

# Odunsu Konjonktivitte Topikal Siklosporin A, Topikal ve Sistemik Taze Donmuş Plazma Tedavisi

## Cyclosporine A, Systemic and Topical Fresh-Frozen Plasma Treatment of Ligneous Conjunctivitis

Zeynep ALKIN<sup>1</sup>, Nihat SAYIN<sup>2</sup>, Abdullah ÖZKAYA<sup>1</sup>, Ece UZUN KRANDI<sup>3</sup>, Ahmet Taylan YAZICI<sup>4</sup>, Ahmet DEMİROK<sup>5</sup>  
ÖZ

Odunsu konjonktivit nadir görülen; palpebral konjonktivada tekrarlayıcı membranlarla seyreden bir hastalıktır. Burada biri 5 yaşında ve diğer ikisi kardeş olan 19 ve 23 yaşlarında lignöz konjonktivitli üç bayan olguyu sunmayı amaçladık. Üç olgu da kliniğimize sultanma, kızarıklık ve kapaklarda zar oluşumu şikayetleri ile başvurdu. İki kız kardeşin sağ gözlerinde kornea santralinde vaskülarize lökom mevcuttu. Bu iki olguda ayrıca hepatosplenomegali ve gingivitis vardı. Topikal %1'lik siklosporin, topikal ve sistemik taze donmuş plazma (TDP) tedavisi ile her üç olguda da klinik ve semptomatik iyileşme ile yeni zarların oluşumunda azalma olmasına karşın; mevcut olan zarlarda bir gerileme görülmedi. Topikal %1 siklosporin A, topikal ve sistemik TDP tedavileri membranların tekrarı ve semptomatik iyileşme sağlanmasında odunsu konjonktivit olgularında yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Konjonktivit, siklosporin, taze donmuş plazma.

### ABSTRACT

Ligneous conjunctivitis is a rare disorder which is characterized by the formation of membranes on the palpebral conjunctiva. We aimed to report three patients with ligneous conjunctivitis; a 5 year-old girl, and two sisters who are 19 and 23 years-old. All the three patients were presented with complaints of discharge, redness and membranes on the lids. Both of the sisters had vascularized leukoma in their right eyes. Furthermore, the sisters had also hepatosplenomegaly and gingivitis. Clinical and symptomatic recovery, and a decrease in the formation of newly formed membranes were obtained with topical 1% cyclosporin, topical and systemic fresh frozen plasma (FFP) therapies in all the three cases; however, no regression was observed in pre-existing membranes. Topical 1% cyclosporin A, topical and systemic FFP therapies may be helpful to reduce the symptoms and to prevent the recurrences in cases with ligneous conjunctivitis.

**Key Words:** Conjunctivitis, cyclosporine, fresh frozen plasma.

### GİRİŞ

Odunsu konjonktivit nadir görülen, palpebral konjonktivada fibrin depozitlerden oluşan tekrarlayıcı membranlarla karakterize kronik bir konjonktivit tablosudur.<sup>1-5</sup> Enfeksiyöz konjonktivitler ve konjonktivaya mekanik veya cerrahi travma uygulanması membranların tekrarlamasına neden olmaktadır. Genellikle çocukluk çağında akut olarak başlar ve kronik dönemde membranlar korneaya uzanarak görme kaybına yol açabilir.<sup>1,2</sup> Hastalığın ailevi yatkınlığı olabileceğine dair bazı kanıtlar olsa da çoğu olgular sporadik olarak viral bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkmaktadır.<sup>3,4</sup> Odunsu konjonktivit tedavisinde topikal olarak gümüş nitrat, antibiyotik, antiviral ajanlar, hiyalüronidaz, heparin, kortikosteroidler ve sodyum kromoglikat tedavileri denenmiştir.<sup>6-9</sup> Medikal tedavilerin yanı sıra, cerrahi eksizyon hastalığın tüm evrelerinde yaygın olarak kullanılan bir başka yöntemdir. Ancak bu konudaki çalışmalarda tüm tedavi seçeneklerine ve alınan önlemlere rağmen genellikle başarısız sonuçlar alınmakta ve membranların tekrar oluştuğu gözlenmektedir.<sup>1,2,9-11</sup> Son yıllarda topikal %1'lik siklosporin A ile sistemik ve topikal taze donmuş plazma (TDP) tedavileriyle başarılı sonuçlar elde edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>11-14</sup> Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen ve plazminojen eksikliği saptanan üç odunsu konjonktivitli olguda topikal %1'lik siklosporin A ile topikal ve sistemik uygulanan TDP tedavilerinin membranlar üzerindeki etkileri ve olguların klinik bulgu ve semptomlarındaki değişikliklerin sunulması amaçlanmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

