for both patient and physician. Ligneous conjunctivitis, often bilateral, is characterized by pseudomembran formation with ligneous-like appearance. It is seen as fibrin-rich and firm material covering the all area of the palpebral conjunctiva with overlying yellow mucoid discharge when lids are inverted. Lesions have a tendency of recurrence even if treated suitably. Association of ligneous conjunctivitis with systemic plasminogen deficiency has been shown. Lesions may also develop in the other mucosal structures of the body. Concurrent or accompanied systemic pathologies together with its presentation have been reported. New treatment modalities have been tried to apply for management of ligneous conjunctivitis in individual case reports in recent years. It is important to early and correct diagnosis of this type of conjunctivitis as well as suitable management. Update information about presentation, history, etiopathogenesis and management of ligneous conjunctivitis has been given in this review article.

Key Words: Ligneous, Conjunctivitis, Etiopathogenesis, Clinic Presentation, Management

GİRİŞ

Lignöz konjonktivit primer veya travmatik etkiye sekonder olarak ortaya çıkabilen tarsal konjonktivada odunsu görünümlü membran ve psödomembran formasyonu ile seyreden az görülen bir rahatsızlıktır. Nadir bir konjonktivit türü olan lignöz konjonktivit hastalar için oldukça rahatsız edici bir durum olup hekim için de gerek tekrarlayıcı olması gerek ise tedavisinin zorlu olması nedeniyle özellik göstermektedir. Ortaya çıkan bu lezyonun görünümü veya kapağın sert bir şekil almasından dolayı ile İngilizce literatürde "Ligneous" yani odunsu kelimesi ile isimlendirilmiştir. Etiyolojide plazminojen defekti önemli yer tutar. Sistemik plazminojen defektine bağlı olarak ekstraokuler mukozalarda da psödomembran oluşumu tabloya eşlik edebilir.

TARİHÇE

Lignöz konjonktivitte hastalık göz kapağında klasik odunsu görünümlü lezyonla kendini göstermektedir. Bu ayırt edici özellik hyalinize bağ dokusunun düzensiz bir şekilde çoğalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Lignöz konjonktivitle ilgili ilk referans 1854' de Von Graefe ile 5 vaka olarak literatürde bildirilmiştir. Borel, 1933' de ilk olarak bu durumu adlandırmış fakat o zamandan bu yana birçok değişik isimler almıştır. Hogan, 1947'de kronik lignöz konjonktiviti bir membranöz konjonktiviti gibi sınıflandırmıştır. Verhoeff, 1958 yılında palpebral konjonktivanın tekrarlayıcı postmembranöz granülomu olarak nitelendirmiş ve bu durumun genellikle nazofarenjit ile birlikteliğini öne sürüp primer enfeksiyöz ajanın muhtemel bir virüs ileri sürmüştür. Paufigue ve Moreau 1953'de hastalığın sistemik rahatsızlıkla birlikteliği olan ve olmayan değişken durumları olduğunu bildirmişlerdir (1).

ORTAYA ÇIKIŞI

Lignöz konjonktiviti çocuklarda görülmeye eğilimlidir ve aynı ailenin diğer bireylerinde de görülebilir. Sıklıkla infantları ve küçük yaşta çocukları etkiler. Ortaya çıkışı genellikle

çocukluk dönemi olmakla beraber ileri yaşlarda da gözlenebilir. Kadın cinsiyet hafifçe daha sık etkilenmektedir. Ailesel yatkınlık ileri sürülse de çoğu vaka sporadik ortaya çıkmaktadır (2).

