TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OKÜLER YÜZEY HASTALIKLARINDA AMNİYON MEMBRAN TRANSPLANTASYONU

Dr. Nurettin BAYRAM

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ömür GÜNDÜZ

ANKARA
2008

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Oküler yüzey hastalıklarında Amniyon Membran Transplantasyonu başlıklı, Dr.Nurettin Bayram'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08 /09 /2008

Ünvanı, Adı, Soyadı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı
Prof.Dr.Güler Zilelioğlu

Ünvanı, adı, soyadı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı
Tez Danışmanı
Doç.Dr.Ömür Gündüz

Ünvanı, adı, soyadı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı
Üye
Prof.Dr.Ayfer Kanpolat

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince uyumlu ve sistemli bir çalışma ortamı içerisinde teşvik edici tavırlarıyla her zaman desteğini gördüğümüz, bilimsel ve cerrahi eğitimimizde bilgi ve deneyimlerini aktararak bizlere yol gösteren, bizleri evlatları olarak görüp yönlendiren sayın hocam anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Güler ZİLELİOĞLU'na

Eğitimim süresince eğitim ve öğretim programlarıyla bilimsel açıdan daima en yeni bilgileri bana sunan, bilimsel ve cerrahi bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, hayat ve iş disiplini konusunda yol gösteren, çalışmalarımın her aşamasında beni yönlendiren, emeklerini unutmayacağım sayın hocalarım Prof. Dr. Necile ERKAM, Prof. Dr. Teksin ERYILMAZ, Prof.Dr. Ayfer KANPOLAT, Prof. Dr. Emin ÖZMERT, Prof. Dr. Kudret DÜRÜK, Prof. Dr. Fatih KAREL, Prof. Dr. Figen BATIOĞLU, Prof. Dr. Kaan GÜNDÜZ, Prof. Dr. Huban ATİLLA, Doç. Dr. Oya TEKELİ ve Doç Dr. Banu HOŞAL'a

Gerek tez çalışmalarım süresince, gerekse asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, zamanından fedakarlık etmekten kaçınmayan, eğitimimin her safhasına büyük katkıları olan, bilimsel gelişme ve yeniliklere açık olmayı öğreten tez hocam sayın Doç. Dr. Ömür GÜNDÜZ'e

Bana her konuda destek olan ve eğitimimde büyük katkısı olan sayın Uzm. Dr. Nilüfer YALÇINDAĞ'a ayrı ayrı teşekkür eder, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Beş yıl boyunca sevgi, saygı ve uyum içerisinde çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine ve personeline teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Beni bu günlere getiren sevgili anne ve babama, desteğini her zaman arkamda hissettiğim sevgili eşime şükranlarımı sunarım.

Dr. Nurettin BAYRAM

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

ÖNSÖZ ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**

TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ. ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1.Tarihçe 2

2.2. Embriyoloji 2

2.3. Histoloji 3

2.4. Anatomi 3

2.5. Fizyoloji 4

2.6. Amniyon membranının özellikleri 4

2.7. Amniyon membranının etkileri 6

2.8. Amniyon membranının oküler yüzeydeki klinik uygulamaları 9

2.9. Amniyon membranının elde edilmesi ve saklanması 15

2.10. Amniyon membran transplantasyonunun cerrahi prensipleri 16

2.11. Amniyon membran transplantasyonunun komplikasyonları 17

3. GEREÇ ve YÖNTEM **18**

3.1. Ameliyat tekniği 21

3.2. Ameliyat öncesi ve sonrası tıbbi tedavi 23

3.3. İstatistiksel Analiz.....24

4. BULGULAR 25

4.1 Grup 1: Total limbal kök hücre yetmezliği 25

4.2 Grup 2: Kısmi limbal kök hücre yetmezliği.....29

4.3 Grup 3: Persistan epitel defekti 32

4.4 Grup 4: Nüks Pterjium 35

4.5 Grup 5: Geniş konjonktiva tümörleri 36

4.6 Grup 6: Sızıntılı kistik blebler.....38

5. TARTIŞMA 40

6.SONUÇLAR 47

7. ÖZET.....49

8. SUMMARY.....51

9. KAYNAKLAR 53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	**:**	Alfa
AMT	**:**	Amniyon membran transplantasyonu
A.B.D	**:**	Ana Bilim Dalı
β	**:**	Beta
°	**:**	Derece
γ	**:**	Gama
HLA	**:**	İnsan lökosit antijeni
HIV	**:**	İnsan immünyetmezlik virusu
İL	**:**	İnterlökin
İNF	**:**	İnterferon
kg	**:**	kilogram
LKHY	**:**	Limbal kök hücre yetmezliği
LogMAR	**:**	Minimal rezolüsyon açısının logaritması
ml	**:**	mililitre
mm	**:**	milimetre
mmHg	**:**	milimetre civa
mg	**:**	miligram
PED	**:**	Persistan epitel defekti
PPK	**:**	Parsiyel penetran keratoplasti
°C	**:**	Santigrat derece
TGF-β	**:**	Transforming büyüme faktörü-beta
TIMP	**:**	Metaloproteinazların doku inhibitörleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 3.1. Total LKHY olan kimyasal yaralanma olgusunun ön segment fotoğrafı. 19

Şekil 3.2. Total LKHY olan ve opak korneanın izlendiği kimyasal yaralanma olgusunun ön segment fotoğrafı 19

Şekil 3.3. Total LKHY olan ve PED gelişen kimyasal yaralanma olgusunun ön segment fotoğrafı.....19

Şekil 4.1a. Total LKHY ve band keratopatisi olan kimyasal yaralanma olgusunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı 27

Şekil 4.1b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı.....27

Şekil 4.2a. Alkali yaralanma nedeniyle total LKHY olan ve PED gelişen olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı.....29

Şekil 4.2b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı.....29

Şekil 4.2c. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. yıldaki ön segment fotoğrafı.....29

Şekil 4.3a. Alkali yaralanma nedeniyle total LKHY olan ve semblefaron gelişen olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı.....29

Şekil 4.3b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı 29

Şekil 4.3c. Aynı olgunun PPK uygulandıktan 1 ay sonraki ön segment fotoğrafı 29

Şekil 4.4a. Alkali yaralanma nedeniyle kısmi LKHY olan ve PED gelişen olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı 32

Şekil 4.4b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 12. aydaki ön segment fotoğrafı.....32

Şekil 4.5a. Herpetik keratit sekeli nedeniyle daha önce PPK uygulanmış ve keratoplastiden 2 yıl sonra PED gelişen olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı 35

Şekil 4.5b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı.....35

Şekil 4.5c. Aynı olgunun ameliyat sonrası 5. aydaki ön segment fotoğrafı.....35

Şekil 4.6a. Evre-3 nüks pterjiumu olan olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı 36

Şekil 4.6b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı.....36

Şekil 4.6c. Aynı olgunun ameliyat sorası 1. aydaki ön segment fotoğrafı.....36

Şekil 4.7a. Konjonktiva granülositik sarkom tanılı olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı 38

Şekil 4.7b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı.....38

Şekil 4.7c. Aynı olgunun radyoterapi sonrası 6. aydaki ön segment fotoğrafı.....38

Şekil 4.8a. Sızıntılı kistik bleb tanılı olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı 39

Şekil 4.8b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı.....39

Şekil 4.8c. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. aydaki ön segment fotoğrafı.....39

TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 3.1. Snellen ve LogMAR görme keskinliğinin karşılaştırılması 18

Tablo 3.2. Roper-Hall sınıflandırma sistemi 19

Tablo 4.1. Olguların amniyon membranını uygulama endikasyonlarına göre sınıflandırılması ve demografik özellikleri..... 25

Tablo 4.2. Total limbal kök hücre yetmezliği nedeniyle limbal transplantasyon ve amniyon membran transplantasyonunun kombine uygulandığı olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları..... 28

Tablo 4.3. Kısmi limbal kök hücre yetmezliği nedeniyle amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları..... 31

Tablo 4.4. Persistan epitel defekti nedeniyle amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları 34

Tablo 4.5. Nüks pterjium nedeniyle pterjium eksizyonu ve amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları..... 36

Tablo 4.6. Konjonktiva tümörü nedeniyle total eksizyonel biyopsi ve amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları 38

Tablo 4.7. Sızıntılı kistik bleb nedeniyle duramater grefti ve amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları.....39

Grafik 4.1. Total limbal kök hücre yetmezliği olan 24 olgunun 25 gözündeki etiyolojik nedenler.....28

Grafik 4.2. Kısmi limbal kök hücre yetmezliği olan 17 olgunun 18 gözündeki etiyolojik nedenler.....31

Grafik 4.3. Persistan epitel defekti olan 21 olgunun 21 gözündeki etiyolojik nedenler.....34

Grafik 4.4. Konjonktiva tümörü olan olguların histopatolojik tanıları.....37

1. GİRİŞ

Oküler yüzey; konjonktiva, limbus ve korneanın beraber oluşturduğu fonksiyonel bir ünitedir. Ciddi oküler yüzey hastalıklarının cerrahi tedavisinde amniyon membran transplantasyonu (AMT) oftalmolojiye yeni bir ufuk getirmiştir. Bu teknik oküler yüzey hastalıklarında var olan tedavi yöntemlerine iyi bir alternatif oluşturmakta, olası yan etkileri de alternatif yöntemlere göre daha nadir olmaktadır.

Amniyon membranı yama olarak uygulandığında biyolojik bir kontakt lens gibi bandaj şeklinde davranabilir. Bu membranın içerdiği çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler yardımıyla iyileşmeyi hızlandırıcı, inflamasyonu baskılayıcı, skar önleyici, anjiyogenezisi baskılayıcı, nörotrofik, epitelizan ve antimikrobiyal etkileri sayesinde ciddi oküler yüzey hastalıklarının cerrahi tedavisindeki yeri ve önemi zamanla daha da artmaktadır.

Amniyon membran transplantasyonu; kimyasal ve termal yaralanmaların akut ve kronik evrelerinde, persistan epitel defektlerinde (PED), büllöz keratopatide, pterjium cerrahisinde, konjonktiva defektlerinin tamirinde, oküler sikatrisyel hastalıklarda, glokom cerrahisi ve okülоplastik cerrahide kullanılmaktadır.

Amniyon membran transplantasyonu, kısmi veya total limbal kök hücre yetmezliğinde (LKHY) tek başına veya limbal kök hücre transplantasyonu ile birlikte kullanılabilmektedir (1). Son yıllarda LKHY'nin tedavisi için amniyon membranı dış ortamda limbal epitel kök hücrelerinin büyümesi ve çoğalması için taşıyıcı olarak kullanılmaktadır (2).

Bu çalışmanın amacı, çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen oküler yüzey hastalıklarında taze insan AMT'sinin etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe:

Amniyon membran transplantasyonu ilk olarak 1910 yılında Davies tarafından deri yaralanmalarının tedavisinde kullanılmıştır (3). Amniyon membranının göz cerrahisinde kullanımı ilk olarak 1940 yılında de Rotth tarafından bildirilmiştir (4). Sorsby ve Symmons (5) 1946 yılında kimyasal göz yaralanmalarının tedavisinde amniyon membranının kullanımını bildirmişlerdir. Uzun bir aradan sonra, özellikle de 1990 yılından sonra amniyon membranı oküler yüzey cerrahisinde tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Kim ve Tseng (6) 1995'te deneysel hayvan çalışmalarında, saklanmış amniyon membranını kullanmışlar ve saklanmış amniyon membranının etkinliğini göstermişlerdir. Bu tarihten sonra amniyon membranını saklama yöntemleri de gelişmeye başlamıştır.

Amniyon membran transplantasyonu günümüzde; kimyasal ve termal yaralanmalar, LKHY, PED, büllöz keratopati, pterjiyum cerrahisi, konjonktiva tümörleri, semblefaronlar, oküloplastik cerrahi ve glokom cerrahisi gibi oküler yüzey hastalıklarının cerrahi tedavisinde kullanılmaktadır.

2.2. Embriyoloji:

Amniyon membranı ilk olarak konsepsiyonun 7-8'inci gününde görülmeye başlar ve germ diskinin iç kısmındaki periferik ektoderm hücrelerinden ayrılır. Amniyon mezenkimi ise primer ekstraembriyonik mezodermden gelişir. Gestasyonun 2. ayında bu mezenkimal doku, kollajen matriks ve fibroblast benzeri hücrelere dönüşür. Oluşan kollajen fibrilleri amniyon membranını gerilmeye karşı güçlü kılar. Otuzyedinci haftadan sonra amniyon membranı, mezenkime sıkıca bağlı tek sıralı epitel tabakası ile altındaki koryona zayıfça bağlı 6-8 sıra hücre kalınlığına sahip mezenkimden oluşur (7).

2.3. Histoloji:

Term bebeklerin plasentaları üzerinde yapılan ışık ve elektron mikroskobisi çalışmaları, amniyon hücrelerinin tek katlı silendirik hücrelerden oluştuğunu ve apikal yüzeylerinin mikrovilluslarla kaplı olduğunu göstermiştir. Mikrovilluslar lateral yüzeylerde de bulunabilir ve böylece hücrelerarası kanaliküllerin oluşmasını sağlar. Mikrovilluslar sitoplazmada ince fibriler altyapıya sahiptir ve bu fibriller mikrovilluslara destekleyici fonksiyon sağlar. Amniyon hücreleri arasında çok sayıda desmozom mevcuttur ama hiç sıkı bağlantı (tight junction) bulunmaz. Bu özellik lateral hücrelerarası mesafede makromoleküllerin taşınması için etkili bir yol oluşturur. Amniyon hücrelerinin bazal yüzeylerinde çok sayıda pili ve hemidesmozom mevcuttur. Bunlar bazal laminaya sıkı olarak yapışmayı sağlar. Bu durum fetal hareketlerden dolayı oluşan mekanik gerilmeye karşı amniyon membranın dayanıklılığını arttırır (8,9).

2.4. Anatomi:

Amniyon membranı fetal membranın en iç tabakasını oluşturur. Amniyon membranının kalınlığı 0.02 mm'den – 0.5 mm'ye kadar değişir ve kan damarı içermez (10). Amniyon membranı ektodermden gelişen tek sıralı silendirik epitel tabakasıyla, üzerine yerleştiği bazal membran ve stromadan oluşmaktadır. Bazal membran retiküler fibrillerden oluşan ince bir tabakadır. Bu tabaka ile epitel tabakası arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. Stroma kompakt, fibroblast ve süngerimsi olmak üzere 3 tabakaya ayrılabilir. Kompakt tabaka hücrelerden yoksun retiküler ağlardan oluşan sıkı bir tabakadır. Fibroblast tabakası en kalın tabakadır ve tamamen zayıf bir stroma içine gömülmüş fibroblast hücrelerinden oluşur. En dıştaki süngerimsi tabaka ise amniyon ile koryon arasındaki tabaka olup müsin içinde dalgalı retikulum kolları içerir (10).

2.5. Fizyoloji:

Amniyon membranın temel amacı fetusu hasardan korumaktır. Amniyon hücrelerinin genel olarak fonksiyonu, amniyon sıvısının dengesine katkıda bulunmakdır. Amniyon epiteli gebelik boyunca metabolik olarak oldukça aktif olmakla beraber kan desteğinden yoksundur (9). Gerekli maddeleri etrafındaki koryon, amniyon sıvısı ve fetusun yüzey damarlarından alır. Bu kısıtlı oksijen desteği nedeniyle metabolizmasının anaerobik glikolitik yolla sağlandığı düşünülmektedir (9).

2.6. Amniyon membranının özellikleri:

Amniyon membranın yapısal, biyokimyasal ve immünolojik özellikleri oküler yüzeydeki etkilerini anlamamız açısından önemlidir.

2.6.1. Amniyon membranının yapısal özellikleri:

Amniyon membranın epitel hücrelerinin nükleusları düzensiz, nükleolusları büyük ve homojendir. Bu hücrelerde, hücre içi filamanlar sağlam bir hücre içi iskeletini oluşturur (8). Amniyon bazal membranı, proteoglikan ve özellikle heparin sülfattan zengindir. Bu proteoglikanlar amniyon membranında bariyer vazifesini görür ve membranın geçirgenliğini azaltır. Amniyon bazal membranında kornea ve konjonktiva bazal membranında da bulunan tip 4 ve tip 7 kollajen bulunmaktadır. Ek olarak bu bazal membranda laminin-1, laminin-5, fibronektin ve tip 1, 2, 3 ve 5 kollajenler de tespit edilmiştir. Amniyon bazal membranı ile kornea ve konjonktivadaki laminin-1, laminin-5, fibronektin ve tip-7 kollajen birbirine benzemektedir. Yalnız tip 4 kollajen konjonktiva ve amniyon bazal membranında aynı iken, kornea ile amniyon bazal membranında farklılıklar gösterir (11). Amniyon membranı stromasında tip 1, 3, 4 ve 7 kollajenler, laminin ve fibronektin bulunmaktadır. Ayrıca amniyon membran stroması hyalüronik asitten zengindir.

2.6.2. Amniyon membranının biyokimyasal özellikleri:

Amniyon membran epitelinde İL-1 reseptör antagonisti, doku metaloproteinaz inhibitörleri, trombospondin-1 ve İL-10 tespit edilmiştir (12). Fas (CD-95) hücre yüzey reseptörü aracılığıyla apoptozis gerçekleşmektedir. Fas ligand pozitif hücreler amniyon membran epiteli ve mezenkimal stroma hücrelerinde gösterilmiştir (13). Amniyon bazal membranının, biyokimyasal özellikleri olarak tam açıklanamamış olsa da epitel hücrelerinin migrasyonunu hızlandırdığı, epitelin farklılaşmasını desteklediği, hücreleri apoptozisten koruduğu ve epitel bazal hücrelerinin adhezyonunu güçlendirdiği kabul edilmektedir (14). Amniyon membran stromasında bol miktarda epidermal, keratinosit hepatosit ve fibroblast büyüme faktörleri bulunmaktadır (15). Ayrıca amniyon membran stromasının, oküler yüzey epitelinden salgılanan İL-1α, İL-1β gibi inflamatuar sitokinlerin üretimini baskıladığı gösterilmiştir (16).

2.6.3. Amniyon membranının immünolojik özellikleri:

Amniyon membranın immünolojik potansiyeli tartışmalıdır. Bununla beraber bu membranın çok az immünolojik özellik gösterdiğine inanılmaktadır. Amniyon membranının epitel hücreleri yüzeylerinde insan lökosit antijenlerinden olan HLA-A,B,C ve DR ve β_2 mikroglobulin içermezler (17). Bununla beraber amniyon membranının epitel, fibroblast ve mezenkimal hücrelerinde HLA-G (major histokompatibilite kompleksi sınıf Ib) varlığı gösterilmiştir (13). Ayrıca amniyon membrandaki bazı fibroblast hücrelerinde sınıf II major histokompatibilite kompleksi tespit edilmiştir (13).