- 1- M.D., Beyoglu Eye Training and Reseach Hospital, Istanbul/TURKEY  
ALKIN Z., zeynepalkin@gmail.com  
ÖZKAYA A., abdozkaya@gmail.com
- 2- M.D., Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY  
SAYIN N., nihatsayin@yahoo.com
- 3- M.D., Bitlis State Hospital, Eye Clinic, Bitlis/TURKEY  
KRANDI E.U., eceuzun@hotmail.com
- 4- M.D. Associate Professor, Beyoglu Eye Training and Reseach Hospital, Istanbul/TURKEY  
YAZICI A.T., heyeyu@gmail.com
- 5- Istanbul Medeniyet University, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY  
DEMİROK A., gdte@gmail.com

**Geliş Tarihi - Received:** 06.04.2013  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 08.05.2013  
**Glo-Kat 2013;8:199-204**

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:** M.D., Zeynep ALKIN  
Beyoglu Eye Training and Reseach Hospital, Istanbul/TURKEY

**Phone:** +90 505 270 36 58  
**E-Mail:** zeynepalkin@gmail.com

## OLGU SUNUMU

### Olgu 1

İki yaşındaki kız çocuğu, doğuştan itibaren gözlerinde kızarıklık, sulanma ve zar oluşumu şikayeti ile kliniğimize getirildi. Daha önce bir dış merkezde antibiyotikli damla (%3 Tobramisin 4x1), antibiyotikli pomad (%3 Tobramisin 4x1), steroidli damla (Florometolon asetat 4x1) ve antiviral ajan (Asiklovir 4x1) tedavileri topikal olarak başlanmış, ancak semptomlarında herhangi bir iyileşme sağlanamamıştı.

Ön segment muayenesinde sol gözde daha fazla olmak üzere her iki gözde daha çok üst kapak konjonktivasına yapışık yalancı membranlar görüldü. Diğer ön ve arka segment muayene bulgularında bir özellik saptanmadı (Resim 1).

Olguda herhangi bir sistemik hastalık hikayesi ve bulgusu yoktu. Olgumuzun serum plazminojen seviyesinin düşük olduğu saptandı (0.02 g/L) (Normal aralık: 0.06-0.25).

Anne ve baba arasında akrabalık (kardeş çocukları) mevcuttu. Serum plazminojen seviyesi anne ve babada 0.07 g/L, diğer iki kız kardeşinde ise 0.06 g/L idi. Diğer aile bireylerinde benzer göz semptom ve bulguları mevcut değildi. Olgunun klinik bulguları ve serum plazminojen seviyelerine bakılarak tip 1 plazminojen eksikliği ile ilişkili odunsu konjonktivit tanısı konuldu.

Olgumuza günde 3 kez topikal %1'lik siklosporin A ile antibiyotikli ve steroidli damlalarla tedaviye başlandı. Tedaviye rağmen yalancı membranların hızlı bir şekilde ilerlemesi üzerine cerrahi membran çıkarılması yapıldı. Çıkarılan yalancı membranların histopatolojik incelemesinde subepitelyal mesafede keratinöz materyal birikimi, polimorf nüveli lökositler ve serum eksudasyonu saptandı. Yalancı membranlar 3 ay gibi kısa bir sürede tekrar ortaya çıktı.



**Resim 1:** Tedaviden önce üst kapak konjonktivasından dışarı doğru uzanan yalancı membran görünümü izlenmektedir.

Bu kez topikal %1'lik siklosporin A'ya ek olarak, topikal ve sistemik TDP tedaviye eklendi. Topikal TDP 2 saatte bir şekilde verildi.