ETİYOLOGENEZ

Lignöz konjonktivitin neden ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyon veya travma gibi enflamatuar bir uyarana anormal doku cevabı sonucunda anormal fibrin üretimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Konjonktival membranın patolojik tanımlaması 1897'de yapılmış ve teşhiste bakteriyolojik yaklaşım önerilmiştir. Fakat konjonktiva sterilizasyonu ne bir kür sağlamış ne de membran formasyonunu engellemeyi sağlamıştır. Bazı vakalarda nazofarenjit, vajinit gibi sistemik bulgularla birliktelik te rapor edilmiştir ve virüs etiyojisi düşünülmüş fakat doğrulanmamıştır. Rickettsia ve fungus izolasyonu da başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Ancak bazen çocuğun ateşlenmesi ile tablonun tetiklenmesi henüz açıklanamamış bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Lignöz konjonktiviti olgulardaki membran oluşumunun sadece herediter duyarlılığa bağlı olmayıp aynı zamanda travmatik etkilere bağlı anormal doku cevabı ile ilişkili olabileceği de ileri sürülmüştür. Çünkü bazen küçük bir travma ile hastalık tetiklenebilmektedir. Ancak bu doku cevabına neden olan faktörler tam olarak açıklanamamıştır. 1966'da Francois ve ark. ları lignöz konjonktiviti dokusundan alınan biyopsi de mukopolisakkarit materyali göstermişlerdir. Dolayısıyla etiolojide ana faktörün herediter bir zeminde konjonktiva metabolizmasındaki bir bozukluk olduğu düşünülmüştür (1,2). Bir çalışmada anne ve babası akraba olan 4 çocuklu bir ailenin biri erkek biri kız iki çocuğunda lignöz konjonktiviti tespit edilmiş ve etiolojide hereditenin rolü desteklenmiştir (3). Yapılan diğer bir çalışmada lignöz konjonktivitte kompakt bir bağ dokusu içinde çok sayıda ince duvarlı damarlar gösterilmiştir (4).

Lignöz konjonktivitinin histopatolojisinde subepitelyal eozinofilik amorf materyalle karışık kronik ve akut enflamatuar hücreler bulunmaktadır. Bu hücrelerin arasında lenfositler, plazmositler, nötrofiller ve eozinofiller yer alır. Amorf materyal hiperpermeabil kan damarlarından sızan fibrin, immünglobulin ve albümini içermektedir (5). Membran üstünde epitel atrofikdir veya yoktur. İmmünohistokimyasal teknikler kullanılarak aktive T lenfositler ve plazma hücreleri ve B lenfositlerin fokal birikimi gösterilmiştir. Bu lezyonlarda aselüler, eozinofilik, PAS(+) hyalinize materyal, granülasyon doku alanı ve hücrel infiltrasyon alanı olmak üzere üç komponent gösterilmiş ve tedavide topikal siklosporin kullanılarak remisyon sağlanan vakalar bildirilmiştir (6,7).

Topikal hyaluronidaz tedavisinin tek başına etkili olamadığı ve bundan dolayı tek sebebin hyaluronik asit olmayacağı düşünülmüştür. Buna karşılık inflamasyon ve dejenerasyon bölgelerinde çok miktarda arjirofil lif içeriği izlenmiş ve izlenen fibrin içeriği savunmaya yönelik vasküler geçirgenlik artışını göstermiştir (8).

Lignöz konjonktivit dış irritanlar ve oküler cerrahi ile ilgili olarak ortaya çıkabilir(9). Lignöz konjonktivitli çoğu vakada plazminojen defekti bulunmuştur ve lezyonlar bozulmuş yara iyileşmesiyle meydana gelmiştir. Diğer mukozal bölgelerini de içeren sistemik semptomlarla birliktelik görülebilir (2). Lignöz konjonktivit ile plazminojen gen mutasyonu arasında muhtemel bir ilişki ileri sürülmüştür (10). Lignöz konjonktivitinin otozomal resesif kalıtımla birlikteliği de gösterilmiştir (11). Son yayınlarda prostetik göz kullanımının ciddi plazminojen defekti olan hastada lignöz konjonktiviti indüklediği gösterilmiştir (12).

