

Otozomal Resesif Distrofik Epidermolizis Büllozada Yaklaşım

Treatment Approach to Autosomal Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa

Rana Altan Yaycıoğlu, Yonca Aydın Akova, Fatma Selin Kaya, Sibel Oto

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Otozomal resesif geçişli distrofik tip epidermolizis bülloza tanısı almış iki hastada oküler komplikasyonlara tedavi yaklaşımını sunmak ve literatürü gözden geçirmek.

Gereç ve Yöntem: Birinde semblefaron (Olgu 1) ve diğerinde korneada kesafet ve vaskülarizasyon (Olgu 2) gelişmiş epidermolizis bülloza tanılı iki genç kız kliniğimize başvurdu. Olgu 1'de göz küresinin hareketlerini kısıtlayan sol üst kapaktan üst temporal korneaya uzanan semblefaron mevcuttu. Semblefaron cerrahi olarak açıldı. Lamellar keratektomiye kornea ve palpebral konjonktivayı kaplayan amnion membran transplantasyonu takip etti. Olgu 2 başvurduğunda suni gözyaşı ve topikal siklosporin kullanıyordu. Sağ gözde görme parmak sayma düzeyindeydi ve üçte bir alt korneada kesafet beraberinde yüzeysel ve derin vaskülarizasyon mevcuttu. Olgunun tedavisine topikal bevasizumab ve otolog serum eklendi.

Sonuçlar: Olgu 1'de 63 ay sonra kapak kenarı düzgündü ve göz hareketleri serbestti. Her iki gözde temporal konjonktivada hafif semblefaron mevcuttu. Temporal kornea stromasında incelleme, yüzeysel vaskülarizasyon ve kesafet belirgindi. Olgu 2'nin 8 aylık takibinde görme 0,4 düzeyine yükseldi. Biyomikroskop ile korneadaki kesafet ve vaskülarizasyonda azalma görüldü.

Tartışma: Olgularımıza dayanarak epidermolizis büllozalı olgularda semblefaron varlığında amnion membranı transplantasyonu, diğer tedavilere cevap vermeyen kornea kesafeti ve vaskülarizasyon mevcudiyetinde de topikal bevasizumab ve otolog serum alternatif tedavi olarak düşünülebilir. (*TOD Dergisi 2010; 40: 107-12*)

Anahtar Kelimeler: Epidermolizis bülloza, amnion zarı, otolog serum, vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGF, bevasizumab

Summary

Purpose: To present the treatment approach to ocular complications in two cases with autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa (EB) and to review the literature.

Material and Method: Two teenage girls with EB, one with symblepharon (case 1) and the other with corneal opacity and vascularization (case 2) presented to our clinic. Case 1 had symblepharon, extending from the left upper eyelid to the superotemporal cornea, restricting the globe movements. During surgery, symblepharon lysis and lamellar keratectomy were followed by amniotic membrane transplantation to cover the cornea and palpebral conjunctiva. At presentation, case 2 was using artificial tears and topical cyclosporin A. The right eye had visual acuity of counting fingers, and opacity with superficial and deep vascularization in the lower third of the cornea. Topical bevacizumab and autologous serum were added to her treatment.

Results: In Case 1, 63 months after surgery the eyelid margin was smooth and the eye was fully mobile. A mild symblepharon of the temporal conjunctiva in both eyes was present. Stromal thinning, superficial vascularization and opacification were significant in the temporal cornea. During the 8-month follow-up period of case 2, the visual acuity increased to 20/50. Slit-lamp examination showed a decrease in corneal opacity and vascularization.

Discussion: According to our cases, alternative treatments such as amniotic membrane transplantation to treat symblepharon, and topical bevacizumab and autologous serum in intractable vascularization and opacity can be considered in cases of EB. (*TOD Journal 2010; 40: 107-12*)

Key Words: Epidermolysis bullosa, amniotic membrane, autologous serum, vascular endothelial growth factor, VEGF, bevacizumab

Giriş

Hereditör epidermolizis büllöza (EB) cilt ve muköz membranların küçük travmalar sonrasında kabarcık oluşturmaya eğilim gösterdiği otoimmün bir hastalıktır. Klinik olarak üç farklı tipi mevcuttur: Basit EB formunda kabarcıklar bazal epidermal hücrelerde gelişirken, bileşke ("junctional") EB'da yüzeysel lamina lusida tabakası ile epidermal bazal membran arasında ayrılma oluşur. Distrofik EB'da ise ayrılma lamina densa ve epitel bazal membranındaki çapa şeklindeki fibriller arasında gelişir (1). Hereditör geçiş çeşitli tiplerinde farklıdır: basit EB otozomal dominant, bileşke EB otozomal resesif geçişlidir. Distrofik EB otozomal dominant veya resesif olabilir.