Günümüze kadar AMT uygulanmış hiçbir insanda akut red reaksiyonunun klinik belirtileri görülmemiş ve hiçbirinde HLA antijenlerine karşı antikor üretimi olmamıştır. Literatürde AMT sonrası hipopiyonlu iritis gelişen vaka bildirileri mecuttur fakat bunun amniyon membrana bağlı immünolojik reaksiyon olduğuna dair bir kanıt yoktur (18,19).

2.6.4. Amniyon membranının immünosüpresif özellikleri:

Amniyon membranın immünsüpresif etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber bazı deneysel çalışmalarla bu etkisi gösterilmiştir. Li ve arkadaşlarının (20) in vitro amniyon epitel hücre kültüründe yaptıkları çalışmada amniyon epitel hücrelerinin nötrofil ile makrofajların kemotaktik aktivitelerini inhibe ettiğini ve B ile T lenfositlerinin proliferasyonunu baskıladığını göstermişlerdir. Ueta ve arkadaşlarının (21) yaptıkları çalışmada insan amniyon membranının in vitro ortamda reaktif T hücrelerinin sentezini baskıladığı ve yardımcı T-1 hücrelerinin sentezlediği İL-2, İNF-γ ile yardımcı T-2 hücrelerinin sentezlediği İL-6, İL-10 sitokinlerin üretimini anlamlı derecede azalttığını bildirmişlerdir.

2.7. Amniyon membranının etkileri:

Amniyon membranın esas görevi fetüsü hasardan korumaktır. Bu görevde başlıca inflamasyonu baskılayıcı, anjiyogenezisi baskılayıcı, skar önleyici, mikrobik ajanların inhibisyonu ve nörotrofik etkileri rol oynar. Bu özellikler aynı zamanda oküler yüzey rekonstrüksiyonunda amniyon membranın olumlu klinik etkilerini anlamamıza yardımcı olmaktadır.

2.7.1. İnflamasyonu baskılayıcı etkisi:

İnflamasyonu baskılayıcı etkisi çok farklı mekanizmalarla oluşmaktadır. Higa ve arkadaşları (22) yüksek molekül ağırlıklı bir glikozaminoglikan olan hyalüronik asidin inflamatuar hücrelerde bulunan CD44 için ligand görevi yaptığını ve lenfositleri de içeren inflamatuar hücrelerin amniyon membran stromasına yapışmasında önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Shimmura ve arkadaşlarının (23) yaptığı çalışmada oküler yüzeydeki inflamatuar hücrelerin amniyon membranına yapıştığını ve membranın içinde hapis kaldığı gösterilmiş ve bunun inflamasyonu baskılamada rol oynadığı bildirilmiştir. Kim ve arkadaşları (24) tavşan gözlerinde alkali disklerle oluşturdukları kornea epitel defektlerinde AMT uygulanmasının proteinaz ve matriks metalloproteinaz aktivasyonunu baskılayarak

hızlı epitelizasyon sağladığını ve inflamatuar hücre infiltrasyonunu azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca inflamasyonun güçlü inhibitörleri olan İL-1 reseptör antagonisti ve İL-10 hem amniyon membranın epitelinde hem de mezenkimal hücrelerde gösterilmiştir (12).

2.7.2. Anjiyogenezisi baskılayıcı etkisi:

Amniyon membranın kan damarından yoksun olması anjiyogenezisi baskılayıcı etkisi olduğu hipotezini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda amniyon membranında da diğer vaskülarize dokulara benzer şekilde, vasküler endotelyal büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (12,25). Amniyon membranı, güçlü bir endotel büyüme faktörü inhibitörü olan endostatin ve anjiyogenezisi baskılayıcı doku metalloproteinazları tip 1, 2, 3, 4 doku inhibitörlerini (TIMP 1, 2, 3, 4) sentezlemektedir (26). Ayrıca güçlü anjiyogenezisi baskılayıcı etkisi olan trombospondin-1 de amniyon epitel hücrelerince sentezlenmektedir (12). Kobayashi ve arkadaşları (27) amniyon membran hücre kültürünün güçlü bir şekilde yeni damar oluşumunu baskıladığını göstermişler ve bunu amniyon membran hücrelerinin vasküler endotel hücrelerinde büyüme ve migrasyonu inhibe etmelerine bağlamışlardır. Bütün bunların yanında amniyon membranın inflamasyonu baskılayıcı etkisi de anjiyogenezisin önlenmesinde rol oynamaktadır.

2.7.3. Skar önleyici etkisi:

Dokudaki yara iyileşmesi sırasında transforming büyüme faktörü-beta (TGF-β) tarafından aktive olan fibroblastlar skar oluşumuna neden olur. Dolayısıyla TGF-β'nın down-regülasyonu dokuyu skar oluşumuna karşı korumaktadır. Tseng ve arkadaşları (28) insan kornea ve konjonktiva fibroblastlarını amniyon matriksine yerleştirmişler ve TGF- β1, TGF-β2, TGF- β3 izoformları, TGF- β tip 2 reseptörleri ve miyofibroblast farklılaşmasının baskılandığını göstermişlerdir. Choi ve Tseng (29) hem in vivo hem de in vitro olarak normalde kornea epitelinde keratositlerin myofibroblastlara değişimini tetikleyen mekanizmalar olduğunu ve bu mekanizmaların amniyon membranının kornea epiteli ile stroması arasına bir bariyer olarak konmasıyla engellendiğini göstermişlerdir.

2.7.4. Mikrobik ajanlara karşı etkisi:

Amniyon membranın antimikrobiyal özellik taşımasının önemi vajinal doğumdan 6 saat önce yırtılan bu dokunun, amniyon sıvısında vajinanın üst bölgesindeki bakterilerin kolonizasyonunu engelleme olduğu düşünülmektedir. Talmi ve arkadaşlarının (30) yaptıkları çalışmada, in vitro ortamda amniyon membranın mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Stock ve arkadaşları (31) inflamasyon sonucunda ortaya çıkan İL-1'in amniyon epitel hücrelerinden β defensin-2 salınımına neden olduğunu β defensin-2'nin özellikle gram negatif ve kandidalara karşı güçlü bir antimikrobiyal etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Robson ve Krazek (32) pseudomonas ile enfekte tam kat deri yanıkları olan sıçanları, AMT yapılan grup, deri grefti yapılan grup ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Bu 3 grubu karşılaştırdıkları çalışmada amniyon membranın diğer gruplara göre bakteri sayısını anlamlı derecede azalttığını göstermişlerdir.

2.7.5. Nörotrofik etkisi:

Amniyon membran, sinir gelişimini destekleyip çeşitli nörotransmiterler, nöropeptidler ve nörotrofik faktörler sentezler. Koizumi ve arkadaşları (15) ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu metodunu kullanarak büyüme faktörlerinin mesajcı ribonükleik asitlerini araştırmışlar ve amniyon membranda bol miktarda epidermal, keratinosit, hepatosit ve fibroblast büyüme faktörleri bulunduğunu göstermişlerdir. Marvin ve arkadaşları (25) amniyon membranında nörotrofik faktörlerden olan efrin-A2 ve reseptörlerini, nörofilin-2 ve semaforin-F'nin varlığını göstermişlerdir. Schroeder ve arkadaşları (33) in vitro ortamda nöron hücrelerinin, amniyon membranının stroma ve bazal yüzlerinde büyüdüğünü, dolayısıyla amniyon membranın nöron büyümesinde etkili olduğunu göstermişlerdir.

2.7.6. Biyolojik bandaj ve epitelizasyonu sağlayıcı etkisi:

Amniyon membranı iyileşmeye olan katkıları nedeniyle kullanıldığı gibi hastaların ağrı ve rahatsızlık hissini dramatik olarak azalttığı için de kullanılır. Klinik deneyimlere göre, oküler yüzeyin açık alanları özellikle de kornea, amniyon

membranla kaplandığında ağrı şiddeti azalmaktadır. Bu daha çok fiziksel bir etkidir, çünkü Lee ve Kim (34) lazer fotokeratektomi uygulanan tavşanlarda dışarıdan uygulanan amniyon sıvısının sinir hücrelerini rejenere ettiği ve kornea hassasiyetini arttırdığını göstermişlerdir.

Amniyon membranının inflamasyonu baskılayıcı ve nörotrofik etkileri, bu etkilerinin yanında fiziki olarak biyolojik bandaj etkisi, eptelizasyonun sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Woo ve arkadaşları (35) tavşan gözlerinde excimer lazer ile geniş kornea defektleri oluşturmuşlar ve rastgele seçtikleri bir göze AMT uygulamışlar, diğer gözü de kontrol grubuna seçmişlerdir. Amniyon membranı uygulanan gözlerde kontrol gözlerine göre hızlı bir epitelizasyonun geliştiğini, inflamasyonun ve kornea bulanıklığının daha az olduğunu gözlemlemişlerdir.

2.8. Amniyon membranının oküler yüzeydeki klinik uygulamaları:

Amniyon membranı, kendisine özgü özellikleri ve etkileri nedeniyle oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Günümüzde amniyon membranı; PED'lerde, büllöz keratopatide, kısmi LKHY'de, limbal transplantasyonla kombine total LKHY'de, kimyasal ve termal yaralanmalarda, pterjium cerrahisinde, konjonktiva tümörlerinde, semblefaronlarda, sklera rekonstrüksiyonunda, glokom cerrahisinde ve oküloplastik cerrahide kullanılmaktadır.

2.8.1. Persistan epitel defektlerinde kullanımı:

Persistan epitel defektlerinin tedavisinde amaç inflamasyonu baskılamak ve oküler yüzeyin bütünlüğünü korumaktır. Tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Amniyon membranı yukarıda belirtilen çeşitli özellikleri ve etkileri nedeniyle epitelizasyonu sağlamakta ve inflamasyonu baskılamaktadır. Yalnız epitel defektlerinin olduğu olgularda tek kat amniyon membranı kullanılarak hızlı bir epitelizasyon sağlanabileceği gibi stroma incelmesi veya perforasyonu olan olgularda çok katlı uygulanarak kornea stroma kalınlığının

restorasyonunu sağlayabilir ve bu durumda acil keratoplastiye alternatif bir yöntem olabilir (36).

2.8.2. Kısmi ve total limbal kök hücre yetmezliğinde kullanımı:

Kornea epitelinin kök hücreleri limbusta bulunmaktadır. Bu anatomik bölge, kornea ve konjonktiva epitelinin birleşme bölgesindedir. Düzgün bir oküler yüzeyin sağlanması için bu spesifik ve önemli bölge kornea epitel hücrelerinin idamesi ve doku rejenerasyonundan sorumludur. Limbal kök hücrelerinin ya da bu hücrelerin yaşadığı mikroçevrenin hasar görmesi sonucunda LKHY ortaya çıkmaktadır. Bu olaya en sık kimyasal veya termal yaralanmalar, ultraviyole veya iyonize radyasyon, oküler sikatrisyel hastalıklar, çok sayıda cerrahi veya krioterapi ve mikrobiyal infeksiyonlar gibi eksternal faktörler neden olmaktadır (37). Limbal kök hücre yetmezliği korneada tekrarlayan ve persistan epitel defektlerine, vaskülarizasyona, konjonktivalizasyona, skar oluşumuna, kalsifikasyona, ülserasyona ve perforasyona neden olabilir. Bu olaylara bağlı olarak hastalarda sıklıkla görme azalması, ışığa hassasiyet, kızarıklık ve ağrı şikayetleri oluşmaktadır.

Limbal kök hücre yetmezliği tedavisinde otogreft ya da allogreft limbal transplantasyon etkili yöntemlerdir. Bununla beraber otogreft limbal transplantasyon ek bir cerrahi gerektirir ve hastanın verici gözünde kısmi LKHY gelişme riski mevcuttur. Allogreft limbal transplantasyonda ise HLA antijenleri uyumlu vericiler bulunsa bile greft red reaksiyonunu engellemek için immünosüpresif ilaç tedavisine ihtiyaç vardır. Bu ilaçların ise potansiyel sistemik toksik etkileri bulunmaktadır.

Amniyon membranı birçok olumlu etkisi sayesinde, limbal kök hücrelerin yaşadığı mikroçevreyi restore etmekte ve bu hücrelerin büyümesine katkıda bulunmaktadır. Bu yüzden AMT kısmi LKHY gelişen olgularda etkili bir tedavi yöntemi olabilmektedir. Total LKHY'de ise limbal transplantasyona alternatif bir tedavi seçeneğidir (38-40). Amniyon membranı gerek limbal mikroçevreyi restore etmesi, gerekse immünosüpresif etkisi nedeniye allogreft limbal transplantasyon ile kombine kullanılarak greft başarısını arttırabilir (1,40). Son yıllarda yapılan çalışmalar, LKHY'nin tedavisi için amniyon membranının in vitro ortamda limbal

epitel kök hücrelerin büyümesinde taşıyıcı olarak kullanılabileceğini bize göstermiştir (2,41).

2.8.3. Kimyasal ve termal yaralanmalarda kullanımı:

Kimyasal ve termal yaralanmaların erken döneminde oküler yüzeyde inflamasyon, epitel ve doku hasarı gelişebilir. Amniyon membranı orta ve ağır kimyasal ve termal yaralanmaların erken döneminde uygulandığında inflamasyonu azaltmakta, epitelizasyonu hızlandırmakta, semblefaron gelişimini önlemekte ve limbal kök hücre hasarını azaltmaktadır (42,43). Bu yaralanmaların geç döneminde ise AMT oluşan kısmi LKHY'nin, PED'lerin ve semblefaronların tedavisinde etkili bir yöntemdir (43).

2.8.4. Semptomatik büllöz keratopatide kullanımı:

Amniyon membran transplantasyonu görme keskinliği düşük ve şiddetli ağrısı olan büllöz keratopati olgularında kullanılmaktadır. Bu uygulama, olgularda ağrıyı gidermekte, belli bir dönem bül oluşumunu engellemekte, düzgün bir oküler yüzey sağlayarak görmenin iyileşmesine katkıda bulunabilmekte, böylece bandaj kontakt lens uygulanımına bir alternatif olabilmektedir (44,45).

2.8.5. Pterjium cerrahisinde kullanımı:

Pterjium, konjonktivanın kanat şeklinde kornea üzerine ilerlemesiyle karakterize dejeneratif bir hastalıktır. Pterjium; astigmatizma, görme azalması, kronik oküler irritasyona neden olması veya kozmetik nedenlerle eksize edilebilir. Pterjium cerrahisindeki en büyük sorun cerrahi sonrası nüks oranının yüksek olmasıdır. Pterjium'daki nüks oranını azaltmak için günümüzde primer cerrahiye ek olarak antimetabolitler, strontsium 90, konjonktival ya da limbal otogreft transplantasyon veya AMT uygulanabilmektedir. Antimetabolit ilaçlar ve özellikle mitomisin-C, sklera incelmesi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (46). Konjonktival otogreft transplantasyon ise hem hasta için ek bir cerrahi gerektirmekte hem de konjonktiva altı fibrozis gelişmesine neden olabilmektedir (47). Amniyon membranının özellikle inflamasyonu baskılayıcı ve skar önleyici

etkileri gibi oküler yüzey iyileşmesine olumlu katkıları pterjium cerrahisinde kullanılmasını cazip kılmaktadır. Literatürde pterjium cerrahisinde antimetabolitler, konjonktival otogreft transplantasyonu ve AMT için %3.6 ile %18.2 arasında değişen birbirine benzer nüks oranları bildirilmiştir (48-50).

2.8.6. Geniş konjonktiva tümörlerinde kullanımı:

Küçük konjonktiva tümörlerinin cerrahi tedavisinde tümör total olarak eksize edildikten sonra konjonktiva primer olarak onarılmaktadır. Buna karşın büyük tümörlerde konjonktiva onarımı için, ya konjonktiva otogreftleri, ya da mukoza greftleri gerekmektedir. Gerek konjonktiva otogreftleri gerekse mukoza greftleri hasta için ek bir cerrahi girişim gerektirir. Mukoza greftleri; konjonktiva altı skar, ciddi kornea sorunlarına bağlı görme azalması, kuru göz, semblefaron ve kötü kozmetik sonuçları beraberinde getirebilmektedir (51). Konjonktiva otogreftlerinde; konjonktiva altı skar ve kısmi LKHY oluşabilmektedir (47). Bu tekniğin uygulanacağı glokom olgularında gelecekte yapılacak filtran glokom cerrahisi için sağlam bir bulber konjonktiva gerekeceği de unutulmamalıdır. Ayrıca çok büyük konjonktiva defektlerinde konjonktiva otogreftleri yetersiz kalmaktadır. Bütün bunların yanında amniyon membranının biyolojik bandaj, inflamasyonu baskılayıcı, skar önleyici, nörotrofik, epitelizasyon sağlama gibi olumlu etkileri düşünülerek, son yıllarda geniş konjonktiva tümörlerinin eksizyonu sonrası oküler yüzey rekonstrüksiyonunda AMT yaygın olarak kullanılmaktadır (52-56).

2.8.7. Semblefaronlarda kullanımı:

Oküler yüzeyi etkileyen çeşitli hastalıklar konjonktivanın inflamasyonuna ve bunun sonucunda konjonktivada skar, forniks kapanması ve semblefaron oluşmasına neden olur. Bu hastalıklar içinde en sık rastladıklarımız; kimyasal yaralanmalar, kapak ve konjonktiva cerrahisi sonrası, oküler sikatrisyel pemfigoid, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi immünolojik hastalıklar, adenoviral membranöz konjonktivit, son dönem trahom gibi infeksiyöz hastalıklar ve Sjögren ve sarkoidoz gibi inflamatuar hastalıklar sayılabilir. Ciddi semblefaronlar göz kapağının açılıp kapanmasıyla zaman içinde göz kapağı hasarına ve bunun

sonucunda entropion ya da lagoftalmusa, gözyaşı meniskusunu bozarak gözyaşı film tabakasının stabilitesinin bozulmasına ve restriktif diplopiye neden olabilir.

Semblefaronların cerrahi tedavisinde skar dokusu ve yapışıklıklar eksize edildikten sonra tekrar yapışıklık olmaması için konformer, beta-radyason, konjonktiva altına mitomisin-C enjeksiyonu, slikon levhalar ve mukozal greftler kullanılabilir. Bununla beraber, uygulanan materyallere karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonuna bağlı inflamasyon ve cerrahi sonrası birkaç hafta içinde çıkarılmalarının gerekmesi, mukozal greftlerin büzüşmeleri ve skarlaşmaları, beta-radyasyonun nüksü önlemede yetersiz kalması ve sağlam konjonktivada nekroza neden olması bu tekniklerin kullanımını kısıtlamaktadır.