KLİNİK BULGULAR VE TANI

Olay bir konjonktivit tablosu ile başlar ve sıklıkla öncesinde ateşli bir hastalık, üst solunum yolu enfeksiyonu veya bir travma öyküsü var olabilir. Lignöz konjonktivit sıklıkla akut veya subakut konjonktivit olarak başlar. Ancak konjonktiva lezyonu sinsi bir

başlangıç ve tedrici bir seyir gösterebilir. Kronik bir iritasyon ve buna bağlı semptomlar söz konusudur. İlk görüldüğünde sıklıkla göz hiperemiktir, akıntı ve kapaklarda şişlik vardır. Tarsal konjonktivalarda membran ve psödomembran oluşur. Sıklıkla üst tarsal konjonktivada olmak üzere alt tarsal ve daha az olarak bulber konjonktivada da gelişebilir. Direkt bakıda kapak kenarından ucu gözüken odunsu lezyon fark edilebilir. Kapaklar ters çevrildiğinde tüm palpebral konjonktivayı örtmüş olan sarımsı ve sert bir doku göze çarpar. Bu lezyon fibrinden zengin olup yalnızca membran oluşumundadır (**Resim 1**). Lezyonun üstü beyaz veya sarımsı kalın bir mukoid akıntı ile kaplı olabilir. Membran üstünde yer yer hemorajik alanlar dikkati çekebilir. Membran altta tabanına sıkıca yapışık ve üst yüzeyi göz kapaklarının hareketinden ve de kapak ile göz küresi arasında sıkışmasından dolayı düzleşmiş olarak görülür. Psödomembran kolayca soyulabilirken, membranın kaldırılması ile kanama görülebilir. Subepitelyal depozitler var olabilir. Bu subepitelyal depozitler hyalin benzeri bir materyalden oluşmuştur ve başlıca fibrin ve granülasyon dokusu içerir.

Resim 1. Lignöz konjonktivit tanısı konan bir olguda üst kapak tarsal konjonktivada membranöz lezyon izlenmektedir (Fotoğraf yazara aittir).



KLİNİK SEYİR ve PROGNOZ

Klinik seyir olgular arasında oldukça farklılıklar gösterebilir. Ciddi bir soruna yol açmadan ve de görme kaybına yol açmadan klinik tablo yıllarca sebat edebilir. Uzun bir sessiz dönem sonrası olay tekrarlar ve bu nöks sıklıkla ateşli

bir hastalık sırasında olur. Uzun süreli olgularda korneada ve özellikle alt kadrandan başlamak üzere skarlaşma ve damarlanma gelişebilir. Korneada incelme ve erimeye yol açabilir. Korneal komplikasyon olguların yaklaşık dörtte birinde gelişir. Ancak çok ciddi keratopati veya kornea delinmesi çok nadirdir. Bazı olgularda sekonder enfeksiyon tabloya ilave olabilir. Olguların yaklaşık onda birinde spontan iyileşme görülebilmektedir (2).

AYIRICI TANI

Tipik olgularda tanının konulması zor olmamakla beraber ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bazı tablolar söz konusudur. Yabancı cisim reaksiyonuna bağlı konjonktiva granülomları, amiloid depozitleri, kedi tırmığı hastalığı, oftalmia nodozum, oküler tübeküloz ve Kimura hastalıkları ayırıcı tanıda akla gelebilecek durumlar arasında sayılabilir (13). Ayırıcı tanıda ek olarak enfektif membranöz ve psödomembranöz konjonktivitler, kimyasal yanıklar, Steven-Johnson sendromu da benzer tablolar nedeniyle düşünülmelidir (14).