Blefarit, kapaklarda büllöz lezyonlar ve kornea erozyonları EB'lı hastaların bir kısmında görülür (2). EB'nin tarif edilen göz bulguları korneada erozyonlar, kabarcıklar, korneada skarlaşma, semblefaron, blefarit, ektropion, lakrimal kanal tıkanıklığı, görmede azalma ve körlüktür (3). Bunlar farklı alt gruplarda değişik şekilde görülebilirler. Göz bulgularının en çok görüldüğü tip distrofik tiptir. Distrofik EB'nin ağır tipinde kabarcıklar doğumdan kısa süre sonra ortaya çıkar ve yaygın cilt kaybı bebeğin hayatını tehdit eder (1). Eğer yeni doğan dönemi atlatılırsa tekrarlayan kabarcıklar cilt ve muköz dokularda skarlaşmaya sebep olur. Hafif travmalar bile kabarcık oluşumuna sebep olabilir. Bu sebeple muayene sırasında ve cerrahide dikkatli olmak gerekir. Göz kapaklarında ülserasyon, kronik konjunktivit, diffüz subepitelyal kornea skarlaşması, korneada ülserasyon ve katarakt gelişebilir (4). Tablo yavaş ilerlese de semblefaron ve kornea abrazyonları en önemli komplikasyonlarıdır (1).

Bu yazıda otozomal resesif distrofik EB tanısı almış cerrahi ve medikal tedavi uygulanmış iki olguyu tarif etmeyi ve bunları literatür ile karşılaştırmayı amaçladık.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Sol üst göz kapağını tam olarak açıp kapatamama şikayeti ile 12 yaşında kız çocuğu kliniğimize başvurdu. Doğumunda kabarcıklarla seyreden yaygın cilt lezyonlarına dayanarak otozomal resesif distrofik EB tanısı almıştı. İkiz kız kardeşi de benzer cilt lezyonlarına ve aynı tanıya sahipti. Kız kardeşinin her iki gözünde iritasyon ve yanma hissi ile her iki korneanın alt üçte birlik kısmında ön stromal kesiflik vardı.

Oftalmolojik muayenesinde 85 derecede +2,00 dioptri (D) düzeltme ile sağ görme 1,0 (tam), 90 derecede +3,50 D düzeltme ile sol görme 0,25 düzeyindeydi. Biyomikroskopik incelemede sağ gözde noktalı epitelyal keratit mevcuttu. Sol göz alt forniks ve alt kapağı normaldi, ancak sol üst göz kapağını korneanın üst temporal kadranına bağlayan bir semblefaron göze çarpıyordu (Resim 1). Lezyon göz hareketlerini kısıtlıyordu. Santral korneada ise yaygın kesafet ve vaskülarizasyon mevcuttu.

Hastanın fizik muayenesinde ellerde psödosindaktilli ve pençe benzeri kontraksiyon mevcuttu. Ön kollarında, dirseklerinde ve gövdesinde aktif ve kronik kabarcıklar, eritematöz lezyonlar ve skarlaşma ile başında skarlı alopesi göze çarpıyordu.

Hastanın operasyonuna karar verildi. Maske kullanılarak yapılan genel anestezi altında semblefaron açıldı ve lamellar keratektomi uygulandı. İşlem sırasında korneanın opak kısmının diğer bölümlerine göre daha ince olduğu göze çarptı. Skarlı konjonktiva ve subkonjonktival doku eksize edildi ve etkilenmiş korneanın üzeri daha önce anlatıldığı şekilde (5) hazırlanmış olan amnion zarı ile kaplandı. Takiben kapak kenarı ile palpebral konjonktiva da amnion zarı ile örtü şeklinde kaplandı. Uygun bir semblefaron halkası yerleştirilerek operasyon sonlandırıldı.