Sistemik TDP tedavisi başka bir merkezin hematoloji kliniği tarafından serum plazminojen düzeyinde %20 den fazla düşme olduğunda 15 ml/kg intravenöz infuzyonlar şeklinde tek doz olarak uygulandı. Topikal ve sistemik TDP ile klinik ve semptomatik iyileşme izlendi; ancak yalancı membranlarda hafif bir gerileme olmakla beraber, tamamen ortadan kalkmadığı gözlemlendi (Resim 2).

Olgumuz topikal %1'lik siklosporin A ile beraber topikal ve sistemik TDP tedavisiyle, yeni yalancı membran oluşumu olmadan optik aks ve kornea rutin muayenelerde özellikle kontrol edilerek 2 yıldır kliniğimizde takip edilmektedir.

### Olgu 2

On dokuz yaşındaki bayan olgu kliniğimize her iki gözünde sulanma ve zar oluşumu şikayeti ile başvurdu. Yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağ gözde el hareketleri, sol gözde tashihle 2/10 düzeyinde bulundu.

Biyomikroskopik ön segment muayenesinde sağ gözde kornea santralinde vaskülarize lökom ve alt kapakta daha belirgin olmak üzere yalancı membranlar saptandı. Sol gözde üst ve alt kapak konjonktivasında kalın yalancı membranlar mevcuttu (Resim 3).

Sol gözde kornea saydamdı. Dilate fundus muayenesinde sağ arka segment seçilemedi; sol göz arka segment doğal olarak değerlendirildi. Hastada ayrıca sağ ekzotropya mevcuttu.

Ailesinden alınan hikayesinde; 2 aylıkken her iki gözde zarlar oluşmaya başladığı ve sürekli sulanma şikayeti olduğu öğrenildi.



**Resim 2:** Topikal ve sistemik taze donmuş plazma tedavisi eklenmesinden sonra mevcut olan yalancı membranlarda çok hafif bir gerileme olsa da optik eksenini kapatacak ve korneaya bası yapacak şekilde yeni membran oluşumu gözlenmedi.



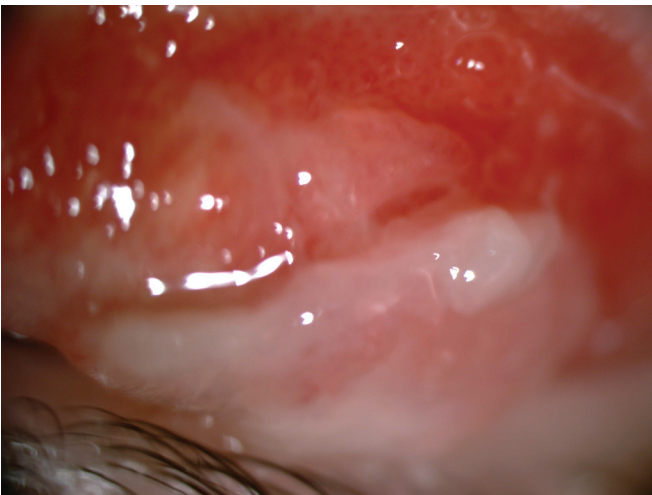
**Resim 3:** Sol gözde tedaviden önce üst ve alt kapak konjonktivasında temporal taraftan birleşme eğiliminde olan yalancı membranlar izlenmektedir.

Başka bir merkezde 9 yaşına kadar altı ayda bir üst ve alt kapaklarından zarlar temizlenmiş; göz damlaları (Fluorometholone acetate 4x1, Iodoksamid trometamin 2x1 ve Suni göz yaşı 4-5x1) ve pomadlarla (%3 Tobramisin 4x1) tedavi edilmişti. Ancak bu dönem boyunca zarlar kısa süre içinde tekrarlamıştı.