SİSTEMİK BİRLİKTELİK

Benzer lezyonların, ağızda diş eti çevresinde, alt ve üst solunum yollarında, orta kulak ve servikte de gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu lezyonların lignöz konjonktivite ilaveten eş zamanlı olarak orta kulak, timpanik membran, larinks ve traheobronşiyal bölgelerde birlikteliği de gösterilmiştir. Lignöz konjonktivite sistemik olarak pulmoner tutulumla birlikteliği olan kimi olgular nadiren ölümcül seyredebilir (13,15,17). Literatür taramasında lignöz konjonktivite eşlik eden başka sistemik patolojilerin bildirildiği göze çarpmaktadır. Lignöz konjonktivit ile hidrosefali ve ek olarak hidrosel, pulmoner tutulum birlikteliği gösterilmiştir (17,18). Benzer şekilde tip 1 plazminojen defekti olan olgularda lignöz konjonktivit ile birlikte konjenital hidrosefali ya da pulmoner tutulum birlikteliği rapor edilmiştir (19,20). Homozigot tip 1 ya da heterozigot mutasyonlu plazminojen defekti bulunan vakalarda plazminojen aktivasyon defektinin yol açtığı fibrinolitik aktivite yoksunluğuyla birlikteliği olan lignöz konjonktivit vakaları bildirilmiş-

tir (10,21-24). Traneksamik asit, antifibrinolitik bir ilaçtır ve yan etkisi olarak lignöz konjonktivit birlikteliği gösterilmiştir. Antifibrinolitik ilaç tedavisi alan hastalarda lignöz konjonktivit tedavisine ek olarak antifibrinolitik tedavinin kesilmesi gerekebilir (13,25). Konjonktiva cerrahisinin de lignöz konjonktiviti indüklediğini gösteren olgular bildirilmiştir (26).

TEDAVİ

Lignöz konjonktivit keskin veya çok tatmin edici tedavisi bulunmamakla beraber son yıllarda özellikle patogenezi ile ilgili bilgilerin ışığında eklenen yeni önlemlerle birlikte aşağıda özetlenmiş olan tedavi seçenekleri mevcuttur.

Esas olarak odunsu yapının yerinden soyulması gerekli görünmektedir. Cerrahi bir işlem sayılabilecek bu kaldırma sonrası lezyon tabanına çok dikkatli bir şekilde diatermi uygulanabilir. Sadece odunsu lezyonun temizlenmesi ile olguların çoğunda kısa süre sonra lezyon tekrar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle lezyonun çıkarılması sonrası ilave tedaviler gerekmektedir. Lezyonun hemen çıkarılmasından sonra her saat başı damlatılmak üzere heparin ve steroidler topikal olarak uygulanabilir. Bu uygulama yara yeri epitelizasyonu tamamlanıncaya kadar devam etmelidir. Epitelizasyon tamamlandıktan sonra heparinli damla enflamasyon tamamen yatıştıncaya kadar azaltılarak kesilebilir. Lezyonun tekrar ortaya çıktığı gözlenir ise uzun süreli steroid ve siklosporin topikal olarak kullanmak gerekebilir. Cerrahi tedaviden sonra uzun süreli günlük heparin damla kullanımı ile etkili tedavi sağlanan olgular son yayınlarda rapor edilmiştir (27). Erken dönemde kullanılan topikal heparinin ya da topikal siklosporin, heparin ve steroid tedavisinin lignöz konjonktivit tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (28,29).

Hastalık nedeninin immün reaksiyon ve bundaki bozukluklar olduğu ve topikal siklosporin tedavisi ile tabloda gerilemeyi destekleyen yayınlar da bulunmaktadır (30,31).

Eksizyonun hemen ardından koter ile kanama kontrolü sağlandıktan sonra topikal heparin 5000 IU/ml ve %1 prednizolon saat başı; topikal

antibiyotik günde dört kez olmak üzere başlanabilir. Epitel iyileştiğinde heparin 1000 IU/ml dozuna ve steroidli damla da enflamasyonun şiddetine göre giderek azaltılır. Antibiyotikli damla ise kesilebilir. Bazı olgularda topikal siklosporin ve kromoglikatin faydalı olduğu bulunmuştur (32). Lignöz konjonktivit tedavisinde membranın cerrahi eksizyonu sonrası topikal siklosporin uygulaması nüksü önlemede etkili bulunmuştur (33).

Çok sayıda rekürrensleri olan plazminojen defektli olgularda membran eksizyonu sonrası subkonjonktival taze donmuş plazma enjeksiyonu ve topikal taze donmuş plazma ile tedaviye devam edilmesi de membran oluşumunu önlemeye yardımcı olabilir (34). Yeni doğanda plazminojen defekti ile birlikte lignöz konjonktivite cerrahi sonrası sistemik ve topikal taze donmuş plazma tedavisi hızlı rehabilitasyona yardımcı olmaktadır (35).