Cerrahi sonrası 1 ay topikal koruyucu içermeyen %0,1'lik deksametazon göz damlaları günde dört kez, ofloksasin göz damlası günde dört kez ve karbomer jel ile mannitol içeren suni gözyaşı günde üç kez olacak şekilde başlandı. Cerrahi sonrası ilk 2 haftada korneanın epitelize olduğu görüldü. Kortikosteroid damlaları yavaşça azaltılırken suni gözyaşlarına devam edildi. Korneadaki kesafet zamanla azaldı. Cerrahi sonrası 3. ayda hastanın refraksiyonu 90 derecede +3,25 D düzeyinde sabitlendi. Bu tashi ile görmesi 0,5 düzeyindeydi. Takiplerinde 63. ayda hastanın sol gözünde görmesi 0,5 düzeyinde devam ediyordu. Kapak kenarı düzgündü ve bu gözünde kırpma hareketi normaldi. Göz hareketleri her yöne serbest idi Her iki gözde temporal konjonktivadan lateral kantüse uzanan semblefaron mevcuttu (Resim 2). Biyomikroskop ile kornea stromasında ilgili alanın ince olduğu limbus kenarında vaskülarizasyon ve hafif kesafet olduğu görüldü. Hastanın takiplerinde düzenli olarak koruyucu içermeyen suni gözyaşları ve üç günde bir koruyucusuz topikal steroid damla kullanılmasına devam edildi.

Olgu 2

EB tanısını başka bir merkezde alan 13 yaşında kız çocuğu kliniğimize bir buçuk yıldır gözlerinden rahat-

sız olma ve son 1-2 aydır giderek artan az görme şikayeti ile başvurdu. Başvurusunda polivinil alkol ve povidon karışımı içeren suni gözyaşı ile %0,5'lik siklosporin A kullanıyordu. Muayenesinde görme keskinliği sağda 2 metreden parmak sayma düzeyinde iken sol gözünde tam (1,0) idi. Biyomikroskopik muayenesinde meibomium bez ağızları tıkalı ve sağ kornea alt üçte bir kısmında kesafet ile yüzeysel ve derin vaskülarizasyon saptandı (Resim 3). Sembelfaronu yoktu. Sol alt korneada epitel hipertrofisi mevcuttu. Fundus bulguları normaldi.

Hastaya sıcak pansuman ile birlikte kapak kenarı temizliği başlandı. Siklosporin A günde dört kez, florometalon günde üç kez, ofloksasin günde üç kez, koruyucusuz hidrokspipol metilsellüloz 2 saatte 1, koruyucusuz hipromelloz 3 saatte 1, 4 mg/ml'lik topikal bevasizumab günde dört kez, otolog serum sağ göze günde altı kez, sol göze dört kez 1 damla sıklıkta başlandı. Bir ay sonraki kontrolünde hasta şikayetlerinin azaldığını ifade ediyordu. Görme keskinliği tashih ile 0,1 düzeyine çıkmıştı. Kornea bulgularında vaskülarizasyonunda hafif azalma görüldü. Topikal bevasizumab 3 saatte bire çıkarılırken, florometalon günde bir ve ofloksasin günde iki kez bir damlaya indirildi. Diğer ilaçlarına aynı şekilde devam edildi.

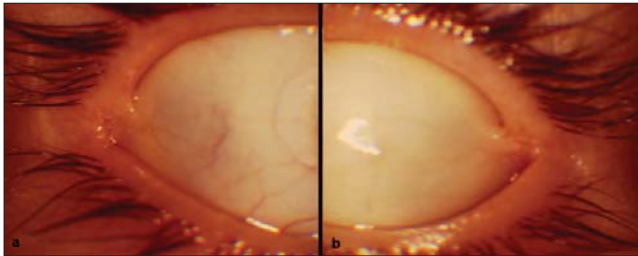
Hastanın dermatoloji konsültasyonunda orofaringeal tutulum beraberinde el ve ayaklarda yaygın erode, krutlu, yer yer büllöz lezyonlar EB tanısını doğruladı.