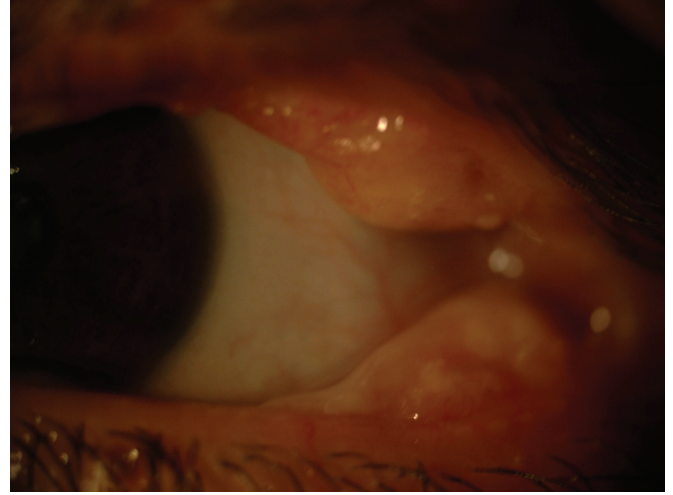
Olgunun daha önceki kayıtlarında plazminojen seviyesi belirtilmemekle beraber tip 1 plazminojen eksikliği tanısı aldığı ve 10 yaşından beri topikal %1'lik siklosporin A tedavisi aldığı görüldü.

Ayrıca hastanın ağzında 10 yaşından beri yaralar oluşma şikâyeti vardı. Olguya hidrosefali nedeniyle 1 yaşında periton şantı takılması ameliyatı uygulanmış, 9 yaşında ciddi bir akciğer enfeksiyonu nedeniyle yatarak tedavi görmüştü.

Olgunun en son çocuk hastalıkları muayene raporunda; demir eksikliği anemisi, solda düşük ayak, gingivit ve hepatomegalisinin olduğu belirtilmekteydi.



**Resim 5:** Sağ göz üst kapak konjonktivasında daha önce çıkarılan membranların yaptığı sıkatrizasyonlar ile beraber gri-beyaz renkteki membran izlenmektedir.



**Resim 4:** Tedaviden sonra membranların tamamen kaybolmadığı fakat oldukça gerilediği gözlenmektedir.

Yapılan plazminojen gen analizinde herhangi bir mutasyon olmadığı saptanmıştı. Daha önce başka bir merkezde çıkarılan yalancı membranların histopatolojik incelemesinde subepitelyal mesafede keratinöz materyal birikimi, polimorf nüveli lökositler ve serum eksudasyonu saptanmıştı.

Soy geçmişinde anne ve babasının akraba (kardeş çocukları) olduğu ve hastanın bir sağlıklı ablası (26 yaş) ile bir de odunsu konjonktivit tanısı ile izlenen ablası (23 yaş) olduğu öğrenildi.

Bu bulgularla olguya odunsu konjonktivit tanısı konularak, topikal %1'lik siklosporin A'ya ek olarak topikal ve sistemik TDP tedavisi başlandı. Sistemik TDP tedavisi başka bir merkezin hematoloji kliniği tarafından serum plazminojen düzeyinde %20 den fazla düşme olduğunda 15 ml/kg intravenöz infuzyonlar şeklinde tek doz olarak uygulandı.

Topikal TDP 2 saatte 1 şeklinde verildi. Membranlara cerrahi çıkarılma uygulanmadı. Bu tedavi ile klinik semptomlarda düzelme sağlandı. Bir yıllık takipte membranların küçüldüğü, fakat tamamen ortadan kaybolmadığı görüldü (Resim 4).

### Olgu 3

Yirmi üç yaşındaki bayan olgu kliniğimize gözlerinde sulanma ve göz kapaklarında zar oluşumu şikâyetiyle başvurdu. Oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağ gözde el hareketleri düzeyinde, solda tashihle 7/10 düzeyindeydi. Biyomikroskopik ön segment muayenesinde; sağ göz kornea santralinde vaskülarize nefelyon, üst kapak konjonktivasında daha önce çıkarılan membranların yaptığı sıkatrizasyonlar ile beraber gri-beyaz membran görülmekteydi (Resim 5). Sol gözde üst kapak konjonktivasında kalın, sarımsı beyaz renkli yalancı membranlar izlenmekteydi. Sol göz korneası saydamdı.