Bu membranöz dokunun cerrahi tedavisinden farklı olarak streptokinaz, streptodornase ve hyaluronidazı da içeren farklı tedavi yöntemleri de denenmiştir. Spaeth 1967'de bir vakasında sistemik ve topikal steroid ile birlikte sitozin arabinozid ve idoksuridine tedavisinin sınırlı bir iyileşme sağladığını rapor etmiştir. Hery, Demailly ve Dhermy, 1966'da x ray radyoterapisini takiben bukkal greft uygulamasının iyileşmeye yardımcı olduğunu bildirmişlerdir (1).

Pterygium eksizyonu sonrası bulber konjonktivada lignöz konjonktivit gözlenen bir olguda histokimyasal çalışmalar ile lezyonda hyaluronidaza duyarlı mukopolisakkarit gösterilmiş ve topikal hyaluronidaz ile alfa kemotripsin kullanılarak 20 aylık remisyon sağlanmıştır (36). Fibrinolizin ve krioterapi de lignöz konjonktivit tedavisinde uygulanmış olup, membran formasyonunun geciktirildiği gösterilmiştir (37). Vokal kordlarda rekürren poliplerle birlikteliği olan bir lignöz konjonktivit vakasında azathioprine tedavisi ile remisyon sağlanmıştır (38).

Lignöz konjonktivit ve ciddi plazminojen defekti birlikteliği olan olgularda intravenöz lys-plasminogen tedavisi ile semptomların gerilediği gözlemlenmiştir (39). Plazminojen

defekti bulunan lignöz konjonktivitli olgularda taze donmuş plazmadan topikal plazminojen hazırlanarak kronik membranlı konjonktivit tedavisinde iyileşme gösterilmiştir (40,41). Hidrosefali ve sık tekrarlayan pnömoniye ile birliktelignözkonjonktiviti olan bir hastada uzun süreli topikal siklosporine yanıtızlık nedeniyle topikal ve taze donmuş plazma tedavisi başlanmış ve tabloda düzleme görülmüştür (42). Amniotik membran transplantasyonu ile konjonktiva rekonstrüksiyonu da lignöz konjonktivitli hastalarda umut veren bir tedavi yöntemi olarak bulunmuştur (43). Crohn hastalığı ile birlikteliği olan endojen plazminojen düzeyleri normal bulunan kimyasal travmaya sekonder bir lignöz konjonktivit olgusu rapor edilmiş ve tedavisinde topikal steroid,%1 siklosporin, heparin ve hyaluronidaz uygulanmıştır (44). Japonya'dan bildirilen ciddi konjenital tip 1 plazminojen defekti olan vakalarda direkt trombin inhibitörü, topikal Argatroban ve topikal plazma ile başarılı tedavi uygulanmıştır (45).

Lignöz konjonktivit, membranöz konjonktivitler arasında hatırlanması gereken ve hasta görüldüğünde tanısı zorlanmadan konabilecek bir klinik tablo olup, tedavisinde güncel yöntemlerden yararlanıldığında çoğunlukla hastada rahatlatma sağlanabilmektedir. Oftalmik tablo ile ilgilenirken sistemik tutulumun da eşlik edebileceği unutulmamalı ve gerekli sistemik araştırma göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. McGrand JC, Rees DM, Harry J. Ligneous conjunctivitis. Br J Ophthalmol 1969;53:373381
2. Schuster V, Seregard S. Ligneous conjunctivitis. Surv Ophthalmol 2003;48:369-88
3. Başarer T, İskeleli G, Kayalı H ve ark. Odunsu konjonktivite hereditenin rolü. XV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongre Bülteni. Uludağ Üniversitesi Yayınları, Bursa 1983;397-402.
4. Hattat N, Kayalı H, İskeleli G ve ark. Bir odunsu konjonktivit vakası dolayısı ile. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1978;13:73-85.