İki ay sonraki kontrolünde hastanın görme keskinliği 140 derecede -2,50 D düzeltme ile 0,4'e çıkmıştı. Biyomikroskopide sağ korneada nefelyonun azaldığı ve vaskülarizasyonun gerilediği saptandı

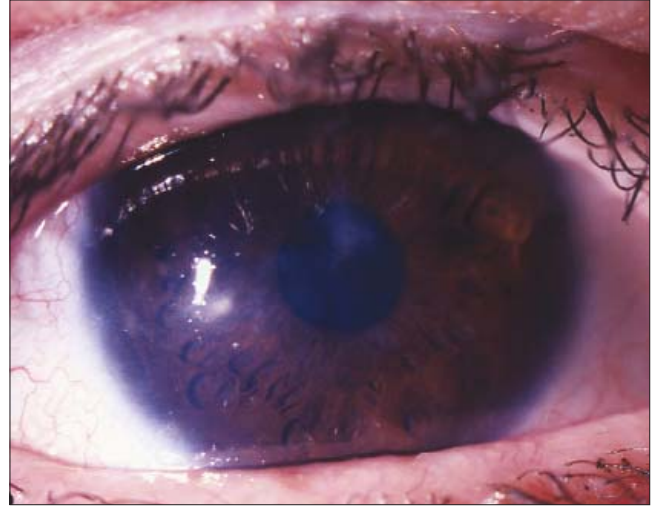
İki ay sonraki kontrolünde hastanın görme keskinliği 140 derecede -2,50 D düzeltme ile 0,4'e çıkmıştı. Biyomikroskopide sağ korneada nefelyonun azaldığı ve vaskülarizasyonun gerilediği saptandı



Resim 1. (Olgu 1) Hastanın sol gözünde üst kapak palpebral konjonktivasından korneaya uzanan semblefaron izleniyor



Resim 2. (Olgu 1) Epidermolizis büllozal olgunun semblefaron cerrahisini takip eden 63. ayında sağ (a) ve sol (b) gözlerde lateral kantüs bölgesindeki hafif derecede semblefaron görülüyor



Resim 3. (Olgu 2) Başvuruda meibomium bez ağızlarının tıkalı, sağ kornea üçte bir alt kısmında kesafet ile yüzeysel ve derin vaskülarizasyon olduğu görülüyor



Resim 4. (Olgu 2) İki aylık kontrolünde sağ korneada nefelyonun azaldığı ve vaskülarizasyonun gerilediği saptandı

ve vaskülarizasyonun gerilediği saptandı (Resim 4). Göz içi basıncı normal seyrediyordu. Hasta günde dört kez siklosporin A, iki saatte bir koruyucusuz hidrokspirofil metilsellüloz, günde dört kez koruyucusuz hipromelloz, günde dört kez topikal bevasizumab, günde dört kez otolog serum, günde bir kez florometalon ve günde iki kez ofloksasin idame tedavisi ile kontrollerine devam etti. Sekiz aylık kontrolünde kesafette veya vaskülarizasyonda artış görülmedi.

Tartışma

EB'nin değişik alt tiplerinin incelendiği 204 hastayı kapsayan bir taramada Lin ve arkadaşları en ciddi komplikasyonların otozomal resesif distrofik EB'da (özellikle Hallopeau-Siemens tipi EB) görüldüğünü bildirmişlerdir (6). Hallopeau-Siemens alt tipinden olan 40 hastanın 17'sinde korneada skar, 6'sında semblefaron görülmüştür. Değişen yaşlarda ve farklı EB formlarında 78 hastanın göz lezyonlarının incelendiği bir başka çalışmada da semblefaron ve korneada skar oluşumu bildirilmiştir (2). Distrofik EB'nin oküler bulguları arasında kornea abrazyonları, kornea skarı, korneada pannus, göz kapaklarında kabarcıklar, kapaklarda ekotropium, konjonktivada kabarcıklar, semblefaron, katarakt, kornea plana, sklerokornea, kırma kusurları, ambliyopi, lens sublüksasyonu, arka vitre dekolmanı ve Graves hastalığı tarif edilmiştir (6). Yine bir başka çalışmada resesif EB'nin tipik özellikleri olan alt kapakta ekotropium ve göz kapaklarında kabarcıklar ve konjonktiva komplikasyonlarına sekonder olarak korneada abrazyonlar, skarlaşma, pannus, ekspozyer keratit tarif edilmiştir (7). Göz kapakları ve kornea arası yapışıklıklar uzun dönemde ilerleyebilme ve görme düzeyini el hareketlerine düşürebilmektedir (8). McDonnell ve Spalton'un olgu serisinde 8 hastanın 6'sında semblefaron görülmüştür (1). Semblefaron medial veya lateral kantus yakınında küçük bir bölgeyi etkileyebileceği gibi kapak kenarını kornea periferine birleştirecek kadar ağır da olabilir. Aynı seride 5 hastada limbusta genişleme görülmüş, ancak bunun belirti vermediği izlenmiştir. İki hastada santral korneada Bowman tabakasına yakın stromada retiküler yapıda kornea opasitesi görülmüş ve bunun görmeyi etkilemediği gözlenmiştir. Bizim iki olgumuzdan birinde semblefaron görüldü ve bu korneada kesafet beraberinde göz küresi hareketlerinde kısıtlılığa sebep olmaktadır.