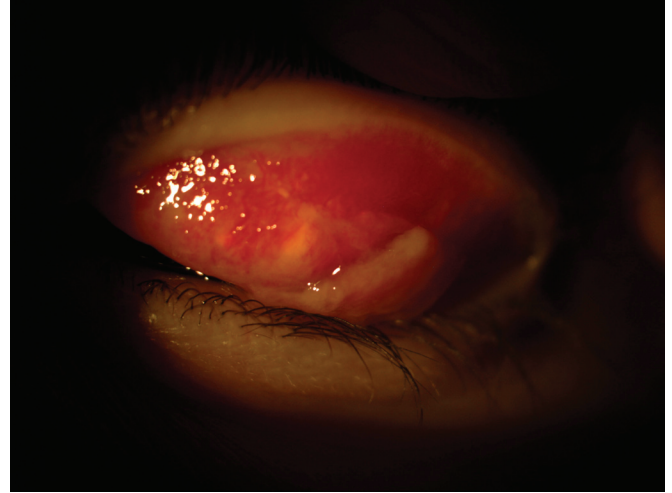


**Resim 6:** Ağız içi mukazada diş ve dişeti deformitesine yol açan ağır yaralar görülmektedir.

Fundus muayenesinde sağ göz arka segment bulanık olarak seçiliyordu ve peripapiller atrofi dışında özellik yoktu. Sol gözde damar kıvrımları artmıştı ve optik sinir sınırları belirgin ve hafif kabarıktı. Sağ gözde ayrıca ekzotropya mevcuttu. Olgunun ailesinden 6 aylıkken her iki gözünde sulanma ve zar oluşumu şikayetiyle gittikleri hastanede ameliyat yapıldığı ve çeşitli göz damlalarıyla takip edildiği öğrenildi. 8 yaşında ağızda yaralar çıkmaya başlamış, 10 yaşında işitme kaybı gelişmişti (Resim 6). Olgu yaklaşık 10 yıl süresince topikal siklosporin A ile tedavi edilmişti.

Hastanın çocuk hastalıkları epikriz raporunda; hepatosplenomegali ve mikst tip işitme kaybı olduğu belirtilmekteydi. Kranial manyetik rezonans incelemede sol serebellar hemisfer komşuluğunda araknoid kisti ve mastoidit saptanmıştı. Başka bir merkezde membranların histopatolojik incelemesinde subepitelyal mesafede keratinöz materyal birikimi, polimorf nüveli lökositler ve serum eksudasyonu saptanmıştı.

Hastanın soy geçmişinde; anne ve babası kardeş çocukları idi ve hastanın bir sağlıklı ablası (26y) ve bir de odunsu konjonktivit tanısı ile izlenen kız kardeşi (19 yaş) vardı. Dış merkezde yapılan hematoloji koagülasyon testinde; plazminojen seviyesinin 0.01 g/L olduğu görüldü (Normal aralık: 0.06-0.25).



**Resim 7:** Hastanın membranlarında herhangi bir gerileme izlenmemektedir.

Anti plazmin seviyesi ise %109 idi (N:% 80-120). Yapılan plazminojen gen analizinde mutasyon olmadığı saptandı. Olguya odunsu konjonktivit tanısı konularak topikal siklosporin A'ya ek olarak topikal ve sistemik TDP tedavisi başlandı.

Sistemik TDP tedavisi başka bir merkezin hematoloji kliniği tarafından serum plazminojen düzeyinde %20 den fazla düşme olduğunda 15 ml/kg intravenöz infuzyonlar şeklinde tek doz olarak uygulandı. Topikal TDP tedavisi günde 8 defa olacak şekilde verildi. Membranlara herhangi bir cerrahi çıkarılma yapılmadı. Bir yıllık takip sürecinde klinik semptomlarda düzelme sağlanmasına karşın; membranlarda herhangi bir gerileme görülmedi (Resim 7).