Amniyon membranının skar oluşumunu önleme ve inflamasyonu baskılama gibi olumlu etkileri nedeniyle semblefaronların cerrahi eksizyonu sonrası oküler yüzey rekonstrüksiyonunda kullanılması güncelliğini koruyan bir konudur. Yapılan çalışmalarda bu yöntemin diğer yöntemlere göre daha güvenilir ve daha başarılı olduğu bildirilmiştir (57,58).

2.8.8. Oküloplastik cerrahide kullanımı:

Amniyon membran transplantasyonu konjonktivoşalaziste konjonktiva rezeksiyonundan sonra gelişen geniş konjonktiva defektlerinin onarımında kullanılabilir. Meller ve arkadaşları (59) tıbbi tedaviye dirençli ve semptomatik konjonktivoşalazisi olan 40 olgunun 47 gözüne bu yöntemi uygulamışlar ve epiforanın azaldığını; dolgunluk hissi, ağrı, kızarıklık, kaşıntı, görmede bulanıklık, yabancı cisim hissi gibi semptomlarda iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir. Poonyathalang ve arkadaşları (60) forniks yetmezliği olan ve protez takamayan 20 olgunun göz soketlerinin rekonstrüksiyonunda amniyon membranını kullanmışlar ve olguların %80'ninde başarı sağlamışlardır. Ti ve arkadaşları (61) sikatrisyel entropionu olan 25 göze tarsal strip ve vertikal ön lamella repozisyonu ile açıkta kalan tars yüzüne amniyon membranını uygulamışlar ve amniyon membranın tarsta hızlı bir epitelizasyon ve iyi bir kozmetik sonuç sağladığını bildirmişlerdir.

2.8.9. Glokom cerrahide kullanımı:

Amniyon membranının birçok özelliği ve etkisi onu glokom cerrahisi için cazip hale getirmektedir. Filtran cerrahide skar oluşumunu azaltmak, açıkta kalan glokom drenaj implantlarının tamirinde ve sızdıran bleblerin tamirinde kullanılabilir. Fujishima ve arkadaşları (62) yüksek riskli ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen 13 glokom olgusunun 14 gözüne mitomisin-C'li trabekülektomi uygulamışlar ve sklera flebi ile sklera yatağı arasına yapışıklığı önlemek amacıyla amniyon membranını uygulamışlardır. Takip sürecinde 3 göze ikinci cerrahi gerekmiş, 2 göze lazer trabeküloplasti uygulanmış ve sonuçta 13 gözde 20 mmHg'dan düşük göz içi basıncı elde edilmiştir. Rauscher ve arkadaşlarının (63) yaptığı randomize kontrolü çalışmada sızıntılı blebleri olan 30 olguya bleb tamiri amacıyla amniyon membranı uygulanmış ve amniyon membranının konjonktiva fleplerine alternatif olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Papadaki ve arkadaşları (64) daha önce Molteno glokom şantı uygulanmış ve konjonktiva erimesi sonucu açıkta kalmış implantı olan bir olguya amniyon membranı uygulamışlar ve ameliyat sonrası hızlı bir epitelizasyon ile 6 aylık takipte tam iyileşme bildirmişlerdir.

2.8.10. Diğer kullanım alanları:

Amniyon membranı, band keratopatisi olan olgularda kullanılabilir. Anderson ve arkadaşları (65) band keratopatisi olan 15 olgunun 16 gözünde kalsiyum depozitlerini olguların bir kısmında etilendiamintetraasetik asit kullanarak, bir kısmında da kullanmadan cerrahi olarak uzaklaştırmışlar ve daha sonra amniyon membranı uygulamışlardır. Yazarlar bu tedavi yönteminin tekrar kalsiyum depolanmasını engelleyemediği fakat hızlı bir epitelizasyon sağladığını ve ağrıyı azalttığını bildirmişlerdir.

Ağır vernal konjonktivit olgularında, amniyon membranı, shield ülserlerinde ya da dev papillaların rezeksiyonundan sonra tarsal konjonktiva onarımında kullanılabilir. Sridhar ve arkadaşları (66) tıbbi tedaviye cevap vermeyen evre 2 ve 3 shield ülserleri olan 4 olguya debridman yapıldıktan sonra amniyon membranını uygulamışlar ve ülserlerin iyileştiğini bildirmişlerdir.

Amniyon membranının diğer bir kullanım alanı da duramater, fasiya lata, otolog ya da homolog sklera gibi çeşitli greftlerle yapılan sklera rekonstrüksiyonu ile kombine uygulanmasıdır. Oh ve arkadaşları (67) çeşitli nedenlerle sklera incelmesi olan 8 olguya homolog sklera grefti ile kombine amniyon membranı uygulamışlar ve bu yöntemin uygulanmasının kolay, iyileştirmeyi hızlandırmada da etkili olduğunu bildirmişlerdir.

2.9. Amniyon membranının elde edilmesi ve saklanması:

Amniyon membran, hepatit B, C sifilis ve HIV testleri negatif, elektif sezeryan geçiren kadınların plasentalarından steril olarak elde edilir. Membranın işlenmesi ve hazırlanması steril şartlar altında yapılır. Amniyon ve koryon künt diseksiyonla birbirinden ayrılır. Amniyon membranı bol salin solüsyon ile yıkanarak kan ve pıhtılardan arındırılır. Amniyon membranı daha sonra steril nitroselüloz kağıt üzerine epitel yüzü yukarıya ve stromal yüzü nitroselüloz kağıda yapışık olacak şekilde yerleştirilir. Daha sonra bu nitroselüloz kağıt uygulanacak alana uyacak şekilde diskler halinde parçalara bölünür. En sık kullanılan 2 saklama yönteminden biri saklanmaya hazır membranın Optisol, Dexsol, K-sol gibi kornea saklama solüsyonları ile gliserinin 1:1 oranında karışımına konularak -80 °C dondurulmasıdır. Diğer yöntem de yine saklanmaya hazır membran 100 mg dibekasin sülfat içeren 0,01 M fosfatla zenginleştirilmiş salin ile yıkandıktan sonra fosfatla zenginleştirilmiş salin içerisinde çözündürülmüş 0,5-1-1,5 M dimetil süfoksit solüsyonlarıyla beşer dakika yıkanır. Daha sonra 1,5 M dimetil süfoksit içinde -80 °C dondurulur. Bu iki yöntem dışında liyofilizasyon, havayla kurutmak, gluteraldehit ve politetrafloretilen uygulanımı ve radyasyon gibi saklama yöntemleri de bulunmaktadır (26). Cerrahi sırasında membran oda ısısında çözdürülerek kullanılır.

Amniyon membran transplantasyonunda, saklanmış amniyon membranı kullanılabileceği gibi taze amniyon membranı da kullanılabilmektedir. Uçakhan ve arkadaşları (68) akut ya da kronik kimyasal göz yaralanması olan 7 olgunun 9 gözüne taze insan AMT uygulamışlar ve uyguladıkları gözlerde hızlı bir epitelizasyon oluştuğunu, oküler yüzey inflamasyonu ve vaskülarizasyonunda

azalma ile hasta konforunda artış sağlandığını bildirmişlerdir. Ayrıca hiçbir olguda infeksiyöz, inflamatuar, toksik ya da alerjik bir reaksiyonla karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir.

Saklanmış amniyon membranları elde etmek pahalıdır ve saklanma sürecinde bu membranlarda hasar oluşabilmektedir. Kruse ve arkadaşları (69) saklanmış amniyon membranlarda amniyon hücrelerinin dondurma çözme siklusu sırasında proliferatif kapasiteleri ve canlılıklarının büyük oranda hasar gördüğünü bildirmişlerdir.

Taze amniyon membranların dezavantajı, HIV ile enfekte olan ve seronegatif oldukları pencere periyodu sonrasında membranlardan bulaşma sözkonusu olabilmesidir. Saklanmış amniyon membranlarda, donörlerden alındıktan 6 ay sonra tekrarlanan tarama testleri bulaşma ihtimalini ortadan kaldırmaktadır. Bununla beraber, literatürde bildirilen taze insan AMT'sinin neden olduğu bir HIV infeksiyonu olgusu yoktur.

2.10. Amniyon membran transplantasyonunun cerrahi prensipleri:

Amniyon membranını sütüre etmek için genellikle 10/0 naylon, 8 ya da 10/0 vikril veya prolen kullanılır. Sütürler tek tek, devamlı ya da matris tarzında olabilir. Güncel bir konu da amniyon membranın sütür yerine fibirin yapıştırıcıları yardımıyla uygulanmasıdır. Bu yöntemin cerrahi süresini kısaltmadığı fakat cerrahi sonrası hasta konforunu arttırdığı ve komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir (70).

2.10.1.Greft olarak kullanımı:

Amniyon membranının alıcı dokusu ile birleştiği ve üzerinin epitelize olduğu durumlar, amniyon membran grefti olarak adlandırılır. Amniyon membranın greft olarak kullanmak istediğimizde epitel yüz üste gelmeli ve stromal yüz oküler yüzey ile temas halinde olmalıdır.

2.10.2.Yama olarak kullanımı:

Amniyon membranının alıcı dokusu ile birleşmediği ve sonunda ayrıldığı durumlar amniyon membran yaması olarak adlandırılır. Burada biyolojik bandaj etkisiyle membranın altında epitelizasyon olur. Bu uygulamada stromal yüz üstte ve epitel yüzü oküler yüzey ile temas halinde olmalıdır.

2.10.3.Çok katmanlı uygulama tekniği:

Özellikle derin stromal kornea ülserlerinde bu teknik tercih edilir. Ülser kavitesi amniyon membran parçaları ile doldurulur ve en son daha büyük bir amniyon grefti yüzeye yerleştirilerek sütüre edilir.

2.11. Amniyon membran transplantasyonunun komplikasyonları:

Oküler cerrahideki yaygın kullanımına rağmen bildirilen çok az komplikasyon mevcuttur. Bunlardan çoğu, sütür granülomu ve membrana spesifik olmayan inflamasyondur**.** Ameliyat sonrası erken dönemde membranın altında kan birikebilir. Bu durumda biriken kan az ise kendi kendine emilmesi beklenir, fakat fazlaysa drene etmek gerekir. Literatürde hem taze hem de saklanmış AMT sonrası hipopyonlu iritis gelişen vaka bildirileri mecuttur. Hipopiyonlu iritis gelişiminin nedeni anlaşılamamıştır. Topikal ve perioküler steroid tedavisine cevap vermesi nedeniyle bunun immün reaksiyona bağlı olabileceği düşünülmüş ve farklı donörlerden alınan greftlerin kullanılmasıyla bu riskin azaltılabileceği belirtilmiştir (18,19).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.B.D uvea servisine Ocak 1998-Haziran 2007 tarihleri arasında başvurmuş, çeşitli oküler yüzey hastalıkları nedeniyle AMT uygulanmış 80 hastanın 82 gözü dahil edildi. Tüm olguların dosyaları geriye dönük taranarak değerlendirildi.

Tüm olgularda oküler yüzey patolojisine neden olan etiyolojik hastalıklar, ek oküler bozukluklar ve daha önce uygulanan tıbbi ve cerrahi tedaviler araştırıldı. Olguların yaş, cinsiyet, ameliyat öncesi ve izlem sonundaki en iyi görme keskinlikleri ve biyomikroskopik muayeneleri değerlendirildi. Olgularda ameliyat sırasında ve izlem süresince gelişen komplikasyonlar ve cerrahinin başarısı kaydedildi.

Parmak sayma düzeyinde görme keskinliği olan olgularda, pay bölümüne metre olarak görme mesafesi, payda bölümüne 60 yazılarak sayısal değerler elde edildi. Hem bu sayısal değerlerin, hem de Snellen eşelinde ölçülen ondalık (decimal) değerlerin, resiprokal karşılıklarının logaritması hesaplanarak bulunan LogMAR [the logaritm of the minimal angle of resolution, LogMAR=log(1/ondalık eşdeğer)] birimlerine dönüştürüldü. Persepsiyon, projeksiyon ve el hareketlerine karşılık gelen logMAR değeri 3 olarak alındı (Tablo 3.1).

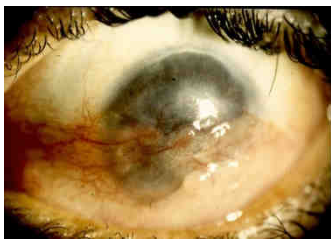
Tablo 3.1. Snellen ve LogMAR görme keskinliğinin karşılaştırılması

Snellen	Ondalık	LogMAR	Snellen	Ondalık	LogMAR
20/3200	0.00625	2.2	20/100	0.2	0.7
20/2500	0.008	2.1	20/80	0.25	0.6
20/1600	0.0125	1.9	20/63	0.32	0.5
20/1000	0.02	1.7	20/50	0.4	0.4
20/600	0.033	1.5	20/40	0.5	0.3
20/400	0.05	1.3	20/32	0.63	0.2
20/300	0.066	1.2	20/25	0.8	0.1
20/240	0.083	1.1	20/20	1.00	0.0
20/200	0.1	1.0	20/16	1.25	-0.1
20/160	0.125	0.9	20/12.5	1.6	-0.2
20/125	0.16	0.8	20/10	2.00	-0.3

Olgular amniyon membranını uygulama edikasyonuna göre; total LKHY, kısmi LKHY, PED, nüks pterjium, geniş konjonktiva tümörü ve sızıntılı kistik bleb olmak üzere toplam 6 gruba ayrıldı.

Limbal kök hücre yetmezliği tanısı; limbus anatomisinin kaybı, anormal kornea epitelizasyonu (konjonktivalizasyon), korneadaki yüzeyel ve derin vaskülarizasyon, PED, stroma ülserasyonu ya da perforasyonu, fibrovasküler pannus, kornea kesafeti ve skar oluşumu gibi olguların klinik bulgularına göre konuldu. Retrospektif olarak yapılmış bu çalışmada impresyon sitoloji hiçbir olguya yapılmamıştı.

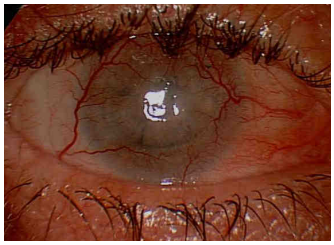
Roper-Hall (71) sınıflandırma sistemine göre I, II ve III. derece klinik bulguları olan olgular kısmi LKHY ve IV. derece klinik bulguları olan olgular total LKHY olarak sınıflandırıldı [Şekil 3.1, 3.2, 3.3, (Tablo 3.1)].



3.1



3.2



3.3

Şekil 3.1. Total LKHY olan kimyasal yaralanma olgusunun ön segment fotoğrafı
Şekil 3.2. Total LKHY olan ve opak korneanın izlendiği kimyasal yaralanma olgusunun ön segment fotoğrafı
Şekil 3.3. Total LKHY olan ve PED gelişen kimyasal yaralanma olgusunun ön segment fotoğrafı

Tablo 3.2. Roper-Hall sınıflandırma sistemi

I. Derece	II. Derece	III. Derece	IV. Derece
Kornea berrak Limbal iskemi yok	Kornea bulanık İris detayları görülüyor Limbal iskemi 1/3'ten az	İris detayları izlenmiyor Limbal iskemi 1/3-1/2 arasında	Opak kornea Limbal iskemi ½'den fazla

Total LKHY olan olguların tümüne limbal transplantasyon ile AMT kombine uygulandı. Ameliyat sonrası izlem süresince hiçbir olguya 2. kez limbal transplantasyon uygulanmadı. Limbal doku bir gözü sağlam olan olgularda sağlam gözden, bilateral göz tutulumu olan olgularda ise HLA tip-1 antijenlerinin %75 uyumlu olduğu vericilerden elde edildi.

Kısmi ve total LKHY olan olgularda; oküler yüzeyde epitelizasyonun sağlanması, düzenli bir oküler yüzey elde edilmesi, korneada vaskülarizasyonun azalması ile korneanın şeffaflaşması ve görme keskinliğinde düzelme sağlanması cerrahi başarı olarak tanımlandı.

Persistan epitel defekti olan gözler, yalnız PED olanlar ve PED ile beraber stroma incelmesi olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Derin kornea ülseri olan olgularda çok katlı amniyon membranı uygulandı. Yalnız PED olan olgularda, epitelizasyonun sağlanması ve epitel defektinin tekrarlamaması cerrahi başarı olarak tanımlandı. Persistan epitel defekti ile beraber stroma incelmesi gelişen olgularda, yeterli stroma kalınlığının elde edilmesi, epitelizasyonun sağlanması ve kornea inflamasyonunda azalma sağlanması cerrahi başarı olarak tanımlandı.

Nüks pterjiumlar Wong ve arkadaşları (72) tarafından tarif edilen; pterjiumun fibrovasküler proliferasyonu ve kornea çapının 1/4'ü kadar kornea invazyonuna evre-1, kornea çapının 1/4 ile 1/2 arasında kornea invazyonuna evre-2 ve kornea çapının yarısından fazla kornea invazyonu ile görme aksını tutulduğu evre-3 olmak üzere toplam 3 evrede sınıflandırıldı. Nüks pterjiumu olan olgularda; epitelizasyon sağlanması, pterjium nüksünün olmaması ve iyi bir kozmetik sonuç elde edilmesi cerrahi başarı olarak tanımlandı.

Geniş konjonktiva tümörü olan olguların tümünde tümörler 20 mm'den daha büyüktü. Bu gruptaki olgularda; oküler yüzeyde epitelizasyon sağlanması, tümör nüksünün olmaması ve iyi bir kozmetik sonuç elde edilmesi cerrahi başarı olarak tanımlandı.

Sızıntılı kistik blebi olan olgulara duramater grefti ile kombine AMT uygulandı. Bu gruptaki olgularda, oküler yüzeyde epitelizasyonun sağlanması, düzgün bir oküler

yüzey elde edilmesi ve normal sınırlarda göz içi basıncı sağlanması cerrahi başarı olarak tanımlandı.

3.1. Ameliyat tekniği

Bu çalışmadaki olguların tümüne amniyon membranı aynı gün, taze olarak uygulandı. Taze insan amniyon membranının elde edilmesi kolay ve ucuzdur. Taze amniyon membranı saklanmış amniyon membranına göre daha kalın olduğu için cerrahi sırasında manipülasyonu kolaydır.

Amniyon membranlar hepatit B, C sifiliz ve HIV testleri negatif elektif sezeryan uygulanan kadınların plasentalarından steril olarak elde edildi. Membranın işlenmesi ve hazırlanması steril şartlar altında yapıldı. Hazırlanan membranlar tüm olgulara taze olarak uygulandı. Olguların tümüne amniyon membranının epitel yüzü üste ve stroma yüzü oküler yüzey ile temas halinde olacak şekilde uygulandı. Steril olarak elde edilen plasentadaki amniyon ve koryon künt diseksiyonla birbirinden ayrıldı. Amniyon membranı bol salin solüsyonla yıkanarak kan ve pıhtılardan arındırıldı. Temizlenen membran oküler yüzeyde uygulanacak alana uygun büyüklükte kesilerek kullanılmaya hazır hale getirildi.