Semblefaronun ayrılması ve lamellar keratektomi, semblefaron ve korneada opasitesi olan hastalarda

tavsiye edilen tedavi şeklidir. Cerrahi sırasında hasar görmüş konjonktiva sınırları dikkatli bir şekilde temizlenmeli ve epitel soyulmuş bağ dokusu ile teması önlenerek ve böylece tekrarlamaya riski azaltılacak şekilde suture edilmelidir (6). Amnion zarı hasar görmüş muköz yüzeyleri kaplamak ve oküler yüzeyin bozulduğu çeşitli hastalıklarda kornea ve konjonktiva yüzeyinin yeniden yapılandırılması amacıyla kullanılabilir (9). Bu, doku epitelizasyonunu hızlandırırken, inflamasyon, vaskülarizasyon ve skarlaşmayı azaltmaktadır (10-11). Kimyasal yanık gibi sebeplerle semblefaron gelişmiş olgularda çevre konjonktiva dokusu sağlam ise amnion zarı kullanımı ile de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (12). Burada tarif ettiğimiz olgumuzda (olgu 1) dokunun açıkta kalmasını engellemek amacıyla kapak yüzeyini ve korneayı amnion zarı ile kapladık. Böylece mekanik bariyer oluşturmanın yanı sıra inflamasyonu baskılamayı ve iyileştirmeyi hızlandırmayı amaçladık. İyileşme sadece sağlıklı konjonktiva varlığında gerçekleşir. Burada sağlıklı hücrelerin göz, büyüme ve farklılaşması hızlanarak iyileşmeye faydası vardır (13). Ayrıca, amnion zarı tip VII kollajen ihtiva ettiği için de EB lezyonlarına iyi geldiği öne sürülmüştür (14). Çeşitli yazarlar amnion zarının distrofik EB'da cilt yara iyileşmesinde (14) ve edinilmiş EB'da kornea ülserinin tedavisinde kullanımından bahsetmişlerdir (15). Bizim bilgimiz dahilinde bu olgu resesif distrofik EB'lı bir olguda amnion zarının semblefaron tedavisinde kullanımının tarif edildiği ilk olgudur (16). Hastamızın 63 aylık takibinde her iki gözde hafif derecede semblefaron geliştiği görüldü. Bizim düşüncemize göre semblefaron ile komplike EB olgularında amnion membran transplantasyonu iyi bir alternatif oluşturmaktadır.

Matsumoto ve arkadaşlarının EB'lı olgu sunumunda sağ korneada ağrılı kabarcıklarla birlikte tekrarlayan kornea erozyonları sol gözde ise yüzeysel noktalı keratopati bulguları bildirilmiştir (17). Bildirilen hasta, 10 haftalık antibiyotikli merhemler, kapama ve lubrikanlara cevap vermemiş ancak, topikal fibronektin, topikal koruyucu içermeyen gözyaşları, vitamin A merhemi ve terapötik lens kullanımına cevap vermiştir. İmpresyon sitolojisinde başlangıçtaki skuamöz metaplazi, hücresel bağlarda kayıp ve goblet hücrelerinin total yokluğunun 29 aylık takip sonunda normale döndüğünü gözlemişlerdir. Bu takip süresinde herhangi bir nüks görülmemiştir (17). Bir başka çalışmada ise kornea abrazyonu gelişen 2 hastada kloramfenikol göz pomadı ile kornea abrazyonunun tedavisi gerekmiştir (1).