## TARTIŞMA

Odunsu konjonktivit kronik, tekrarlayıcı membran veya yalancı membran oluşumlarıyla seyreden nadir bir klinik tablodur. Hastalığın doku hasarına karşı abartılı bir immun cevabın sonucunda ortaya çıktığı savunulmaktadır.<sup>1</sup>

**Tablo:** Olguların demografik ve klinik özellikleri.

	Yaş	Cinsiyet	Ek Hastalık	Korneal Skarlaşma	Plazminojen eksikliği
Olgu 1	2	Kız	Yok	Yok	+
Olgu 2	19	Kız	Hidrocefali Demir eksikliği anemisi Düşük ayak Gingivit Hepatosplenomegali	Var	+
Olgu 3	23	Kız	Mikst tip işitme kaybı Hepatosplenomegali Araknoidal kist Mastoidit Sağ ekzotropya Ağızda yaralar	Var	+

Cerrahi travma veya enfeksiyon bu doku hasarının nedeni olabilir. Katarakt, pterijum, ptozis ve şaşılık cerrahisi gibi fiziki travmalardan sonra ortaya çıkabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>2,8</sup> Hastalığın etyolojisinde tip 1 plazminojen eksikliği ya da bozukluğu bulunmaktadır. Kalıtım şekli otozomal resesiftir ve genellikle çocukluk çağında iki taraflı olarak başlar.

İlk defa Borel 1933 yılında bu hastalığı odunsu (lignöz) konjonktivit olarak adlandırmıştır.<sup>15</sup> Hastalık kız çocuklarını daha çok etkilemekle birlikte bariz bir kadın erkek farklılığı bulunmamaktadır.<sup>16</sup> Bizim 3 olgumuz da kızdı ve hepsinde de tip 1 plazminojen eksikliği bulunmaktaydı (Tablo).

Hastalık akut dönemde göz bulgularına ek olarak, nazofarenjit, trakeobronşial tıkanma, gingivitis, otitis media, vulvovajinit gibi sistemik bulgulara da yol açabilir.<sup>17</sup> Olgularımızın ikisinde gingivitis ve buna bağlı ağır diş bozuklukları gelişmişti. Ayrıca bir olguda mikst tipte işitme kaybı, diğerinde ise ağır bir akciğer enfeksiyonu öyküsü vardı. Olgularımızın ikisinde, hastalığın akut döneminde gelişen literatürdekilerle uyumlu sistemik bulgular mevcuttu.<sup>18</sup> Ayrıca literatürde hidrosefali ile odunsu konjonktivit birlikteliğini bildiren bir olgu rapor edilmiştir.<sup>19</sup> Olgularımızın birinde hidrosefali, diğerinde araknoid kist oluşumu mevcuttu.

Plazminojen, inflamasyonun engellenmesinde ve doku şekillenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.<sup>20</sup> Plazminojen eksikliği; gerçek plazminojen eksikliği (tip 1) ve displazminojenemi (tip 2) şeklinde 2'ye ayrılır. Plazminojen genindeki mutasyonlar hem homozigot hem de heterozigotlarda saptanmıştır.<sup>21</sup> Bu çalışmada kardeş olan iki olgumuzda da genotipik mutasyon bulunamadı. Bir çalışmada aynı aileden üç olguda plazminojen geninde (plazminojen geni için homozigot) aynı mutasyon olmasına rağmen farklı klinikler ortaya çıkmıştır.<sup>22</sup> Bu da bize genotip-fenotip uyumsuzluğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise üç olguda da tip 1 plazminojen eksikliği olmasına karşın farklı fenotipik özellikler gözlenmiştir.

Tip 1 plazminojen eksikliğinde şiddetli inflamasyon olabildiği ve kornea etkilendiğinde görme kaybıyla sonuçlanabildiği bildirilmiştir. Ayrıca palpebral konjonktivadan kökenini alan membranlar, bulber konjonktivaya doğru büyümekte ve mukus sekresyonunda bozulmalara yol açarak; kornada skarlaşmaya neden olabilmektedir.<sup>23</sup> Olgularımızın 3'ünde de tip 1 plazminojen eksikliği mevcuttu. İki olgunun gen analizinde herhangi bir mutasyon saptanmamıştı. Ayrıca olgularımızın ikisinde korneada skarlaşmaya bağlı görme kaybı gelişmişti. Korneası saydam olan olgunun, belki daha erken tedaviye başlanmasının etkisiyle korneasında patoloji mevcut değildi.