Total LKHY olan 24 olgunun 2 tanesine genel anestezi uygulandı. Geri kalan olgulara %2'lik lidokain ile retrobulber ve topikal anestezi uygulanarak ameliyatlar gerçekleştirildi. Bu olguların tümüne limbal transplantasyon ile AMT kombine uygulandı. Tüm olgularda, ameliyata 360° peritomi ile başlandı. Konjonktiva epiteli ve fibrovasküler pannus dokusu limbusun 3-4 mm arkasına kadar eksize edildi.

Donör dokusu 2 adet 3'er saat kadranı, toplamda 6 saat kadranı olacak şekilde elde edildi. Limbustan 0.5 mm uzaklıktan korneaya lameller insizyon yapıldı. İkinci insizyon limbusun 3 mm gerisinden konjonktivaya yapıldı. Konjonktiva limbusla birleşme yerine kadar diseke edildi. Korneanın lameller diseksiyonu yüzeyel tutulmaya çalışılarak greft dokusu çıkarıldı. Greft alınan yer 8/0 vikril ile sütüre edildi.

Hazırlanan limbal greft alıcı gözde limbusa yerleştirilerek hem episkleraya hem de korneaya 10/0 naylon sütür ile sütüre edildi. Daha sonra amniyon membranı eksizyon yapılan tüm alanları örtecek şekilde yerleştirildi ve episklera ile konjonktivaya 8/0 vikril ile sütüre edildi.

Kısmi LKHY olan 17 olgunun 1 tanesine genel anestezi uygulandı. Geri kalan olgulara %2'lik lidokain ile retrobulber ve topikal anestezi uygulanarak ameliyatlar gerçekleştirildi. Olguların tümünde 360° peritomi yapıldı. Konjonktiva epiteli ve fibrovasküler pannus limbusun 3-4 mm arkasına kadar eksize edildi. Daha sonra amniyon membranı eksizyon yapılan tüm alanları örtecek şekilde yerleştirildi ve episklera ve konjonktivaya 8/0 vikril ile sütüre edildi.

Persistan epitel defekti olan 21 olgunun 2 tanesine genel anestezi uygulandı. Geri kalan olgulara %2'lik lidokain ile retrobulber ve topikal anestezi uygulanarak ameliyatlar gerçekleştirildi. Tüm olgularımızda ülser tabanı ve ülserin çevresindeki gevşek epitel sünger sponge ile temizlendi. Daha sonra tüm defekt alanını kaplayacak şekilde amniyon membran grefti yerleştirildi ve korneaya 10/0 naylon kullanılarak tek tek sütürler ile sütüre edildi. İleri derece stroma incelmesi olan olgularda ülser kavitesini dolduracak şekilde uygun büyüklükte amniyon membran parçaları yerleştirildi. En son parça diğer parçalardan daha büyük kesilerek ülser yüzeyini kaplayacak şekilde kornea üzerine örtüldü ve korneaya 10/0 naylon kullanılarak tek tek sütürler ile sütüre edildi.

Pterjium olgularının tümünde topikal ve %2'lik lidokain ile konjonktiva altı anestezi uygulanarak ameliyatlar gerçekleştirildi. Pterjium başı künt diseksiyonla korneadan ayrıldı. Daha sonra tüm pterjium dokusu eksize edilip konjonktiva etrafından dikdörtgen şeklinde kesildi. Kornea beaver bıçağı yardımıyla temizlendi. Hemostaz sağlandıktan sonra amniyon membranı açık sklera ve limbal bölgeyi örtecek şekilde yerleştirildi ve episkleraya 8/0 vikril ile sütüre edildi.

Geniş konjonktiva tümörü olan tüm olgularda %2'lik lidokain ile retrobulber ve topikal anestezi uygulanarak ameliyatlar gerçekleştirildi. Ortalama 3-4 mm'lik sağlam cerrahi sınır ile beraber tümör total olarak eksize edildi. Kornea tutulumu olan 2 olguya yüzeyel keratektomi uygulandı. Eksizyondan sonra kalan konjonktiva

kenarlarına kriyoterapi uygulandı. Amniyon membranı defektlerin tümünü kaplayacak şekilde örtülerek konjonktiva ve episkleraya 8/0 vikril ile sütüre edildi. Yüzeyel keratektomi yapılan 2 olguda amniyon membranı 10/0 naylon kullanılarak tek tek sütürler ile korneaya sütüre edildi.

Sızıntılı kistik blebi olan 3 olguda %2'lik lidokain ile retrobulber ve topikal anestezi uygulanarak ameliyatlar gerçekleştirildi. Konjonktiva dikkatlice diseke edildi. Bleb yeri incelendi. Duramater grefti uygun büyüklükte kesilerek sklera flebindeki nekroz alanlarını örtecek şekilde yerleştirildi ve 8/0 vikril kullanılarak tek tek sütürler ile skleraya sütüre edildi. Üzerine daha geniş çaplı amniyon membran örtülerek konjonktiva tarafında 8/0 vikril, kornea tarafında 10/0 naylon kullanılarak tek tek sütürler ile sütüre edildi.

3.2. Ameliyat öncesi ve sonrası tıbbi tedavi

Ameliyat öncesi kuru gözü olan olgularda koruyucu içermeyen suni gözyaşı damlaları uygulandı ve ameliyat sonrası bu tedaviye devam edildi. Tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı olgularda punktum tıkaçları uygulandı.

Allogreft limbal transplantasyon uygulanan tüm olgulara ameliyattan 3 gün önce 5mg/kg siklosporin başlandı ve hastaların kliniğine göre 3 ay ile 6 ay arasında bu tedaviye devam edildi. Siklosporine bağlı gelişebilecek olası yan etkilerin saptanması amacıyla tüm olgular, ameliyat sonrası ilk bir ay 15'er gün arayla daha sonra 1'er ay aralıklarla takip edildi ve takiplerde tam kan sayımı ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile değerlendirildi. Ameliyat bitiminde herpetik keratit hikayesi olan olgular dışındaki diğer olgularımızda alt forniks konjonktiva altına deksametazon ve gentamisin enjeksiyonu yapıldı. Ameliyattan sonra tüm olgularımıza 1 ay süre ile günde 5 kez 3,5mg/ml'lik siprofloksazin damla ve günde 5 kez 1mg/ml'lik deksametazon damla uygulandı. Korneadaki naylon sütürler ameliyat sonrası 1-2. ayda alındı.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 13.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler % olarak verildi. Gruplar içinde ortalamalar yönünden farkın anlamlılığı Mann Whitney testiyle değerlendirildi. Grup içi karşılaştırmalarda görme keskinliği artışını değerlendirmek için Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik karşılaştırmalar için Khi-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar $p<0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 80 olgunun 82 gözü alındı. Olguların ortalama yaşları 45.1 ± 17.7 yıl (5-84 yıl) idi. Olguların 57'si (%71.2) erkek, 23'ü (%28.8) kadındı. Kırk (%50.0) olguda sağ göze, 38 (%47.5) olguda sol göze ve 2 (%2.5) olguda her iki göze amniyon membranı uygulanmıştı. Olgularda ameliyat öncesi ortalama görme keskinliği 1.9 ± 1.1 LogMAR, yaklaşık 0.0125 (0.001-1.0) idi. İzlem sonunda ortalama görme keskinliği 1.6 LogMAR, yaklaşık 0.028 (0.001-1.0) idi. Olgulardaki ameliyat sonrası ortalama izlem süresi 14.3 ± 11.1 ay (5-48 ay) idi.

Çalışmaya alınan 80 olgunun 82 gözünden, 25 (%30.5) gözde total LKHY, 18 (%21.9) gözde kısmi LKHY, 21 (%25.6) gözde PED, 8 (%9.8) gözde nüks pterjium, 7 (%8.5) gözde geniş konjonktiva tümörü ve 3 (%3.7) gözde sızıntılı kistik bleb mevcuttu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Olguların amniyon membranını uygulama endikasyonlarına göre sınıflandırılması ve demografik özellikleri

Amniyon membranını uygulama endikasyonu	Olgu sayısı / Göz sayısı (%)	Ortalama Yaş (yıl)	Cinsiyet Kadın/Erkek	Göz Sağ/Sol	İzlem Süresi (ay)
Total limbal kök hücre yetmezliği	24 /25(%30.5)	43.4 ± 16.8	5/19	11/13	21.2 ± 12.0
Kısmi limbal kök hücre yetmezliği	17/18(%21.9)	41.2 ± 17.3	2/14	8/9	14.9 ± 11.5
Persistan epitel defekti	21 /21(%25.6)	43.3 ± 20.8	9/13	12/10	7.9 ± 4.8
Nüks pterjium	8 /8(%9.8)	45.7 ± 7.4	4/4	5/3	7.9 ± 4.6
Geniş konjonktiva tümörü	7 /7(%8.5)	55.6 ± 19.4	1/6	5/2	7.1 ± 2.2
Sızıntılı kistik bleb	3 /3(%3.7)	62.0 ± 10.1	1/2	1/2	23.3 ± 9.1

Grup 1: Total limbal kök hücre yetmezliği

Total LKHY gelişen 24 olgunun 25 gözündeki etiyolojik nedenler; 12 (%48) gözde kimyasal yaralanma, 6 (%24) gözde herpetik keratit, 3 (%12) gözde keratokonjonktivitis sikka, 2 (%8) gözde radyasyon keratopatisi, 1 (%4) gözde vernal konjonktivit ve 1 (%4) gözde Stevens Johnson sendromuydu (Grafik 4.1). Total

LKHY gelişen olguların 5'i (%20.8) kadın 19'u (%79.2) erkekti. Bu olgularda ortalama yaş 43.4 ± 16.8 yıl (6-64 yıl) idi. Ameliyat öncesi ortalama görme keskinliği 2.4 ± 0.68 LogMAR, yaklaşık 0.004 (0.001-0.083) idi.

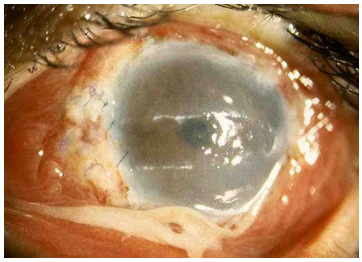
Kimyasal yaralanması olan 12 olgunun 11'i alkali ve 1'i asit yaralanması idi. Radyasyon keratopatisi gelişen 2 olguya daha önce bilateral retinoblastom tanısıyla sistemik kemoterapi verilmiş ve diğer gözlerine enükleasyon uygulanmıştı. Üç olguya daha önce PPK ameliyatı yapılmış ve bu olgularda grefon reddi ve yetmezliği gelişmişti.

Bu gruptaki gözlerin tümünde total vaskülarize kornea ya da grefon kesafeti mevcuttu. Buna ek olarak 9 gözde PED vardı ve bunlardan 2'sinde ciddi stroma incelmesi gelişmişti. Üç gözde band keratopati, 2 gözde tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı kuru göz ve 1 gözde semblefaron mevcuttu.

Bu olguların tümüne limbal transplantasyon ile AMT kombine uygulandı. Olguların 10'unda (%41,7) sağ göze, 13'ünde (%54,2) sol göze ve 1'inde (%4,1) her iki göze cerrahi uygulandı. Limbal doku olguların 7'sinde otogreft, 18'inde allogreft olarak elde edildi. Ciddi stroma incelmesi olan 2 göze çok katlı amniyon membranı uygulandı. Tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı kuru gözü olan 2 olguya ameliyat sırasında kalıcı punktum tıkacı uygulandı. Semblefaronu olan 1 olguda ameliyat sırasında semblefaron ayrılması yapıldı. Band keratopatisi olan 3 olguda aynı seansta etilendiamintetra asetik asit yardımıyla kalsiyum depozitleri temizlendi (Şekil 4.1a, 4.1b).

Ameliyat sonrası ortalama izlem süresi 21.2 ± 12.0 ay (6-48 ay) idi. İzlem sonunda ortalama görme keskinliği 1.9 ± 0.72 LogMAR, yaklaşık 0.0125 (0.001-0.2) idi. Ameliyat öncesi ve izlem sonu görme keskinlikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir görme artışı saptandı ($p<0.05$).





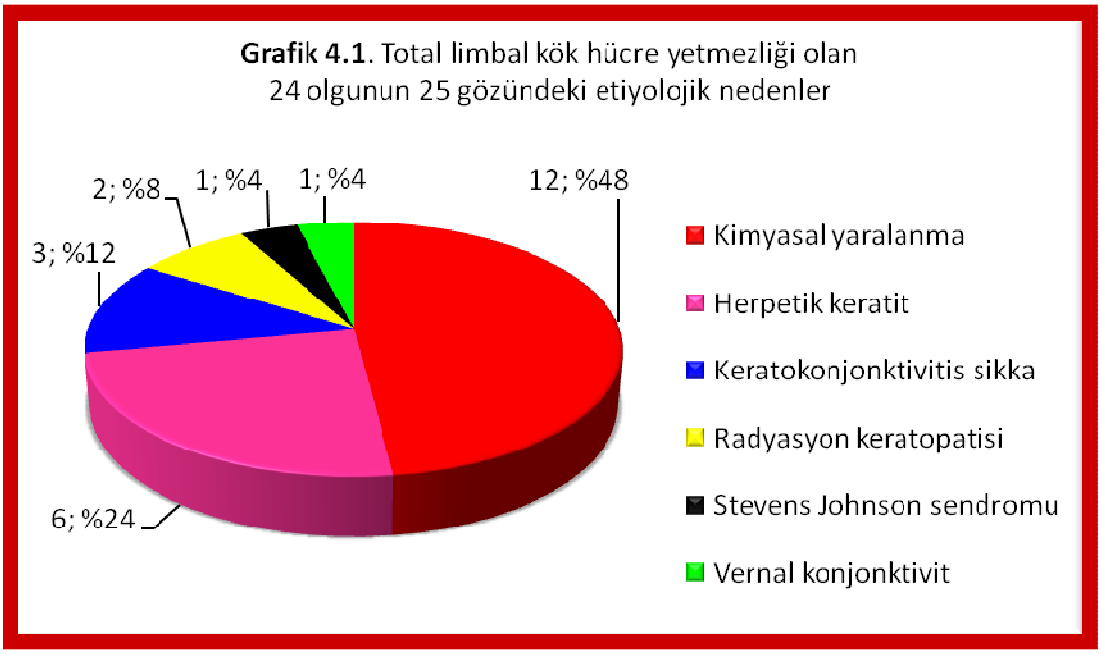
4.1.a **4.2.b**

Şekil 4.1a. Total LKHY ve band keratopatisi olan kimyasal yaralanma olgusunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı
Şekil 4.1b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı

Limbal transplantasyonu uygulama sırasında bir olguda kornea perforasyonu gelişti ve ameliyattan 1 gün sonra kadavradan alınan kornea dokusu ile bu bölgeye korneal yama uygulandı. Ameliyat sonrası 21 gözde ortalama 3.0 ± 0.8 (2-4) haftada epitelizasyon tamamlandı. Ondokuz (%76) gözde başarılı sonuç elde edildi.

Ameliyat sonrası 4 gözde epitelizasyon sağlanamadı. Bu gözlerin birine 2 kez, 3'üne birer kez AMT uygulandı. Bir gözde semblefaron gelişti. Bu göze semblefaron ayrılması ile AMT uygulandı. Bir gözde band keratopati tekrarladı ve bu göze keratektomi ile beraber AMT yapıldı. Trikiazis gelişen 2 göze elektroliz uygulandı. İkinci cerrahi uygulanan olgularda ameliyat sonrası ortalama izlem süresi 14.0 ± 8.5 ay (6-28 ay) idi. Üçüncü cerrahi uygulanan 1 olguda 3. ameliyat sonrası izlem süresi 8 ay idi.

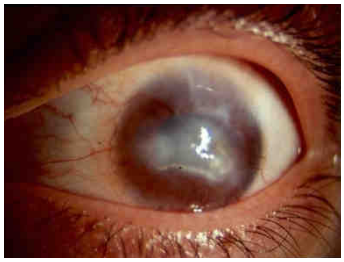
İzlem sonunda tüm olgularda kornea vaskülarizasyonu ve inflamasyonunda azalma saptandı ve düzgün bir oküler yüzey elde edildi (Şekil 4.2a, 4.2b, 4.2c). İzlem sonunda 12 (%48) gözde görme keskinliğinde düzelme sağlandı. Görme keskinliği 0.1'den daha düşük olan 24 göz keratoplasti sırasına alındı ve izlem süresinde bunlardan 4'üne PPK uygulandı. Bu olgularda PPK uygulandıktan sonraki ortalama izlem süresi 8.2 ± 5.4 ay (3-15 ay) idi. Bu olgularda izlem süresince grefon reddi veya vaskülarizasyonu gelişmedi (Şekil 4.3a, 4.3b, 4.3c). İzlem süresince hiçbir olguda limbal ya da amniyon membran greftine karşı immünolojik red reaksiyonu gelişmedi. Siklosporin tedavisi uygulanan olguların hiçbirinde siklosporine bağlı sistemik yan etki gözlenmedi.