Otolog serum içerdiği epidermal büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, fibronektin, nörotrofik bü-

yüme faktörü ve vitamin A sayesinde sağlıklı oküler yüzey oluşmasına katkıda bulunur (18). Ayrıca, tekrarlayan kornea erozyonu olan hastalarda, ki bunlar arasında EB da sayılmıştır, otolog serum kullanımı ile de yeterli sonuçlar alınabildiği görülmüştür (19). Bizim sunduğumuz olguda (olgu 2) suni gözyaşı beraberinde topikal siklosporin A kullanımı ile hastanın kuru göz şikayet ve bulgularında bir düzelme görülmemiştir. Ancak, yoğun suni gözyaşı ve siklosporin A tedavisine ek olarak otolog serum damlasını başladığımızda kuru göz ve epitel düzensizliği bulgularında belirgin bir düzelme olduğunu gözlemledik.

Kornea neovaskülarizasyonu görmeyi tehdit eden ciddi bir komplikasyondur. Skar gelişimi ile birlikte lipid depolanması ve ciddi görme düşüklüğüne de yol açmaktadır. Daha önce korneada neovaskülarizasyona sebep olan polianjritise bağlı periferik ülseratif keratit ve Stevens Johnson sendromu olan iki olguda subkonjonktival 2,5 mg bevasizumab uygulanmış ve birkaç tekrar sonrasında korneada özellikle yeni damarlarda azalma gözlenmiştir (20). Hayvan çalışmalarında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptörlerinin vaskülarize kornealarda sunulduğu daha önce gösterilmiştir (21). Anti-VEGF tedavisi kornea neovaskülarizasyonlarında etkin bir tedavi alternatifini olarak çıkmaktadır. Özellikle kornea neovaskülarizasyonları ile birlikte olan herpetik keratit, interstisyel keratit, kimyasal yanık ve yüksek riskli kornea nakil hastalarında vaskülarizasyon tedavisinde iyi bir alternatif gibi durmaktadır (22-23). Limbusta patolojik damar yakınına yapılan 2,5 mg/0,1 ml dozda subkonjonktival bevasizumabın insanlarda kornea neovaskülarizasyonunu inhibe ettiği ve en az 2 enjeksiyon yapılması gerektiği bildirilmiştir (24). Ancak bu etkinin kısmi olduğu gösterilmiştir (24). Buna sebep olarak kornea neovaskülarizasyonunda transforme edici büyüme faktörü (TGF) alfa ve beta 1 ile fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi VEGF dışındaki sitokinlerin de etkili olduğu ve bunun sonucunda anti-VEGF'lerin eski damarlara değil sadece yeni gelişen damarlara etki ettiği düşünülmektedir. Sıçanlarda deneysel olarak korneada neovaskülarizasyon geliştirildiğinde 4 mg/ml'lik bevacizumab içeren göz damlalarının topikal kullanımının plaseboya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (25). Biz ikinci olgumuzda korneadaki kesafet ile birlikte yoğun vaskülarizasyonun görmede düşüklüğe sebep olduğu düşüncesi ile topikal bevasizumab başladık. Hastanın 8 aylık takibinde vaskülarizasyonda gerileme ile birlikte kesafetin yoğunluğunun da azaldığını gözlemledik. Bu sebeple vaskülarizasyonu olan olgularda topikal gözyaşı ve siklosporine ek olarak topikal bevasizumab kullanımının da yararlı olduğunu gözlemledik.

Seyrek görülen bir otoimmün hastalık olan EB'in bir alt tipi olan otozomal resesif geçişli distrofik EB'da hastalar farklı klinik tablolar ile kliniğe başvurabilmektedir. Değişen ağırlıktaki formlarda yaklaşım da değişmektedir. Sadece kornea yüzey problemi olan hastalarda suni gözyaşı ve siklosporine otolog serum eklenmesi ile ve neovaskülarizasyon da gelişen hastalarda topikal bevasizumab kullanımı ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilebileceği, daha ağır semblefaron gelişmiş olgularda da amnion zarı ile yüzey rekonstrüksiyonunun başka alternatif kalmadığında başvurulabilecek bir yöntem olduğu düşüncesindedir.