Odunsu konjonktivit için günümüze kadar değişik tedaviler gündeme gelmiştir. Hastalığın erken evresinde membranların cerrahi olarak çıkarılması kolaydır; ancak ileri evrelerde membranların derin mukozaya katlarında yerleşmesinden dolayı daha zor ve kanamalı olmaktadır. Ayrıca cerrahi girişimler ek bir travma oluşturup, membranların kısa sürede nüks etmesine yol açabilir.<sup>1,2,11,24</sup> Olgularımızın üçünde de membran çıkarılmasını takiben kısa sürede membranlarda tekrarlama olmuştur.

Daha önceleri kullanılan topikal steroid, mitomisin ve diğer antiinflamatuvar ajanlarla çoğu olguda anlamlı iyileşme sağlanamadığı bildirilmiştir.<sup>8,25,26</sup> Tek başına verilen topikal %1'lik siklosporin tedavisinin sonuçları da değişken olmakla birlikte, başarılı olunan olgular da vardır.<sup>11,13,15,27,28</sup>

Antifibrinolitik bir ilaç olan treneksamik asit ile tedavi edilen odunsu konjonktivitli bir olgu, hastalığın fibrinlizis eksikliği ile ilişkili olabileceği yönünde güçlü kanıtlar vermiştir.<sup>29,30</sup> Daha sonra odunsu konjonktivitin şiddetli tip 1 plazminojen eksikliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>31,32</sup> Son yıllarda odunsu konjonktivitte topikal ve sistemik TDP tedavisi ile membranların kontrol altına alındığı ve nükslerin önlendiği olgular rapor edilmiştir.<sup>11,18,27</sup> Topikal %1'lik siklosporin A tedavisine ek olarak topikal ve sistemik TDP tedavisi başladığımız olguların hiçbirinde membranlarda cerrahi eksizyonu gerektirecek nüks olmadı ve olguların subjektif şikayetlerinde belirgin olarak azalma sağlandı.

Sonuç olarak, odunsu konjonktivitte sadece cerrahi olarak membranların çıkarılması kısa sürede nükslere neden olmaktadır. Görmeyi etkilemeyen yalancı membranlar yerinde bırakılarak, topikal %1'lik siklosporin A, topikal ve sistemik TDP tedavisi ile nükslerin engellenmesi ve subjektif şikayetlerin azaltılması sağlanabilir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Schwarz GS, Holland EJ. Induction of ligneous conjunctivitis by conjunctival surgery. *Am J Ophthalmol* 1995;120:253-54.
2. Bierly JR, Blandford DL, Weeks JA et al. Ligneous conjunctivitis as a complication following strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:99-103.
3. Verhoeff FH: A case of ligneous conjunctivitis Now 36 Years in Duration. *Am J Ophthalmol* 1958;45:246-51.
4. Winter FC and Michler RR. Chronic Membranous Conjunctivitis. *AMA Arch Ophthalmol* 1953;49:161-3.
5. Eagle RC, Brooks JS, Katowitz JA et al. Fibrin as a major constituent of ligneous conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:493-4.
6. Cooper TJ, Kazdan JJ, Cutz E. Ligneous conjunctivitis with tracheal obstruction. A case report with light and electron microscopy findings. *Can J Ophthalmol* 1979;14:57-62.
7. De Cock R, Ficker LA, Dart JG et al. Topical heparin in the treatment of ligneous conjunctivitis. *Ophthalmology* 1995;102:1654-9.