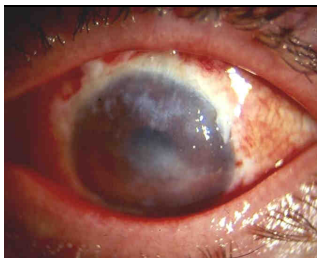
Tablo 4.2. Total limbal kök hücre yetmezliği nedeniyle limbal transplantasyon ve amniyon membran transplantasyonunun kombine uygulandığı olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları

Hasta no-Cinsiyet/Yaş	Göz	Primer hastalık	Klinik bulgu	Önceki cerrahi	Epitelizasyon süresi (hafta)	G.K-A.Ö LogMAR	G.K-İ.S LogMAR	Sonraki cerrahi	İzlem süresi/ay	Sonuç
1-E/61	Sağ	KY	DK	-	2	3	1.8	-	12	+
2-E/52	Sağ	HK	PED	PPK	2	3	2	-	16	+
3-K/55	Sol	KKS	PED	-	-	3	1.1	AMT	12	+
4-E/59	Sağ	KKS	PED	-	-	3	2	AMT 2 kez	43	+
	Sol	KKS	DK	-	4	2	3	Korneal yama	43	+
5-E/47	Sol	KY	DK	-	2	3	2	-	10	+
6-E/48	Sağ	KY	-	-	2	1.1	1.1	-	23	+
7-E/47	Sol	KY	BK	-	4	2	1.5*	AMT, PPK	33	+
8-E/6	Sağ	RB,RK	PED	P-AKL	3	3	3	-	33	+
9-E/45	Sağ	KY	BK	-	4	3	3	-	13	+
10-E/49	Sağ	KY	PED	-	3	1.3	1.3*	PPK	38	+
11-E/60	Sol	KY	-	-	3	2	1.5 *	PPK	48	+
12-K/58	Sol	HK	BK	-	3	1.2	1	-	6	+
13-K/25	Sağ	SJS	-	-	4	3	2	-	10	+
14-E/56	Sol	KY	S	-	2	1.9	1.8*	PPK	13	+
15-K/48	Sol	KY	BK	AO	4	3	3	-	6	+
16-E/22	Sol	RB,RK	-	AO	-	2	1.5	AMT	27	+
17-K/10	Sol	HK	PED	-	3	1.8	0.7	-	24	+
18-E/20	Sol	HK	-	-	3	3	2	-	26	+
19-K/47	Sol	KY	PED	-	4	2	1.3	-	15	+
20-E/46	Sağ	KY	-	PPK	2	3	3	SA-AMT	34	+
21-E/62	Sol	HK	PED	-	4	3	3	-	19	+
22-E/34	Sağ	KY	-	PPK	-	3	2	AMT	24	+
23-E/64	Sağ	HK	-	PPK	2	1.8	1.2	-	8	+
24-E/28	Sol	VK	PED	PPK	3	2	1.8	-	15	+

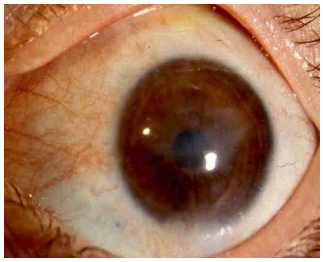
E= erkek; K= kadın; KY= kimyasal yaralanma; HK= herpetik keratit; KKS= keratokonjoktivitis sikka; RB, RK= retinoblastom, radyasyon keratopatisi; SJS= Stevens Johnson sendromu; VK= vernal konjonktivit; DK= diffüz konjonktivalizasyon; PED= persistan epitel defekti; BK= band keratopati; S= semblefaron; PPK= parsiyel penetran keratoplasti; P-AKL= psödofaki arka kamara lensi; AO= afak operatuar; SA-AMT= semblefaron ayrılması ve amniyon membran transplantasyonu; G.K= görme keskinliği; A.Ö= ameliyat öncesi; İ.S= izlem sonu; + = başarılı; - = başarısız; * = keratoplasti ameliyatından önceki görme



4.2a

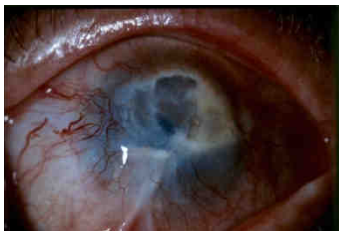


4.2b

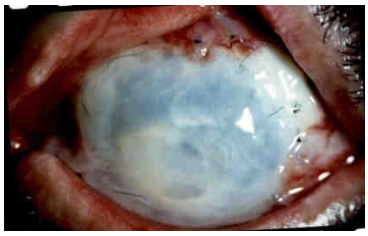


4.2c

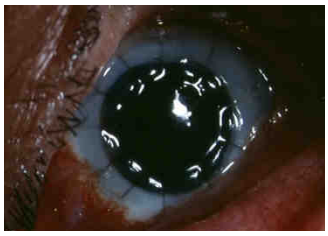
Şekil 4.2a. Alkali yaralanma nedeniyle total LKHY olan ve PED gelişen olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı
Şekil 4.2b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı
Şekil 4.2c. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. yıldaki ön segment fotoğrafı



4.3a



4.3b



4.3c

Şekil 4.3a. Alkali yaralanma nedeniyle total LKHY olan ve semblefaron gelişen olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı
Şekil 4.3b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı
Şekil 4.3c. Aynı olgunun PPK uygulandıktan 1 ay sonraki ön segment fotoğrafı

4.2 Grup 2: Kısmi limbal kök hücre yetmezliği

Kısmi LKHY gelişen 17 olgunun 18 gözündeki etiyolojik nedenler; 8 (%44.4) gözde kimyasal yaralanma, 5 (%27.8) gözde termal yaralanma, 3 (%16.6) gözde trahom, 1 (%5.6) gözde keratokonjonktivitis sikka ve 1 (%5.6) gözde herpetik keratit idi (Grafik 4.2).

Kısmi LKHY gelişen olguların 2'si (%11.8) kadın 15'i (%88,2) erkekti. Bu olgularda ortalama yaş 41.2 ± 17.3 yıldı. Ameliyat öncesi ortalama görme keskinliği 2.5 ± 0.81 LogMAR, yaklaşık 0.0031 (0.001-0.2) idi.

Kimyasal yaralanması olan 8 gözün 5'i alkali ve 3'ü asit yaralanması idi. Termal yaralanma olan olgularda yaralanma nedeni 2'sinde karpit patlaması, 2'sinde

kızarmış yağ sıçraması ve 1'inde kaynamış su sıçramasıydı. Kızarmış yağ sıçraması nedeniyle termal yaralanma gelişen olgularda göz kapağı da etkilenmiş ve bu olgulardan birine daha önce entropion cerrahisi, diğerine de ektropion cerrahisi uygulanmıştı. Dört olguya daha önce PPK ameliyatı yapılmış ve bu 4 olguda da grefon reddi gelişmişti.

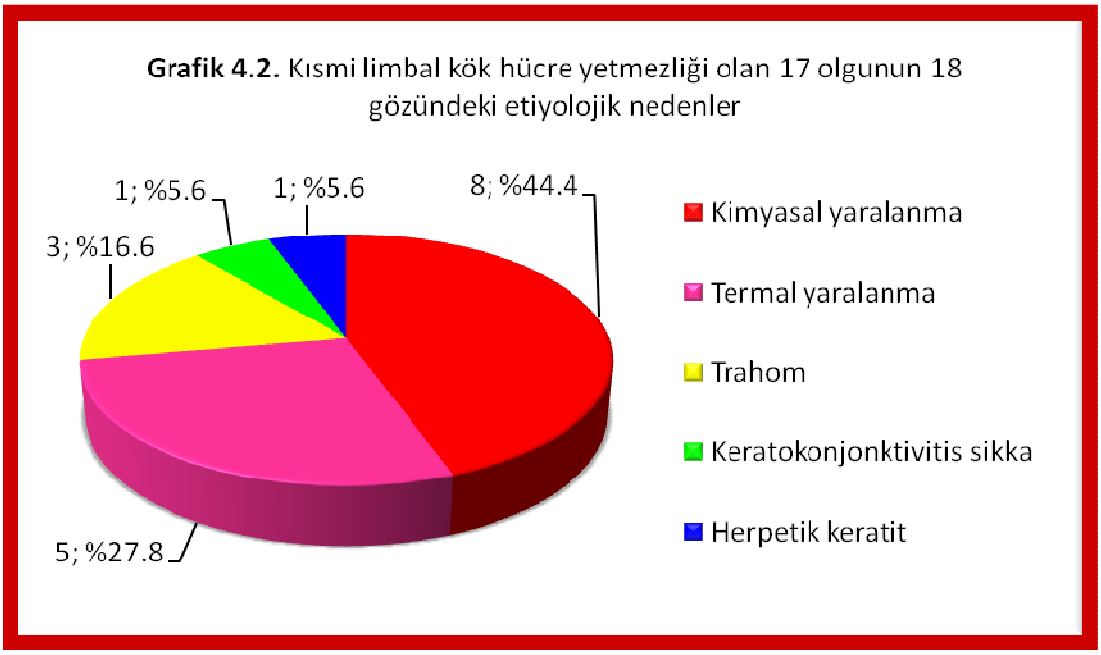
Bu gruptaki tüm gözlerde LKHY mevcuttu ve total vaskülarize kornea ya da grefon kesafeti gelişmişti. Buna ilave olarak 7 gözde PED, 1 gözde PED ile beraber tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı kuru göz ve 7 gözde semblefaron mevcuttu.

Bu olguların tümüne keratektomi ile AMT uygulandı. Tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı kuru göz olgusuna aynı seansta kalıcı punktum tıkacı uygulandı. Semblefaronu olan olgularda yine aynı seansta semblefaron ayrılması yapıldı.

Olguların 8'inde (%47.1) sağ göze, 8'inde sol göze ve 1'inde (%5.8) her iki göze cerrahi uygulandı. Ameliyat sonrası 14 gözde ortalama 3,4 ± 1,5 (2-5) haftada epitelizasyon sağlandı. Ameliyat sonrası 4 gözde epitelizasyon sağlanamadı. Bunlardan kimyasal yaralanması olan 2 gözde ameliyat sonrası izlemin 1. ayında desmatosel gelişti ve bu gözlere parsiyel penetran keratoplasti uygulandı. Diğer 2 göze 2'nci kez AMT uygulandı. Ameliyat öncesinde semblefaronu olan ve aynı seansta semblefaron ayrılması da uygulanan 7 gözün 2'sinde semblefaron nüksü gelişti. Bu 2 gözün birinde trahom, diğerinde kimyasal yaralanma mevcuttu. Kimyasal yaralanması olan gözde semblefaron nüksü ile beraber piyojenik granülom gelişmişti. Bu göze aynı seansta piyojenik granülom eksizyonu, semblefaron ayrılması ve AMT uygulandı. Trahom olan gözde ise yalnız semblefaron tekrarladı ve bu göze 2 kez daha semblefaron ayrılması ve AMT uygulandı. İkinci cerrahi uygulanan olgularda 2. ameliyat sonrası ortalama izlem süresi 11.8 ± 9.0 ay (4-28 ay) idi. Üçüncü cerrahi uygulanan trahom olgusunda ameliyat sonrası izlem süresi 16 ay idi.

Ameliyat sonrası tüm olguların ortalama izlem süresi 14.9 ± 11.5 ay (5-37 ay) idi. İzlem sonunda ortalama görme keskinliği 2.1 ± 0.99 LogMAR, yaklaşık 0.008 (0.001-0.8) idi. Ameliyat öncesi ve izlem sonu görme keskinlikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir görme artışı saptandı ($p<0.05$). İzlem sonunda 16 (%88.9) gözde kornea vaskülarizasyonunda azalma ve korneada

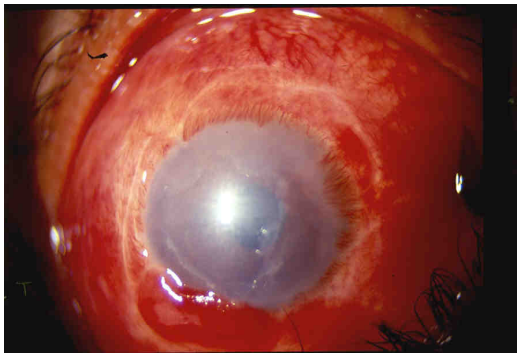
şeffaflaşma sağlandı ve düzenli bir oküler yüzey elde edildi. Bu gözlerin 7'sinin (%38.9) görme keskinliğinde düzelme sağlandı [Şekil 4.4a, 4.4b, (Tablo 4.3)]. Görme keskinliği 0.1'in altında olan 14 göz keratoplasti sırasına alındı.

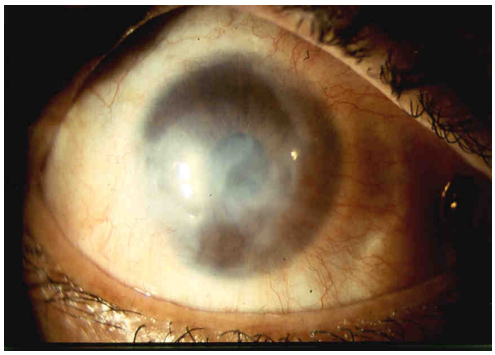


Tablo 4.3. Kısmi limbal kök hücre yetmezliği nedeniyle amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları

Hasta no-Cinsiyet/Yaş	Göz	Primer hastalık	Klinik bulgu	Önceki cerrahi	Epitelizasyon süresi (hafta)	G.K-A.Ö LogMAR	G.K-İ.S LogMAR	Sonraki cerrahi	İzlem süresi/ay	Sonuç
1-E/10	Sağ	KKS	FK	-	4	3	3	-	5	+
2-E/18	Sağ	KY	PED	-	-	3	1.5	AMT	12	+
3-E/20	Sol	KY	S	-	-	3	3 *	PPK	9	-
4-E/50	Sol	KY	FK	-	3	3	2	-	14	+
5-E/41	Sağ	TY	PED	PPK	5	3	1.8	-	37	+
6-E/68	Sağ	TY	FK	Ekt.C	4	0.7	0.4	-	10	+
7-K/34	Sağ	TY	-	-	2	1.2	0.7	-	6	+
8-E/71	Sol	T	PED	PPK	4	3	3	-	7	+
9-E/39	Sol	HK	PED	PPK	4	1.8	1.3	-	6	+
10-E/30	Sol	TY	PED	PPK	-	3	1.8	AMT	6	+
11-E/43	Sol	KY	PED	-	2	1	0.1	-	16	+
12-E/53	Sol	T	Pannus,S	-	3	3	3	-	15	+
13-E/70	Sol	T	Pannus,S	-	-	3	3	SA+AMT**	34	+
14-E/30	Sağ	KY	S	-	4	3	3	-	13	+
15-E/48	Sağ	TY	S	Ent.C	3	3	3	-	5	+
16-E/30	Sağ	KY	D	-	-	3	1.8*	PPK	6	-
17-K/43	Sağ	KY	S	-	3	2	2	PGE+AMT	34	+
	Sol	KY	S	-	3	3	3	-	34	+

E= erkek; K= kadın; KY= kimyasal yaralanma; HK= herpetik keratit; KKS=keratokonjoktivitis sikka; TY= termal yaralanma; T= trahom; FK= fokal konjonktivalizasyon; PED= persistan epitel defekti; S= semblefaron; PPK= parsiyel penetran keratoplasti; Ekt.C= ektropion cerrahisi; Ent.C= entropion cerrahisi; AMT= amniyon membran transplantasyonu; G.K= görme keskinliği; A.Ö= ameliyat öncesi; İ.S= izlem sonu; + = başarılı; - = başarısız; * = keratoplasti ameliyatından önceki görme; ** = 3 kez uygulandı.





4.4a **4.4b**

Şekil 4.4a. Alkali yaralanma nedeniyle kısmi LKHY olan ve PED gelişen olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı
Şekil 4.4b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 12. aydaki ön segment fotoğrafı

4.3. Grup 3: Persistan epitel defektleri

Persistan epitel defekti olan 21 olgunun 21 gözündeki etiyolojik nedenler; 7 (%33.3) gözde herpetik keratit, 4 (%19.0) gözde oküler travma, 2 (%9.5) gözde nörotrofik keratit, 2 (%9.5) gözde vernal konjonktivit, 2 (%9.5) gözde keratokonjonktivitis sikka, 1 (%4.8) gözde latis distrofisi, 1 (%4.8) gözde marjinal keratit, 1 (%4.8) gözde Stevens Johnson sendromu ve 1 (%4.8) gözde oküler rozaseaydı (Grafik 4.3).

Daha önce 4 olguya birer kez, 1 olguya iki kez olmak üzere toplam 5 olguya PPK ameliyatı yapılmıştı. Bu 5 olguda da grefon reddi gelişmiş ve grefon ülseriyle bize başvurmuşlardı. Bu olgularda keratoplasti yapılma endikasyonu 2 olguda keratokonus, 2 olguda herpetik keratit ve 1 olguda perforan göz yaralanmasıydı. Keratokonus nedeniyle keratoplasti ameliyatı yapılmış 2 olgunun da daha önceden nörotrofik keratit tanısı mevcuttu.

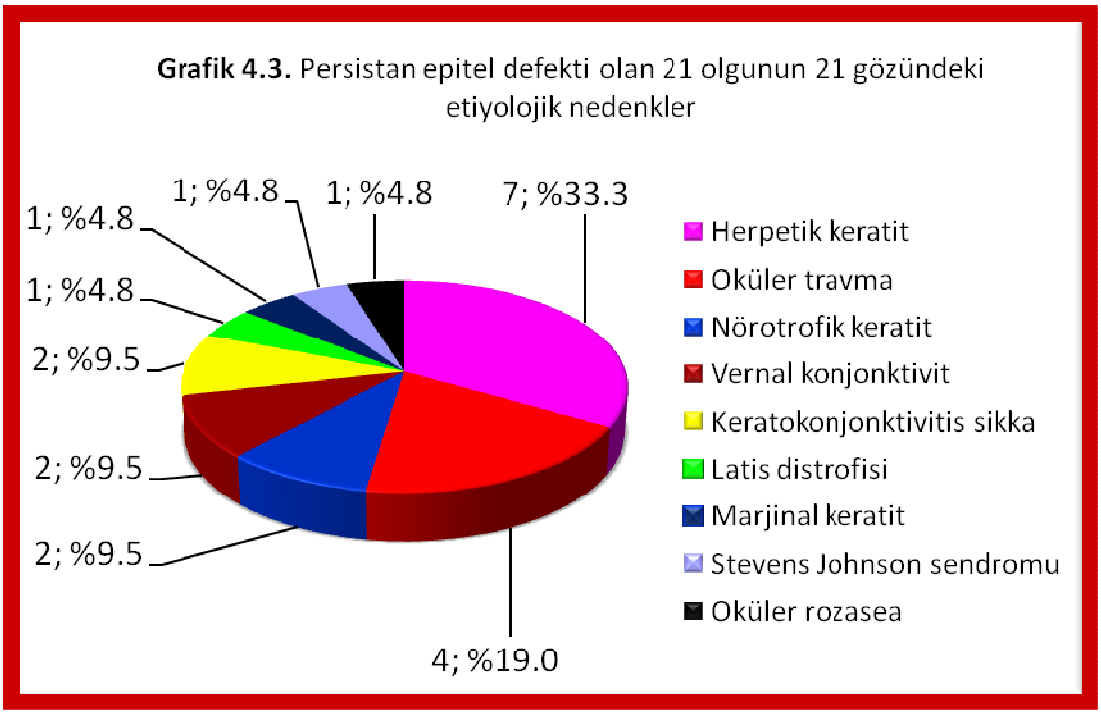
Bu gruptaki olguların 7'sinde (%33.3) yalnız PED ve 14'ünde (%66,7) PED ile beraber stroma incelmesi mevcuttu. Persistan epitel defekti gelişen olguların 9'u (%42.9) kadın 12'si (%57.1) erkekti. Bu olgularda ortalama yaş 43,3 ± 20,8 yıl (5-79 yıl) idi. Ameliyat öncesi ortalama görme keskinliği 2.0 ± 0.96 LogMAR, yaklaşık 0.01 (0.001-0.63) idi.

Persistan epitel defekti ile beraber ileri derece stroma incelmesi olan 2 göze çok katlı AMT, diğer 19 göze tek katlı AMT uygulandı. Olguların 11'inde (%52.4) sağ göze, 10'unda (%47.6) sol göze cerrahi uygulandı.