Kaynaklar

1. McDonnell PJ, Spalton DJ. The ocular signs and complications of epidermolysis bullosa. J R Soc Med. 1988;81:576-8. [Abstract] / [PDF]
2. Gans LA. Eye lesions of epidermolysis bullosa. Clinical features, management, and prognosis. Arch Dermatol. 1988;124:762-4. [Abstract] / [PDF]
3. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, Deleoz J, et al. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Am J Ophthalmol. 2004;138:254-62. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
4. Destro M, Wallow IH, Brightbill FS. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Arch Ophthalmol. 1987;105:1248-52. [Abstract] / [PDF]
5. Kim J, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea. 1995;14:473-84. [Abstract]
6. Lin AN, Murphy F, Brodie SE, Carter DM. Review of ophthalmic findings in 204 patients with epidermolysis bullosa. Am J Ophthalmol. 1994;118:384-90. [Abstract]
7. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, Brosnahan D, Harper J, Russell-Eggitt I, et al. The eye in epidermolysis bullosa. Br J Ophthalmol. 1999;83:323-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
8. Lazzaro DR, Kwon IS. Epidermolysis bullosa in a child. CLAO J. 2002;28:75-6. [Abstract]
9. Tseng SCG, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. Am J Ophthalmol. 1997;124:765-74. [Abstract]
10. Shimmura S, Shimazaki J, Ohashi Y, Tsubota K. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. Cornea. 2001;20:408-13. [Abstract]
11. Altan Yaycıoğlu R, Akova YA. Amnion membran transplantasyonun oftalmolojide yeri. T Klin Oftalmoloji. 2003;12:227-36. [Abstract] / [PDF]
12. Katırcıoğlu Y, Budak K, Şalvarlı S, Duman S. Semblefaron olgularında konjonktiva yüzey rekonstrüksiyonunda amnion membran transplantasyonu. T Klin Oftalmoloji. 2002;11:57-61. [Abstract] / [PDF]
13. Solomon A, Espana EM, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of the conjunctival fornices. Ophthalmology. 2003;110:93-100. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
14. Martinez Pardo ME, Reyes Frias ML, Ramos Duron LE, Gutierrez Salgado E, Gomez JC, Marin MA, et al. Clinical applications of amniotic membranes on a patient with epidermolysis bullosa. Ann Transplant. 1999;4:68-73. [Abstract] / [PDF]

15. Spraul CW, Buchwald HJ, Lang GK, Lang GE. Recurrent corneal ulcer in a patient with Crohn's disease associated with epidermolysis bullosa acquisita. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2003;220:423-6. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
16. Altan-Yaycioglu R, Akova YA, Oto S. Amniotic membrane transplantation for treatment of symblepharon in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Cornea.* 1006;25:971-3. [[Abstract](#)]
17. Matsumoto Y, Doğru M, Tsubota K. Ocular surface findings in Hallopeau-Siemens subtype of dystrophic epidermolysis bullosa: report of a case and literature review. *Cornea.* 2005;24:474-9. [[Abstract](#)]
18. Kojima T, Higuchi A, Goto E, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea.* 2008;27:25-30. [[Abstract](#)]
19. Ramamurthi S, Rahman MO, Dutton GN, Ramaesh K. Pathogenesis, clinical features and management of recurrent corneal erosions. *Eye.* 2006;20:635-44. [[Full Text](#)]
20. Doctor PP, Bhat PV, Foster CS. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Cornea.* 2008;27:992-5. [[Abstract](#)]
21. Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, Stechschulte SU, Kirchhof B, Dartt DA, et al. VEGF-dependent conjunctivalization of the corneal surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:117-23. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
22. Carrasco MA. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization in herpetic stromal keratitis. *Cornea.* 2008;27:743-5. [[Abstract](#)]
23. Qian CX, Bahar I, Levinger E, Rootman D. Combined use of superficial keratectomy and subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea.* 2008;27:1090-2. [[Abstract](#)]
24. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slmpovic A. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea.* 2008;27:142-7. [[Abstract](#)]
25. Manzano RPA, Peyman GA, Khan P, Carvounis PE, Kivlicim M, Ren M, et al. Inhibition of experimental corneal neovascularization by bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol.* 2007;91:804-7. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]