8. Firat T. A new method for the treatment of ligneous conjunctivitis. *Turk J Pediatr* 1969;11:31-7.
9. Francois J, Victoria-Troncoso V. Treatment of ligneous conjunctivitis. *Am Ophthalmol* 1968;65:674-8.
10. Klammt J, Kobelt L, Aktas D et al. Identification of three novel plasminogen (PLG) gene mutations in a series of 23 patients with low PLG activity. *Thromb Haemost.* 2011;105:454-60.
11. Coskun M, Ayintap E, Keskin U ve ark. Lignöz konjunktivitte membran eksizyonu sonrası topikal siklosporin a kullanılan iki Olgu. *T Klin Ophthalmol* 2011;20:162-5.
12. Schott D, Dempfle CE, Beck P et al. Therapy with a purified plasminogen concentrate in an infant with ligneous conjunctivitis and homozygous plasminogen deficiency. *N Engl J Med* 1998;339:1679-86.
13. Rubin BI, Holland EJ, De Smet MD et al. Response of reactivated ligneous conjunctivitis to topical cyclosporine. *Am J Ophthalmol* 1991;112:95-6.
14. Holland EJ, Olsen TW, Ketcham JM et al. Topical cyclosporin A in the treatment of anterior segment inflammatory disease. *Cornea* 1993;12:413-9.
15. Borel MG. Un nouveau syndrome palpebral. *Bull Soc Fr Ophthalmol* 1933;46:168-180.
16. Schuster V, Seregard S. Ligneous conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 2003;48:369-88.
17. Gokbuget AY, Mutlu S, Scully C et al. Amyloidaceous ulcerated gingival hyperplasia: a newly described entity related to ligneous conjunctivitis. *J Oral Pathol Med* 1997;26:100-4.
18. David G, Heidemann, MD, George A. Et al. Treatment of ligneous conjunctivitis with topical plasmin and topical plasminogen. *Cornea* 2003;22:760-2.
19. Caputo R, Pucci N, Mori F et al. Long term efficacy of surgical removal of pseudomembranes in a child with ligneous conjunctivitis treated with plasminogen eyedrops. *Thromb Haemost* 2008;100:1196-8.
20. Li J, Eriksson PO, Hansson A et al. Plasmin/plasminogen is essential for the healing of tympanic membrane perforations. *Tromb Haemost* 2006;96:512-9.
21. Schuster V, Zeitler P, Seregard S et al. Homozygous and compound- heterozygous type 1 plasminogen deficiency is a common cause of ligneous conjunctivitis. *Thromb Haemost* 2001;85:1004-10.
22. Klammt J, Kobelt L, Aktas D et al. Identification of three novel plasminogen (PLG) gene mutations in a series of 23 patients with low PLG activity. *Thromb Haemost.* 2011;105:454-60.
23. Pfannkuch F, Schmidt R, Schmidt B et al. (Morphologic studies of the pathogenesis of ligneous conjunctivitis). *Klin Monbl Augenheilkd* 1987;190:40-5.
24. Tefs K, Hügler B, Schuster V. Therapeutic approaches in the treatment of ligneous conjunctivitis, the most common clinical manifestation of a systemic disease, caused by severe type 1 plasminogen deficiency. *Am J Ophthalmol* 2004;138:699.
25. Lecame M, Conan S, Le Jeune V. Treating a ligneous conjunctivitis with false membrane through a local tri-therapy: a glucocorticoid, an anticoagulant and an immunosuppressor. *J Pharm Clin* 2001;20:25-7.
26. Meire FM, Clearhout I, Kestelyn PH. Use of mitomycin C and r-tPA for the management of conjunctival membrane and cataracts in a child with conjunctivitis lignosa. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1204-5.
27. Uslu H, İskeleli G, Arslan OŞ ve ark. Two special cases with ligneous conjunctivitis: T. *Oft. Gaz* 2001; 31:4-8.
28. Azad N, Zafar S, Khan A. Successful treatment of ligneous conjunctivitis with topical cyclosporine and heparin. *J AAPOS* 2009;13:519-20.
29. Diamond JP, Chadna A, Williams C et al. Tranexamic acid-associated ligneous conjunctivitis with gingival and peritoneal lesions. *Br J Ophthalmol* 1991;75:753-4.
30. 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.
31. Mingers AM, Philipitsch A, Zeitler P et al. Human homozygous type 1 plasminogen deficiency and ligneous conjunctivitis. *APMIS* 1999;107:62-72.
32. El-Darouti M, Zayed AA, El-Kamah GY et al. Ligneous conjunctivitis with oral mucous membrane involvement and decreased plasminogen level. *Pediatr Dermatol* 2009;26:448-51.