- 5.** Hidayat AA, Riddle PJ. Ligneous conjunctivitis. A clinicopathologic study of 17 cases. *Ophthalmology* 1987;94:949-59.
- 6.** Holland EJ, Chan CC, Kuwabara T et al. Immunohistologic findings and results of treatment with cyclosporine in ligneous conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1989;107:160-166.
- 7.** Kaan G, Ozden O. Therapeutic use of topical cyclosporine. *Ann Ophthalmol* 1993;25:182-186.
- 8.** Energin F, Yakan B, Kaya M ve ark. Odunsu konjonktivitte histopatolojik ve ultrastrüktürel bulgular ile siklosporin tedavisi. *MN Oftalmoloji B*, 1995;2:308-311.
- 9.** Girard LJ, Veselinoviç A, Font RL. Ligneous conjunctivitis after pingueculae removal in an adult. *Cornea* 1989;8:7-14.
- 10.** Schuster V, Mingers AM, Seidenspinner S. Homozygous mutations in the plasminogen gene of two unrelated girls with ligneous conjunctivitis. *Blood* 1997;90:958-966.
- 11.** Bateman JB, Pettit TH, Isenberg SJ et al. Ligneous conjunctivitis : an autosomal recessive disorder. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1986;23:137-140.
- 12.** Yazıcı B, Yıldız M, İrfan T. Induction of bilateral ligneous conjunctivitis with the use of a prosthetic eye. *Int Ophthalmol* 2011;31:25-8.
- 13.** Kanski JJ and Bowling B .Clinical Ophthalmology. Chapter 5: Conjunctivitis, Seventh Edition, Elsevier & Saunders, London 2011:158-160.
- 14.** De Cock R. Membranaous, pseudomembraneous and ligneous conjunctivitis. *Dev Ophthalmol* 1997;28:32-45.
- 15.** Marcus DM, Walton D, Donshik P et al. Ligneous conjunctivitis with ear involvement. *Arch Ophthalmol* 1990;108:514-519.
- 16.** Cohen SR. Ligneous conjunctivitis: an ophthalmic disease with potentially fatal tracheobronchial obstruction. Laryngeal and tracheobronchial features. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99(7Pt1):509-512.
- 17.** Parunovic A, Stefanovic D. Conjunctivitis lignosa an hydrocephalus (an unusual association of 2 diseases). *Vestn Ophthalmol* 1993;109:30-1.
- 18.** Çiftçi E, İnce E, Akar N et al. Ligneous conjunctivitis, hydrocephalus, hydrocele and pulmonary involvement in a child with homozygous type 1 plasminogene deficiency. *Eur J Pediatr*. 2003;162:462-5.
- 19.** Schuster V, Seidenspinner S, Müller C. et al. Prenatal diagnosis in a family with severe type 1 plasminogen deficiency, ligneous conjunctivitis and congenital hydrocephalus *Prenat Diagn* 1999;19:483-7
- 20.** Ozelik U, Akçören Z, Anadol D et al. Pulmonary involvement in a child with ligneous conjunctivitis and homozygous type 1 plasminogen deficiency. *Pediatr Pulmonal* 2001;32:179-183.
- 21.** Mingers AM, Heinburger N, Zeitler P et al. Homozygous type 1 plasminogen deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:259-269.
- 22.** Mingers AM, Philipitsch A, Zeitler P et al. Human homozygous type 1 plasminogen deficiency and ligneous conjunctivitis. *APMIS* 1999;107:62-72.
- 23.** Schuster V, Seidenspinner S, Zeitler P. et al .Compound-heterozygous mutations in the plasminogen predispose to the development of ligneous conjunctivitis. *Blood* 1999; 93:3457-3466.
- 24.** Güllük G, Engin G, Kocabora S. et al. Odunsu konjonktivitli bir olguda oral tutulumla birlikte düşük plazminojen aktivitesi. *MN Oftalmoloji* 2004;11:168-70.