Ameliyat sonrası olguların 17'sinde (%80.9) epitelizasyon sağlandı ve bu olgularda ortalama epitelizasyon süresi 3.4 ± 0.9 (2-5) haftaydı. Epitelizasyon sağlanan olgularda, PED'e stroma incelmesinin eşlik edip etmemesi ile epitelizasyon süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Persistan epitel defekti ile beraber stroma incelmesi nedeniyle AMT uygulanan 4 (%19.0) gözde epitelizasyon sağlanamadı. Bu gözlerin 2'sinde ameliyat sonrası progresif stroma incelmesi sonucu desmatosel gelişti ve bu 2 göze acil keratoplasti uygulandı. Bu 2 olgunun primer tanıları sırasıyla Stevens Johnson sendromu ve keratokonjonktivitis sikka idi. Epitelizasyonun sağlanamadığı diğer 2 olguda 2. kez AMT uygulanarak epitelizasyon sağlandı. İkinci cerrahi uygulanan olgularda 2. ameliyat sonrası ortalama izlem süresi 11.5 ± 9.5 ay (4-25 ay) idi. Parsiyel penetran keratoplasti uygulanan olgularda izlem süresince grefon reddi veya vaskülarizasyonu izlenmedi.

Ameliyat sonrası tüm olguların ortalama izlem süresi 7.9 ± 4.8 ay (5-27 ay) idi. İzlem sonunda ortalama görme keskinliği 1.7 ± 0.98 LogMAR, yaklaşık 0.02 (0.001-0.8) idi. Ameliyat öncesi ve izlem sonu görme keskinlikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir görme artışı saptandı ($p<0.05$). İzlem sonu görme keskinliği yalnız PED olan gözlerde; PED ile beraber stroma incelmesi olan gözlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyiydi ($p<0.05$).

İzlem sonunda 19 (%90.5) gözde düzenli ve stabil bir oküler yüzey elde edildi ve bu olguların 10'unda (%47.6) görme artışı sağlandı. Görme keskinliği 0.1'in altında olan 14 göz keratoplasti sırasına alındı (Şekil 4.5a, 4.5b, 4.5c).



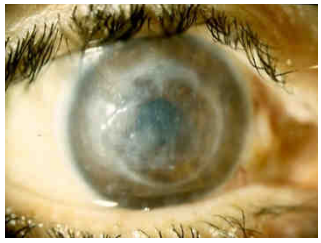
Tablo 4.4. Persistan epitel defekti nedeniyle amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları

Hasta no-Cinsiyet/Yaş	Göz	Primer hastalık	Stroma tutulumu	Önceki cerrahi	Epitelizasyon süresi (hafta)	G.K-A.Ö LogMAR	G.K-İ.S LogMAR	Sonraki cerrahi	İzlem süresi/ay	Sonuç
1-E/47	Sol	HK	-	-	3	2	1.8	-	5	+
2-K/33	Sağ	HK	+	-	4	0.4	0.3	-	7	+
3-K/25	Sol	SJS	+	-	-	3	2*	PPK	5	-
4-E/44	Sol	KK, NTK	+	PPK 2 kez	4	0.7	3	-	6	+
5-K/63	Sol	Travma	-	-	2	0.2	0.1	-	5	+
6-E/72	Sol	KKS	+	-	-	3	2*	PPK	7	-
7-E/69	Sağ	HK	-	-	3	3	3	-	7	+
8-K/21	Sağ	KK, NTK	+	PPK	-	1.8	2	AMT	27	+
9-E/79	Sol	KKS	+	-	5	3	3	-	6	+
10-E/18	Sol	Travma	+	-	3	1.8	1.5	-	6	+
11-E/35	Sol	LD	-	-	4	1.7	0.5	-	6	+
12-E/52	Sağ	HK	+	PPK	5	1	2	-	7	+
13-K/32	Sol	HK	-	-	3	2	1.3	-	10	+
14-K/22	Sağ	MK	+	-	3	1.8	2	-	6	+
15-E/59	Sağ	Travma	+	PPK	4	3	3	-	8	+
16-E/5	Sağ	VK	+	-	-	-	-**	AMT	13	+
17-K/67	Sol	Travma	+	-	3	3	3	-	8	+
18-E/16	Sağ	VK	+	-	3	3	2	-	10	+
19-E/57	Sağ	HK	-	PPK	2	2	1.5	-	5	+
20-K/46	Sağ	OR	-	-	3	0.5	0.2	-	7	+
21-K/47	Sağ	HK	+	-	4	1.5	1.1	-	6	+

E= erkek; K= kadın; HK= herpetik keratit; KKS= keratokonjoktivitis sikka; SJS= Stevens Johnson sendromu; NTK= nörotrofik keratit; LD= latis distrofisi; OR= oküler rozasea; MK= marjinal keratit; VK= vernal konjonktivit; PPK= parsiyel penetran keratoplasti; AMT= amniyon membran transplantasyonu; G.K= görme keskinliği; A.Ö= ameliyat öncesi; İ.S= izlem sonu; + = başarılı; - = başarısız; *= keratoplasti uygulanmadan önceki görme **= görme değerlendirilemedi.







4.5a **4.5b** **4.5c**

Şekil 4.5a. Herpetik keratit sekeli nedeniyle daha önce PPK uygulanmış ve keratoplastiden 2 yıl sonra PED gelişen olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı
Şekil 4.5b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı
Şekil 4.5c. Aynı olgunun ameliyat sonrası 5. aydaki ön segment fotoğrafı

4.4. Grup 4: Nüks Pterjium

Pterjiumu olan 8 olgunun 8 gözünde de nüks pterjium mevcuttu. Bu gruptaki olguların 4'ü (%50) kadın 4'ü (%50) erkekti. Bu olgularda ortalama yaş 45.7 ± 7.4 yıl (34-55 yıl) idi. Olguların 5'inde (%62.5) sağ göz, 3'ünde (%37.5) sol göz etkilenmişti.

Tüm olgulara daha önce primer pterjium eksizyonu yapılmıştı. Olguların 4'ünde (%50) evre-2 ve 4'ünde evre-3 (%50) pterjium mevcuttu. Olguların tümünde yanma, batma, sulanma gibi irritatif semptomlar bulunmaktaydı. Bir olguda temporal bakış kısıtlılığı vardı. Pterjium ile beraber 3 olguda başlangıç katarakt mevcuttu.

Olguların tümüne pterjium eksizyonu ve AMT uygulandı (Şekil 4.6a, 4.6b, 4.6c). Ameliyat sonrası ortalama izlem süresi 7.9 ± 4.6 ay (5-19 ay) idi. Ameliyat öncesi ortalama görme keskinliği 0.15 ± 0.19 LogMAR, yaklaşık 0.71 (0.32-1.0) idi. İzlem sonunda ortalama görme keskinliği 0.05 ± 0.05 LogMAR, yaklaşık 0.87 (0.8-1.0) idi. Olgularda izlem sonu görme keskinliği, ameliyat öncesine göre artmıştı ($p<0.05$). Ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası izlem süresinde olgularda herhangi bir komplikasyon gelişmedi. İzlemin 6. ayında bir olguda evre-1 nüks pterjium gelişti. Bu olgunun irritatif semptomları yoktu ve bu olguya cerrahi bir tedavi uygulanmadı (Tablo 4.5).

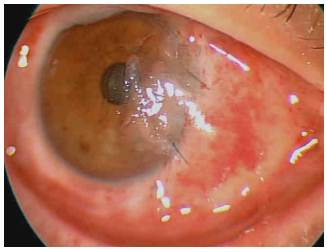
Tablo 4.5. Nüks pterjium nedeniyle pterjium eksizyonu ve amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları

Hasta no-Cinsiyet/Yaş	Göz	Primer hastalık	Ek patoloji	Önceki cerrahi	Pterjium evresi	G.K-A.Ö LogMAR	G.K-İ.S LogMAR	Nüks	Sonraki cerrahi	İzlem süresi/ay
1-E/47	Sağ	NP	BK	PPE	3	0.5	0.1	Yok	-	8
2-E/50	Sağ	NP	BK	PPE	3	0.2	0.1	Var	-	19
3-E/42	Sol	NP	-	PPE	2	0.0	0.0	Yok	-	5
4-K/39	Sağ	NP	-	PPE	3	0.3	0.1	Yok	-	6
5-K/34	Sağ	NP	-	PPE	2	0.0	0.0	Yok	-	7
6-E/44	Sol	NP	-	PPE	2	0.0	0.0	Yok	-	6.5
7-K/55	Sol	NP	BK	PPE	2	0.0	0.0	Yok	-	7
8-K/55	Sağ	NP	OHK	PPE	3	0.2	0.1	Yok	-	5

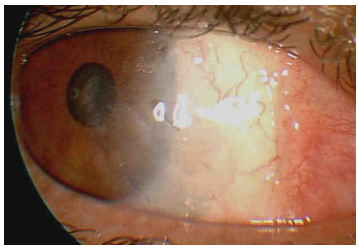
E= erkek; K= kadın; NP= nüks pterjium; BK= başlangıç katarakt; OHK= oküler hareket kısıtlılığı; PPE= primer pterjium eksizyonu; K= görme keskinliği; A.Ö= ameliyat öncesi; İ.S= izlem sonu



4.6a



4.6b



4.6c

Şekil 4.6a. Evre-3 nüks pterjiumu olan olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı
Şekil 4.6b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı
Şekil 4.6c. Aynı olgunun ameliyat sorası 1. aydaki ön segment fotoğrafı

4.5 Grup 5: Geniş konjonktiva tümörleri

Geniş konjonktiva tümörü olan 7 olgudan 4'ünde (%57.1) yassı hücreli karsinom, 1'inde (%14.3) lenfoid hiperplazi, 1'inde (%14.3) malign melanoma ve 1'inde (%14.3) granülositik sarkom mevcuttu (Grafik 4.4). Bu olguların 3'üne daha önce total tümör eksizyonu yapılmış ve nüks ile bize başvurmuşlardı. İki olguda kornea tutulumu mevcuttu.

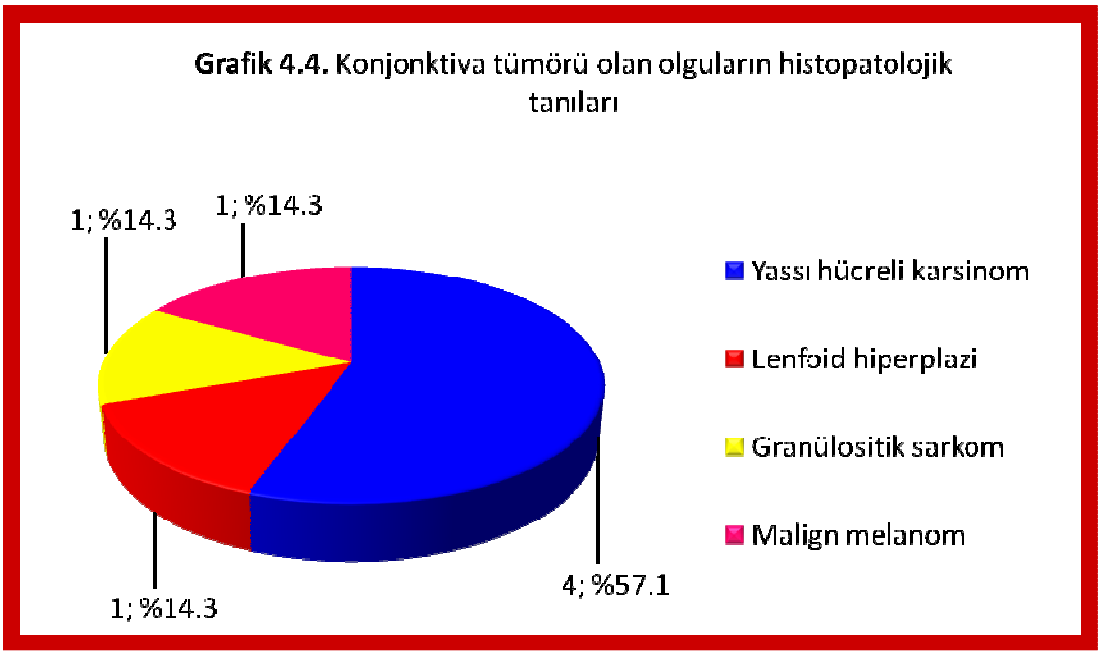
Olguların 1'i (%14.3) kadın 6'sı (%85.7) erkekti. Beş olguda (%71.4) sağ göz, 2 olguda (%28.6) sol göz tutulumu mevcuttu. Ortalama yaş 55.6 ± 19.4 yıl (27-84 yıl) idi. Ameliyat öncesi ortalama görme keskinliği 0.77 ± 0.72 LogMAR, yaklaşık 0.17 (0.02-1.0) idi.

Görme keskinliğinin düşük olmasının nedeni, 4 olguda katarakt, 1 olguda yaşa bağlı makula dejeneresansı ve 1 olguda diyabetik makülopati varlığıydı (Tablo 4.6).

Tüm olgulara total tümör eksizyonu yapıldı. Kalan konjonktiva kenarına krio uygulandı ve daha sonra AMT uygulandı. Kornea tutulumu olan 2 olguya keratektomi uygulandı.

Ameliyat sonrası ortalama izlem süresi 7.1 ± 2.2 ay (5-10 ay) idi. Olguların ameliyat öncesi ve sonrası görme keskinliğinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$).

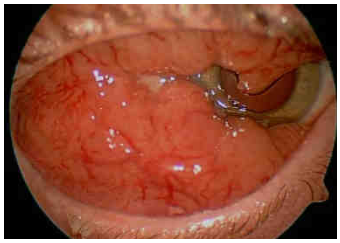
Ameliyat sonrası oküler yüzeyde hızlı bir epitelizasyon izlendi. Amniyon membranı ile ilişkili herhangi bir komplikasyon görülmedi. İzlem süresi içinde yalnız granülositik sarkom olgusunda (%14.3) ameliyat sonrası 2. ayda nüks görüldü. Nüks sonrası bu olguya eksternal radyoterapi uygulandı. Radyoterapi sonrası izlemde bu olguda semblefaron gelişti (Şekil 4.7a, 4.7b, 4.7c).



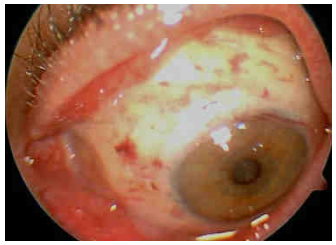
Tablo 4.6. Konjonktiva tümörü nedeniyle total eksizyonel biyopsi ve amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları

Hasta no-Cinsiyet/Yaş	Göz	Histopatolojik Tanı	Ek patoloji	Kornea Tutulumu	Önceki cerrahi	G.K-A.Ö LogMAR	G.K-İ.S LogMAR	Nüks	Sonraki cerrahi	İzlem süresi/ay
1-E/66	Sağ	YHCA	DM	Yok	TEB	1,5	1,5	Yok	-	5
2-E/49	Sol	GS	K	Yok	-	0,16	0,16	Var + S	-*	10
3-E/27	Sağ	YHCA	-	Yok	-	0,0	0,0	Yok	-	8
4-E/43	Sağ	LH	K	Yok	TEB	0,1	0,1	Yok	-	5
5-K/72	Sol	YHCA	K	Var	TEB	1,8	1,8	Yok	-	6
6-E/84	Sağ	YHCA	YBMD	Yok	AO	0,7	0,7	Yok	-	10
7-E/48	Sağ	MM	K	Var	-	1,1	1,1	Yok	-	6

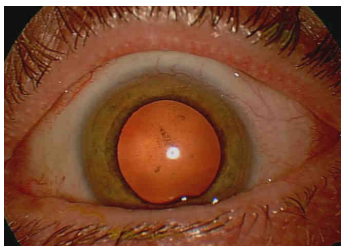
E= erkek; K= kadın; YHCA= yassı hücreli karsinom; GS= granülositik sarkom; LH= lenfoid hiperplazi; MM= malign melanoma; DM= diabetik makülopati; K= katarakt; YBMD= yaşa bağlı makula dejeneresansı; TEB= total eksizyonel biyopsi; AO= Afak operatuar; G.K= görme keskinliği; A.Ö= ameliyat öncesi; İ.S= izlem sonu; S= semblefaron; *= eksternal radyoterapi uygulandı.



4.7a



4.7b



4.7c

Şekil 4.7a. Konjonktiva granülositik sarkom tanılı olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı
Şekil 4.7b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı
Şekil 4.7c. Aynı olgunun radyoterapi sonrası 6. aydaki ön segment fotoğrafı

4.6. Grup 6: Sızıntılı kistik blebler

Bu gruptaki 3 olguya daha önce primer açık açılı glokom tanısıyla mitomisin-C'li trabekülektomi ameliyatı yapılmış ve olguların tümünde sızıntılı kistik bleb nedeniyle hipotoni gelişmişti. Ayrıca iki olguda komplike katarakt mevcuttu.

Olguların 2'si erkek 1'i kadındı. Ortalama yaş 62 ± 10.1 yıl (51-71 yıl) idi. Ameliyat öncesi ortalama göz içi basıncı 6.7 mmHg (5-8 mmHg) idi. Ortalama cup/disk oranı 0.6 (0.5-0.7) idi. Ameliyat öncesi ortalama görme keskinliği 0.83 ± 0.46 LogMAR, yaklaşık 0.16 (0.083-0.5) idi (Tablo 4.7).

Tüm olgularda kistik blebler eksize edildi. Eksizyondan sonra her 3 olguda da sklera flebinde nekroze alanların olduğu ve bu alanlardan humör aközün sızdığı gözlendi. Üç olguya da duramater ile skleral flep rekonstrüksiyonu ve AMT uygulandı.

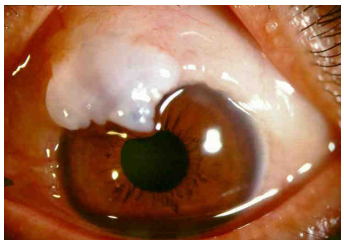
Ameliyat sonrası ortalama izlem süresi 23.3 ± 9.1 ay (15-33 ay) idi. Ameliyat sonrası takiplerde ortalama göz içi basıncı 14.3 mmHg (12-17 mmHg) idi. İzlem sonunda ortalama görme keskinliği 0.7 ± 0.4 LogMAR, yaklaşık 0.2 (0.083-0.5) idi. Olguların ameliyat öncesi ve sonrası görme keskinliğinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası izlem süresince hiçbir olguda herhangi bir komplikasyon gözlenmedi ve her 3 olguda da düzenli bir oküler yüzey elde edildi (Şekil 4.8a, 4.8b, 4.8c).