- 25.** Diamond JP, Chandra A, Williams C et al. Tranexamic acid-associated ligneous conjunctivitis with gingival and peritoneal lesions. *Br J Ophthalmol* 1991;75:753-754.
- 26.** Schwart GS, Holland EJ. Induction of ligneous conjunctivitis by conjunctival surgery. *Am J Ophthalmol* 1995;120:253-254.
- 27.** Hiremath M, Elder J, Newall F. et al. Heparin in the long-term management of ligneous conjunctivitis: a case report and review of literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:606-9.
- 28.** De Cock R, Ficher LA, Dart JG et al. Topical heparin in the treatment of ligneous conjunctivitis. *Ophthalmology* 1995;12:1654-59.
- 29.** Azad N, Zafar S, Khan A. Successful treatment of ligneous conjunctivitis with topical cyclosporine and heparine. *J AAPOS* 2009;13:519-20.
- 30.** Holland EJ, Olsen TW, Ketcham JM et al. Topical Cyclosporine A in the treatment of anterior segment inflammatory disease. *Cornea* 1993;12:413-419.
- 31.** Uslu H, İskeleli G, Arslan OŞ ve ark. Özelliği olan lignöz konjonktivitli iki olgu. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2001;31:4-8.
- 32.** Fraundler FT, Roy FH. Current Ocular Therapy 5. Section 19 .In: Romain De Cock. Ligneous conjunctivitis. W.B. Saunders Company 2000:336-337.
- 33.** Coşkun M, Ayıntap E, Keskin U ve ark. Lignöz konjonktivitte membran eksizyonu sonrası topikal siklosporin A kullanılan iki olgu. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2011;20:162-5.
- 34.** Tabbara KF. Prevention of ligneous conjunctivitis by topical and subconjunctival fresh frozen plasma. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:299-300.
- 35.** Gürlü VP, Demir M, Alimgil ML et al. Systemic and topical fresh frozen plasma treatment in a newborn with ligneous conjunctivitis. *Cornea* 2008; 27:501-3.
- 36.** Weinstock SM, Kieler RA. Bulbar ligneous conjunctivitis after pterygium removal in an elderly man. *Am J Ophthalmol* 1975;79:913-5.
- 37.** Melikian HE. Treatment of ligneous conjunctivitis. *Ann Ophthalmol* 1985;17:763-5.
- 38.** Cohen Tervaert D, Cruysberg JR, Deutman AF et al. Ligneous conjunctivitis. *Doc Ophthalmol* 1986;64:5-11.
- 39.** Kraft J, Lieb W, Zeitler P. Ligneous conjunctivitis in a girl with severe type 1 plasminogen deficiency. *Graefes Arch. Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:797-800.
- 40.** Watts P, Suresh P, Mezer E et al. Effective treatment of ligneous conjunctivitis with topical plasminogen. *Am J Ophthalmol* 2002;133:451-5.
- 41.** Heidemann DG, Williams GA, Hartzler M. et al. Treatment of ligneous conjunctivitis with topical plasmin and topical plasminogen. *Cornea* 2003; 22:760-2
- 42.** Sekeroğlu HT, Yağmur M, Erdem E ve ark. Dirençli bir lignöz konjonktivit olgusunda intravenöz ve topikal taze donmuş plazma tedavisi: Lignöz konjonktivitlere genel bir bakış. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2012;21:58-60
- 43.** Borabino S, Rolando M. Amniotic membrane transplantation in a case of ligneous conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:752-753.
- 44.** Fuentes-Paez G, Herreras JM, del C Mendez M. et al. Ligneous conjunctivitis in a patient with Crohn's disease. *Clin Ophthalmol* 2008;2:203-6.
- 45.** Suzuki T, Ikewaki J, Awata H et al. The first two Japanese cases of severe type 1 congenital plasminogen deficiency with ligneousconjunctivitis:succesfull treatment with direct thrombin inhibitör and fresh plasma. *Am J Hemat.* 2009;84:363-5.