Tablo 4.7. Sızıntılı kistik bleb nedeniyle duramater grefti ve amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları

Hasta no-Cinsiyet/Yaş	Göz	Tanı	C/D	Önceki cerrahi	İlişkili patoloji	G.K-A.Ö LogMAR	G.K-İ.S LogMAR	Tansiyon oküler A.Ö/İ.S	İzlem Süresi (ay)
1-E/51	Sağ	PAAG	0,7	MT	SKB	1,1	1,1	5/14	33
2-K/64	Sol	PAAG, KK	0,6	MT	SKB	1,1	0,7	7/17	15
3-E/71	Sağ	PAAG, KK	0,5	MT	SKB	0,3	0,3	8/12	22

E= erkek; K= kadın; PAAG= primer açık açılı glokom; KK= komplike katarakt; MT= mitomisin-C'li trabekülektomi; SKB= sızıntılı kistik bleb G.K= görme keskinliği; A.Öncesi= ameliyat öncesi; İ.S= izlem sonu



4.8a



4.8b



4.8c

Şekil 4.8a. Sızıntılı kistik bleb tanılı olgunun ameliyat öncesi ön segment fotoğrafı
Şekil 4.8b. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. haftadaki ön segment fotoğrafı
Şekil 4.8c. Aynı olgunun ameliyat sonrası 1. aydaki ön segment fotoğrafı

5. TARTIŞMA

Oküler yüzeyi etkileyen ciddi hastalıkların tedavisi, oftalmologlar için her zaman sorun olmuştur. Amniyon membranın oküler yüzey cerrahisine girmesi bu tedavisi zor hastalıklar için bir umut kaynağı olmuştur. Oküler yüzeyi etkileyen birçok hastalığın tedavisinde amniyon membranının kullanımı ile ilgili yapılan klinik çalışmalar ve bu çalışmaların olumlu sonuçları bu umudu daha da güçlendirmiş ve oftalmolojiye yeni bir ufuk kazandırmıştır.

Oküler yüzey hastalıkları ve oküler yüzey rekonstrüksiyonunda hem taze hem de saklanmış amniyon membranı kullanılabilir. Amniyon membranı, hepatit B, C, sifilis ve HIV testleri negatif vericilerden elde edilmektedir. Bu membranın steril koşullarda hazırlandığı ve kendisinin de antimikrobiyal özelliği olduğu göz önüne alındığında, taze amniyon membranın infeksiyon gelişimi için önemli bir riski taşımadığı öne sürülmüştür (30). Taze amniyon membranının elde edilmesi kolaydır ve saklanmış amniyon membrana göre daha ucuzdur. Ayrıca kullanım esnasında daha kalın olduğu için manipülasyonu daha kolaydır. Mejia ve arkadaşları saklanmış amniyon membranın dondurma çözülme sürecinde biyokimyasal fonksiyonlarının etkilendiğini ve özellikle inflamasyonu baskılayıcı etkisinin azaldığını bildirmişlerdir (73). Bu çalışmada taze insan amniyon membranı kullanıldı. Amniyon membran transplantasyonu sonrası olguların hiçbirinde amniyon membrana bağlı infeksiyöz ya da inflamatuar bir reaksiyon gözlenmedi.

Limbal kök hücre hasarı; kimyasal veya termal yaralanmalar, ultraviyole veya iyonize radyasyon, oküler skatrisyel hastalıklar, çok sayıda cerrahi veya krioterapi ve mikrobiyal infeksiyonlar gibi çok farklı nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Bu nedenler doğrudan limbal kök hücre kaybına neden olabilecekleri gibi limbal hücrelerin yaşaması için gerekli mikroçevreyi etkileyerek dolaylı olarak da limbal kök hücre kaybına neden olabilirler. Amniyon membranı birçok özelliği ve etkisiyle bu mikroçevrenin restorasyonunu sağlama potansiyeline sahiptir.

Total LKHY olan olgularda limbal transplantasyonla kombine AMT uygulaması; otogreft limbal transplantasyonda limbal mikroçevreyi restore etmesi ve allogreft limbal transplantasyonda hem limbal mikroçevreyi restore etmesi hem de immünosüpresif etkisi nedeniyle greft başarısını arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda çeşitli nedenlere bağlı LKHY gelişen 25 göze limbal transplantasyonla kombine AMT uygulandı. İzlem sonunda tüm gözlerde (%100) kornea vaskülarizasyonu ile perilimbal inflamasyonda azalma ve bu gözlerin 12'sinde (%48) görme keskinliğinde düzelme saptandı. Gomes ve arkadaşları (40) kimyasal yaralanma nedeniyle total LKHY olan 16 göze limbal transplantasyonla kombine AMT uygulamışlar ve 11 (%68.7) gözde perilimbal inflamasyon ve kornea vaskülarizasyonunda azalma ile düzenli bir oküler yüzey elde etmişlerdir. Ayrıca 16 gözün 14'ünde (%87.5) de görme keskinliğinde düzelme saptamışlar ve bu uygulamayı total LKHY tedavisinde etkili bir yöntem olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda yalnız 12 (%48) gözde etiyolojik neden kimyasal yaralanmaydı. Bununla beraber sonuçlarımız bu çalışmanın sonuçlarıyla benzerdi.

Amniyon membranı, kısmi limbal kök hücre hasarında, kalan kök hücreler için uygun bir ortam oluşturmakta ve bu hücrelerin yaşamasına ve çoğalmasına yardımcı olmaktadır. Kısmi LKHY tedavisinde AMT uygulanarak oküler yüzey restorasyonu sağlanmasının avantajı, bu olgularda limbal transplantasyona gerek kalmaması ve özellikle bilateral göz tutulumu olan olgularda immünosüpresif tedaviye gerek duyulmamasıdır. Bizim çalışmamızda kısmi LKHY olan 17 olgunun 18 gözüne AMT uygulandı ve izlem sonunda 16 (%94.1) gözde korneada şeffaflaşma, kornea vaskülarizasyonunda azalma ve düzenli bir oküler yüzey elde edildi. Bu gözlerin 7'sinin (%41,2) görme keskinliğinde düzelme sağlandı. Anderson ve arkadaşları (39) kısmi LKHY olan 15 olgunun 17 gözüne AMT uygulamışlar ve tüm gözlerde hızlı bir epitelizasyon, PED'lerde iyileşme, vaskülarizasyon ve inflamasyonda azalma gözlemlemişlerdir. Ayrıca gözlerin %92.9'unda görme keskinliğinde düzelme bildirmişlerdir. Sangwan ve arkadaşları (38) kısmi LKHY olan 4 olguya AMT uygulamışlar ve 4 olguda da stabil bir oküler yüzey ile görme keskinliğinde iyileşme gözlemlemişler ve bu olgularda AMT'nin limbal transplantasyona alternatif bir seçenek olabileceğini bildirmişler. Her iki çalışmada da saklanmış amniyon

membranı kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda taze amniyon membranı kullanıldı ve bu çalışmaların sonuçlarına benzer sonuçlar elde edildi.

Persistan epitel defekti olan ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen olgularda oküler yüzeyde çeşitli olumlu özellik ve etkilere sahip amniyon membranının uygulanmasıyla başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bizim çalışmamızda çeşitli nedenlere bağlı gelişen 7'si (%33.3) yalnız PED ve 14'ü (%66.7) PED ile beraber stroma incelmesi olan toplam 21 olgunun 21 gözüne AMT uygulandı ve izlem sonunda 19 (%90.5) gözde düzenli ve stabil bir oküler yüzey elde edildi ve bu olguların 10'unda (%47.6) görme artışı sağlandı. Bu başarı 17 (%81) gözde bir, 2 (%9.5) gözde 2 kez AMT uygulanarak elde edildi. Solomon ve arkadaşları (74) çeşitli tanılara sahip kornea perforasyonu veya desmatosel eşlik etsin ya da etmesin derin kornea ülseri olan 33 olgunun 34 gözüne AMT uygulamışlar ve 28 (%82.3) gözde başarılı sonuç elde etmişlerdir. Bu başarıyı 22 (%64.7) gözde bir kez, 5 (14.7) gözde 2 kez AMT uygulayarak sağlamışlardır. Bu çalışmada saklanmış amniyon membranı kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda taze amniyon membranı kullanıldı ve bu çalışmaların sonuçlarına benzer sonuçlar elde edildi.

Prabhasawat ve arkadaşları (36) çeşitli nedenlerle PED gelişen 28 olgunun 28 gözünü yalnız PED olan 10 göz, stroma incelmesinin eşlik ettiği 13 göz ve kornea perforasyonu gelişen 5 göz olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Yalnız PED olan grupta tek kat, diğer 2 grupta çok katlı saklanmış amniyon membranı uygulamışlardır. Yazarlar yalnız PED olan grupta (8/10 göz) %80, stroma incelmesinin eşlik ettiği grupta (11/13 göz) %84.6 ve kornea perforasyonu gelişen grupta (4/5 göz) %80 başarı elde etmişlerdir. Yirmisekiz olgunun 8'inde (%18.9) görme keskinliğinde düzelme saptamışlardır. Bizim çalışmamızda çeşitli nedenlerle PED gelişen 21 olgunun 21 gözünden, yalnız PED olan 7 göze ve PED ile beraber stroma incelmesi olan 12 göze tek kat, PED ile beraber ileri derece stroma incelmesi olan 2 göze çok katlı taze amniyon membranı uygulandı. Ameliyat sonrası izlem süresinde yalnız PED olan tüm gözlerde %100, stroma incelmesinin eşlik ettiği gözlerin 11'inde (%91.7), desmatosel gelişen 2 gözün 1'inde %50 başarı sağlandı ve 21 olgunun 10'unda (%47.6) görme artışı sağlandı. Bizim çalışmamızda, Prabhasawat ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak stroma incelmesinin eşlik

ettiği PED olan gözlere de tek kat amniyon membranı uygulanmış ve benzer başarılı sonuç elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda ileri derece stroma incelmesi olmayan olgularda tek kat AMT'nin yeterli olabileceği görülmüştür.

Pterjium dokusu; astigmatizma, görme azalması, kronik oküler irritasyon ve göz hareketlerinde kısıtlılık yapabilmektedir. Pterjium cerrahisindeki en büyük sorun nüks oranının yüksek olmasıdır. Pterjium cerrahisinin başarısını arttırmak için günümüzde pterjium eksizyonuna ek olarak antimetabolitler, konjonktival otogreft transplantasyon ve AMT uygulanmaktadır. Küçükerdönmez ve arkadaşları (48) yaptıkları prospektif randomize klinik çalışmada primer ya da nüks pterjiumu olan 78 olgudan 40 tanesine konjonktival otogreft ve 38 tanesine AMT uygulamışlardır. Konjonktival otogreft uygulanan grupta primer pterjiumlarda nüks oranını %3.6 ve nüks pterjiumlarda nüks oranını %16.7 bulmuşlardır. Amniyon membran transplantasyonu uygulanan grupta ise primer pterjiumlarda nüks oranını %3.7 ve nüks pterjiumlarda nüks oranını %18.2 bulmuşlar ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bununla beraber konjonktiva otogrefti uygulanan olgularda daha iyi bir kozmetik sonuç elde etmişlerdir. Ma ve arkadaşları (49) yaptıkları retrospektif çalışmada 190 primer pterjium olgusunun 80'ine AMT, 56'sına konjonktival otogreft ve 54'üne mitomisin-C uygulamışlardır. Bu 3 gruptaki nüks oranları sırasıyla %3.8, %5.4 ve %3.7 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Solomon ve arkadaşları (75) 33'ü primer ve 21'i nüks pterjium olan 54 pterjium olgusuna AMT ile ameliyat sırasında depo steroid enjeksiyonu uygulamışlar ve primer pterjium olgularında %3.0, nüks pterjium olgularında %9.5 pterjium nüksü bildirmişlerdir.

Son yıllarda pterjiumda, cerrahi sonuçları iyileştirmek ve nüks oranını azaltmak için AMT, antimetabolitler, konjonktival otogreft transplantasyon ve limbal otogreft transplantasyon yöntemlerinin kombinasyonları uygulanmaya başlanmıştır. Shimazaki ve arkadaşları (76) nüks pterjiumu olan 27 olgunun 27 gözüne pterjium eksizyonu yapmışlar ve daha sonra bu 27 gözün 15'ine AMT ile kombine limbal otogreft transplantasyon ve 12'sine AMT ile kombine konjonktival otogreft transplantasyon uygulamışlardır. Ortalama 67 haftalık izlem periyodunda 23 (%85,2) gözde nüks izlenmemiş, nüks gelişen 4 gözün 3'ünün limbal otogreft transplantasyon

grubunda iken,1'inin konjonktival otogreft transplantasyon grubunda olduğu bildirilmiştir. Yazarlar nüks pterjium olgularında AMT ile kombine konjonktival otogreft transplantasyonunun, AMT ile kombine limbal otogreft transplantasyona göre daha etkili ve daha güvenilir bir yöntem olabileceğini öne sürmüşlerdir. Katırcıoğlu ve arkadaşları (50) 49 pterjium olgusundan 25'ine konjonktival otogreft, 16'sına AMT ve 8'ine ameliyat sırasında mitomisin-C uygulaması ile kombine konjonktival otogreft uygulamışlardır. Bu 3 gruptaki nüks oranları sırasıyla 4 (%16), 4 (%25) ve 0(-) bulunmuştur. Yazarlar pterjium cerrahisinde AMT ve konjonktival otogreft transplantasyonunun nüks oranını azaltmada etkili yöntemler olduğunu fakat mitomisin-C ile kombine konjonktival otogreft transplantasyonu uygulamasının bu 2 yöntemden de daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Pterjium cerrahisinde güncel bir konu da AMT'nin sütür kullanmadan fibrin yapıştırıcıları yardımıyla uygulanmasıdır. Jain ve arkadaşları (70) evre 2 ya da 3 primer pterjiumu olan 12 olguya pterjium eksizyonu ile kombine fibrin yapıştırıcıları yardımıyla AMT uygulamışlardır. Yazarlar bu yöntemin etkili olduğunu ve 1 yıllık izlem periyodu süresince yalnız 1 (%8,3) olguda nüks bildirmişlerdir. Yazarlar bu yöntemin cerrahi süresini kısaltmadığını fakat ameliyat sonrası iyi bir hasta konforu sağladığını savunmuşlardır.

Bizim çalışmamızda evre 2-3 nüks pterjiumu olan 8 olgunun 8 gözüne AMT uygulandı ve yalnız 1 (%12.5) olguda nüks görüldü. Evre 3 nüks pterjium tanısıyla AMT uygulanan bu olguda ameliyat sonrası izlemin 6. ayında evre-1 nüks pterjium gelişti. Bu olgunun irritatif semptomları olmadığından izleme alındı.

Amniyon membranı, geniş konjonktiva tümörlerinin eksizyonu sonrasında oluşan konjonktiva defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılabilir. Yapılan klinik çalışmaların olumlu sonuçları bu uygulamayı tercih edilen bir yöntem haline getirmiştir. Espana ve arkadaşları (52) geniş konjonktiva tümörü olan 16 gözde total tümör eksizyonundan sonra oküler yüzey rekonstrüksiyonunda saklanmış amniyon membranını kullanmışlar ve olguların tümünde ameliyat sonrası oküler yüzeyde hızlı bir iyileşme olduğunu saptamışlardır. Yazarlar ameliyat sonrası izlemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşmamışlar, yalnız 1 olguda tümör nüksü bildirmişlerdir.

Gündüz ve arkadaşları (53) geniş konjonktiva tümörü olan 10 göze total tümör eksizyonundan sonra oküler yüzey rekonstrüksiyonu için taze amniyon membranını kullanmışlar ve amniyon membranının düzenli bir oküler yüzey sağlanmasında etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Yazarlar ameliyat sonrası izlem süresince 1 olguda semblefaron gelişimi ve 2 olguda kısmi LKHY bildirmişlerdir. Dalla Pozza ve arkadaşları (54) geniş konjonktiva melanomu olan 4 göze total tümör eksizyonu sonrası oküler yüzey rekonstrüksiyonunda saklanmış amniyon membranını kullanmışlar ve AMT'nin oküler yüzey iyileşmesi ile fizyolojik forniks derinliğinin sağlanmasında etkili olduğunu bildirmişler ve ameliyat sonrası izlemde herhangi bir komplikasyon ya da tümör nüksü ile karşılaşmamışlardır. Paridaens ve arkadaşları (55) konjonktiva malign melanomu ya da atipinin eşlik ettiği primer edinsel melanozis tanılı 4 olguda total tümör eksizyonundan sonra oküler yüzey rekonstrüksiyonunda saklanmış amniyon membranını kullanmışlar ve oküler yüzey iyileşmesinde AMT'yi faydalı bulmuşlar ve izlem süresince 1 olguda nüks ve 2 olguda semblefaron geliştiğini bildirmişlerdir. Ayrıca amniyon membranı şeffaf olduğu için takiplerde tümör nüksünün daha kolay tespit edildiğini ve bu membranın kalın mukoza greftlerinden daha avantajlı olduğunu bildirmişlerdir. Tomita ve arkadaşları (56) geniş konjonktiva nevüsü olan bir gözde total nevüs eksizyonundan sonra oküler yüzey rekonstrüksiyonunda saklanmış amniyon membranını kullanmışlar ve bu olguda düzenli bir oküler yüzey elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda geniş konjonktiva tümörü olan 7 olguya total tümör eksizyonu ve kalan konjonktiva kenarına krio uygulamasından sonra taze amniyon membranı uygulandı ve tüm olgularda ameliyat sonrasında tam bir epitelizasyon izlendi. Konjonktiva granülositik sarkom histopatolojik tanısına sahip 1 olguda ameliyat sonrası izlemin 2. ayında nüks gelişmesi üzerine bu olguya eksternal radyoterapi uygulandı. Radyoterapiden sonra bu olguda semblefaron gelişti. Semblefaron formasyonu entropion, lagoftalmus, gözyaşı meniskusunu bozukluğu ve restriktif diplopi gibi klinik bulgulara neden olmadığından olgu izleme alındı. Bu olguda semblefaron gelişmesinin nedeni tümörün konjonktivanın tamamına yakınını tutacak kadar büyük olması ya da radyoterapi uygulamasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Amniyon membranının birçok özelliği ve etkisi onu glokom cerrahisi için cazip kılar. Filtran cerrahi başarısını arttırmak için kullanılabildiği gibi filtrasyon

cerrahisinden sonra görülen konjonktiva komplikasyonlarının tedavisinde ve sklera rekonstrüksiyonunda kullanılan çeşitli greftlerden sonra greft yüzeyini kaplamak için kullanılabilir. Filtran cerrahi sonrası sızıntılı kistik bleb gelişimi cerrahi sonrası erken ya da geç dönemde oluşabilen bir komplikasyondur. Bu kompikasyonun gelişme riski özellikle antimetabolitlerin (mitomisin-C, 5-florourasil) kullanılmasıyla artmaktadır. Sızıntılı bleblerin onarımında en sık konjonktiva ve/veya tenonun ilerletilmesi ya da konjonktiva otogreftleri kullanılmaktadır. Amniyon membran transplantasyonunun konjonktival ilerletmeye alternatif bir tedavi olup olmadığı hala tartışmalı bir konudur. Budenz ve arkadaşlarının (77) yaptıkları prospektif randomize kontrollü çalışmada sızıntılı blebleri olan 15 olguda bleb onarımı için amniyon membranını uygulamışlar ve 15 olguda da konjonktiva ilerletme yöntemini kullanmışlardır. İki yıllık takip periyodu sonunda amniyon membranı uygulanan grupta %46.7 (7/15), konjonktiva ilerletilmesi uygulanan grupta %100 başarı elde etmişler ve amniyon membranın konjonktiva ilerletilmesine alternatif olamayacağını bildirmişlerdir. Kee ve arkadaşları (78) sızıntılı blebi olan 2 olguda bleb revizyonu için amniyon membranını kullanmışlar ve her iki olguda da başarı elde etmişlerdir. Yazarlar amniyon membranın sızıntılı bleblerin tamirinde alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, mitomisin-C'li trabekülektomi ameliyatı yapılmış ve sızıntılı kistik bleb nedeniyle hipotoni gelişmiş 3 olguya kistik bleblerin eksizyonu, duramater ile sklera flebinin rekonstrüksiyonu ile kombine AMT uygulandı. Ameliyat sonrası her 3 olguda da oküler yüzeyde hızlı bir epitelizasyon izlendi ve izlem sonunda düzenli bir oküler yüzey elde edildi. Üç olguda da hipotoni düzeldi ve normal sınırlarda bir göz içi basıncı elde edildi.

Sonuç olarak, oküler yüzey hastalıkları ve oküler yüzey rekonstrüksiyonunda taze insan AMT güvenilir ve etkili bir yöntem olarak görülmektedir.

6. SONUÇLAR

- Amniyon membranı ucuz, hazırlanması ve uygulanması kolay, taze kullanılabilen, saklanabilen elde edilmesi kolay bir materyaldir.
- Amniyon hücrelerinde sınıf-1 insan lökosit antijenleri bulunmaz fakat HLA-G'nin varlığı gösterilmiştir. Bununla beraber immünolojik reaksiyonlara neden olmadığı kabul edilir.
- Klinik deneyimler ve deneysel çalışmalar oküler yüzey hastalıkların cerrahi tedavisinde AMT'nin etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bununla beraber her hastalığı tedavi edebilen bir yöntem olarak düşünülmemelidir.
- Başarılı bir sonuç için hasta seçimi ve doğru endikasyon çok önemlidir. Ayrıca bazı oküler yüzey hastalıklarında uygulanacak daha basit yöntemlerle benzer başarılı sonuçlar elde edilebileceği unutulmamalıdır.
- Limbal kök hücre yetmezliği tedavisinde, total LKHY olan gözlerde limbal transplantasyonla kombine AMT, kısmi LKHY olan gözlerde tek başına AMT uygulandığında, oküler inflamasyonu ve vaskülarizasyonu azaltmakta ve görme keskinliğinde düzelme sağlamaktadır.
- Amniyon membran transplantasyonu PED'lerin iyileşmesinde hızlı ve etkili bir yöntemdir.
- Amniyon membran transplantasyonu nüks pterjiumu olan olgularda hızlı bir iyileşme ve iyi bir kozmetik sonuç sağlamaktadır.
- Geniş konjonktiva tümörlerinin eksizyonu sonrası uygulanan AMT hızlı bir epitelizasyon ve düzgün bir oküler yüzey elde etmemizi sağlamaktadır.
- Sızıntılı kistik blebi olan olgularda sklera rekonstrüksiyonu için uygulanan sklera greftleriyle kombine AMT kullanımı etkili bir yöntemdir.

- Amniyon membran transplantasyonunun oküler yüzey hastalıklarında kullanılmasıyla ilgili deneyimler artmış ve buna paralel olarak uygulama alanları da artmıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, amniyon membranın gerçek potansiyelini ortaya çıkaracaktır.

7. ÖZET

Oküler Yüzey Hastalıklarında Amniyon Membran Transplantasyonu

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı oküler yüzey hastalıkları ve oküler yüzey rekonstrüksiyonunda taze insan amniyon membran transplantasyonunun (AMT) güvenirliğinin ve etkinliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Oküler yüzey hastalıkları nedeniyle amniyon membran transplantasyonu uygulanmış 80 hastanın 82 gözü çalışmaya alındı. Tüm olguların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Olgular amniyon membranı uygulama endikasyonuna göre; total limbal kök hücre yetmezliği (25 göz), kısmi limbal kök hücre yetmezliği (18 göz), persistan epitel defekti (21 göz), nüks pterjium (8 göz), geniş konjonktiva tümörü (7 göz) ve sızıntılı kistik bleb (3 göz) olmak üzere toplam 6 gruba ayırdı.

BULGULAR: Olguların 57'si (%71.2) erkek, 23'ü (%28.8) kadındı. Olguların yaş ortalaması 45.1 ± 17.7 yıl (5-84 yıl) idi. Olguların ameliyat sonrası ortalama izlem süresi 14.3 ± 11.1 ay (5-48 ay) idi. İzlem sonunda, total limbal kök hücre yetmezliği olan tüm gözlerde kornea vaskülarizasyonu ve inflamasyonunda azalma ve 12 (%48) gözün görme keskinliğinde düzelme izlendi. Kısmi limbal kök hücre yetmezliği olan gözlerin 16'sında (%88.9) kornea vaskülarizasyonu ve inflamasyonunda azalma ve 7 (%38.9) gözün görme keskinliğinde düzelme izlendi. Persistan epitel defekti olan 19 (%90.5) gözde epitel defektlerinde iyileşme, düzenli ve stabil bir oküler yüzey elde edildi. Nüks pterjiumu olan olguların tümünde semptomlar düzeldi ve 7'sinde (%87.5) iyi bir kozmetik sonuç elde edildi. Geniş konjonktiva tümörü olan tüm gözlerde oküler yüzeyde hızlı ve tam bir epitelizasyon izlendi ve tüm olgularda düzenli bir oküler yüzey elde edildi. Sızıntılı kistik blebi olan 3 gözde de hipotoni düzeldi ve düzenli bir oküler yüzey elde edildi. Hiçbir olguda limbal greft veya amniyon membrana bağlı infeksiyöz, inflamatuar, toksik ya da allerjik bir reaksiyon gözlenmedi.

SONUÇ: Oküler yüzey hastalıkları ve oküler yüzey rekonstrüksiyonunda taze insan AMT güvenilir ve etkili bir yöntem olarak görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Amniyon membran transplantasyonu, Limbal kök hücre yetmezliği, Persistan epitel defekti, Nüks pterjium, Geniş konjonktiva tümörü, Sızıntılı kistik bleb

8. SUMMARY

Amniotic Membrane Transplantation in Ocular Surface Diseases

PURPOSE: The purpose of this study was to investigate the safety and efficacy of nonpreserved human amniotic membrane transplantation (AMT) in the management of ocular surface diseases and ocular surface reconstruction.

MATERIAL AND METHODS: Amniotic membrane transplantation was performed in 82 eyes of 80 patients with ocular surface diseases. We reviewed retrospectively the records of all patients. The cases were divided according to the indications of amniotic membrane transplantation into 6 groups as: total limbal stem cell deficiency (25 eyes), partial limbal stem cell deficiency (18 eyes), persistent epithelial defect (21 eyes), recurrent pterygium (8 eyes), large conjunctival tumor (7 eyes), and leaking cystic bleb (3 eyes).

RESULTS: Fifty seven patients ((71.2%) were men and twenty three (28.8%) were women. The mean age of the patients was 45.1 ± 17.7 years (range, 5-84). Mean follow-up following last surgery was 14.3 ± 11.1 months (range, 5-48). At the end of the follow-up period, there was reduction in inflammation and vascularization of the cornea in all eyes total limbal stem cell deficiency and 12 (48%) eyes showed visual improvement. There was a reduction in inflammation and vascularization of the cornea in 16 (88.9%) eyes with partial limbal stem cell deficiency and 7 (38.9%) eyes showed visual improvement. There was epithelial healing in 19 (90.5%) eyes with persistent epithelial defect with a smooth and stable ocular surface. There was reduction in symptoms of all recurrent pterygia cases and achieved in 7 (87.5%) eyes better cosmetic results. Ocular surface epithelialization was rapid and complete in all eyes with conjunctival tumors with a smooth and stable ocular surface. Normal intraocular pressure was achieved in all leaking cystic blebs (3 eyes) with a smooth and stable ocular surface. Infectious, inflammatory, or toxic/allergic reactions were not encountered in any patient due to the use of limbal graft or nonpreserved amniotic membrane.

CONCLUSIONS: Nonpreserved human AMT seem to be safe and effective in the treatment of ocular surface diseases and ocular surface reconstruction.

Key Words: Amniotic membrane transplantation, Limbal stem cell deficiency, Persistent epithelial defect, Recurrent pterygium, Large conjunctival tumor, Leaking cystic bleb

9. KAYNAKLAR

1. Dogru M, Tsubota K. Survival analysis of conjunctival limbal grafts and amniotic membrane transplantation in eyes with total limbal stem cell deficiency. Am J Ophthalmol 2005;40(2):305-306.

2. Grueterich M, Espana EM, Tseng SCG. Ex vivo expansion of limbal epithelial stem cells: amniotic membrane serving as a stem cell niche. Surv Ophthalmol 2003;48:631-646.

3. Davis JW. Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital. Johns Hopkins Med J 1910;15:307.

4. De Rötth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. Arch Ophthalmol 1940; 23:522-525.

5. Sorsby A, Symons HM. Amniotic membrane grafts in caustic burns of the eye. Br J Ophthalmol 1946;30:337-345.

6. Kim JC, Tseng SCG. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea 1995;14:473-484.

7. Hay JC, Persaud TVN. Normal embryonic and fetal development. In: E.A. Reece and J.C. Hobbins, Editors, Medicine of the Fetus and Mother (ed 2), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1999:29-35.

8. Van Herendael BJ, Oberti C, Brosens I. Microanatomy of the human amniotic membrane: a light microscopic transmission and scanning microscopic study. Am J Obstet Gynecol 1978;131:872-880.

9. Benedetti WL, Sala MA, Alvarez H. Histochemical demonstration of enzymes in the umbilical cord and membranes of human term pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1973;3:185-189.

10. Bourne GL. The microscopic anatomy of the human amnion and chorion. Am J Obstet Gynecol 1960;79:1070-1073.

11. Fukuda K, Chikama T, Nakamura M, Nishida T. Differential distribution of sub-chains of the basement membrane components type IV collagen and laminin among the amniotic membrane, cornea and conjunctiva. Cornea 1999;18:73-79.

12. Hao Y, Ma DH, Hwang DG. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. Cornea 2000;19:348-352.

13. Kubo M, Sonada Y, Muramatsu R, Usui M. Immunogenicity of human amniotic membrane in experimental xenotransplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:1539-1546.

14. Lee SH, Tseng CG. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. Am J Ophthalmol 1997;123:303-312.

15. Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. Curr Eye Res 2000;20:173-177.

16. Solomon A, Rosenblatt M, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC, Tseng SCG. Suppression of interleukin 1 alpha and interleukin 1 beta in the human limbal epithelial cells cultured on the amniotic membrane stromal matrix. Br J Ophthalmol 2001;85:444-449.

17. Adinolfi M, Akle CA, McColl I. Expression of HLA antigens, beta$_2$-microglobulin and enzymes by human amniotic epithelial cells. Nature 1982;295:325-327.

18. Srinivasan R, T SS, Gupta A, Kaliaperumal S. Hypopyon iritis after primary fresh amniotic membrane transplantation. Cornea 2007;26:1275-1276.

19. Gabler B, Lohmann CP. Hypopyon after repeated transplantation of human amniotic membrane onto the corneal surface. Ophthalmology 2000;107:1344-1346.

20. Li H, Niederkorn JY, Neelam S, Mayhew E, Word RA, McCulley JP, Alizadeh H. Immunosuppressive factors secreted by human amniotic epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:900-907.

21. Ueta M, Kweon MN, Sano Y, Sotozono C, Yamada J, Koizumi N, Kiyono H, Kinoshita S. Immunosuppressive properties of human amniotic membrane for mixed lymphocyte reaction. Clin Exp Immunol 2002;129:464-470.

22. Higa K, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Hyaluronic acid-CD44 interaction mediates the adhesion of lymphocytes by amniotic membrane stroma. Cornea 2005; 24:206-212.

23. Shimmura S, Shimazaki J, Ohashi Y, Tsubota K. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. Cornea 2001;20:408-413.

24. Kim JS, Kim JC, Na BK, Jeong JM, Song CY. Amniotic membrane patching promotes healing and inhibits proteinase activity on wound healing following acute corneal alkali burn. Exp Eye Res 2000; 70:329-337.

25. Marvin KW, Keelan JA, Eykholt RL, Sato TA, Mitchell MD. Expression of angiogenic and neurotrophic factors in the human amnion and choriodecidua. Am J Obstet Gynecol 2002;187:728-734.

26. Dua HS, Gomes JA, King AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. Surv Ophthalmol 2004;49:51-77.

27. Kobayashi N, Kabuyama Y, Sasaki S, Kato K, Homma Y. Suppression of corneal neovascularization by culture supernatant of human amniotic cells. Cornea 2002;21:62-67.

28. Tseng SC, Li DQ, Ma X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. J Cell Physiol 1999;179:325-335.

29. Choi TH, Tseng SCG. İn vivo and in vitro demonstration of epithelial cell-induced myofibroblast differentiation of keratocytes and an inhibitory effect by amniotic membrane. Cornea 2001;20:197-204.

30. Talmi YP, Sigler L, Inge E, Finkelstein Y, Zohar Y. Antibacterial properties of human amniotic membranes. Placenta 1991;12:285-288.

31. Stock SJ, Kelly RW, Riley SC, Calder AA. Natural antimicrobial production by the amnion. Am J Obstet Gynecol 2007;196:255.e1-6.

32. Robson MC, Krizek TJ. The effect of human amniotic membranes on the bacteria population of infected rat burns. Ann Surg 1973;177:144-149.

33. Schroeder A, Theiss C, Steuhl KP, Meller K, Meller D. Effects of the human amniotic membrane on axonal outgrowth of dorsal root ganglia neurons in culture. Curr Eye Res 2007;32:731-738.

34. Lee HS, Kim JC. Effect of amniotic fluid in corneal sensitivity and nerve regeneration after excimer laser ablation. Cornea 1996;15:517–524.

35. Woo HM, Kim MS, Kweon OK, Kim DY, Nam TC, Kim JH. Effects of amniotic membrane on epithelial wound healing and stromal remodelling after excimer laser keratectomy in rabbit cornea. Br J Ophthalmol 2001;85:345-349.

36. Prabhasawat P, Tesavibul N, Komolsuradej W. Single and multilayer amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defect with and without stromal thinning and perforation. Br J Ophthalmol 2001;85:1455-1463.

37. Dua HS, Azuara-Blanco A. Limbal stem cells of the corneal epithelium. Surv Ophthalmol 2000;44:415-425.

38. Sangwan VS, Matalia HP, Vemuganti GK, Rao GN. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of corneal epithelial surface in cases of partial limbal stem cell deficiency. Indian J Ophthalmol 2004;52:281-285.

39. Anderson DF, Ellies P, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. Br J Ophthalmol 2001;85:567-575.

40. Gomes JA, dos Santos MS, Cunha MC, Mascaro VL, Barros Jde N, de Sousa LB. Amniotic membrane transplantation for partial and total limbal stem cell deficiency secondary to chemical burn. Ophthalmology 2003;110:466-473.

41. Mimura T, Yamagami S, Usui T, Yokoo S, Ono K, Honda N, Kaneda A, Sugisaki K, Sayegh RR, Amano S. Preoperative evaluation of cultured human corneal limbal epithelium on amniotic membrane by confocal microscopy. Curr Eye Res 2007;32:407-411.

42. Meller D, Pires RTF, Mack RJS, Figueiredo F, Heiligenhaus A, Park WC, Prabhasawat P, John T, McLeod SD, Steuhl KP, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. Ophthalmology 2000;107:980-990.

43. Tejwani S, Kolari RS, Sangwan VS, Rao GN. Role of amniotic membrane graft for ocular chemical and thermal injuries. Cornea 2007;26:21-26.

44. Srinivas S, Mavrikakis E, Jenkins C. Amniotic membrane transplantation for painful bullous keratopathy. Eur J Ophthalmol 2007;17:7-10.

45. Sonmez B, Kim BT, Aldave AJ. Amniotic membrane transplantation with anterior stromal micropuncture for treatment of painful bullous keratopathy in eyes with poor visual potential. Cornea 2007;26:227-229.

46. Tsai YY, Lin JM, Shy JD. Acute scleral thinning after pterygium excision with intraoperative mitomycin C: a case report of scleral dellen after bare sclera technique and review of the literature. Cornea 2002;21:227-229.

47. Vrabec MP, Weisenthal RW, Elsing SH. Subconjunctival fibrosis after conjunctival autograft. Cornea 1993;12:181-183.

48. Küçükerdönmez C, Akova YA, Altinörs DD. Comparison of conjunctival autograft with amniotic membrane transplantation for pterygium surgery: surgical and cosmetic outcome. Cornea 2007;26:407-413.

49. Ma DH, See LC, Liau SB, Tsai RJ. Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. Br J Ophthalmol 2000;84:973-978.

50. Katircioğlu YA, Altiparmak UE, Duman S. Comparison of three methods for the treatment of pterygium: amniotic membrane graft, conjunctival autograft and conjunctival autograft plus mitomycin C. Orbit 2007;26:5-13.

51. Heiligenhaus A, Shore JW, Rubin PA, Foster CS. Long-term results of mucous membrane grafting in ocular cicatricial pemphigoid. Implications for patient selection and surgical considerations. Ophthalmology 1993; 100:1283-1288.

52. Espana EM, Prabhasawat P, Grueterich M, Solomon A, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for reconstruction after excision of large ocular surface neoplasias. Br J Ophthalmol 2002;86:640-645.

53. Gündüz K, Uçakhan OO, Kanpolat A, Günalp I. Nonpreserved human amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction after excision of extensive ocular surface neoplasia. Eye 2006;20:351-357.

54. Dalla Pozza G, Ghirlando A, Busato F, Midena E. Reconstruction of conjunctiva with amniotic membrane after excision of large conjunctival melanoma: a long-term study. Eur J Ophthalmol 2005;15:446-450.

55. Paridaens D, Beekhuis H, van Den Bosch W, Remeyer L, Melles G. Amniotic membrane transplantation in the management of conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia. Br J Ophthalmol 2001;85:658-661.

56. Tomita M, Goto H, Muramatsu R, Usui M. Treatment of large conjunctival nevus by resection and reconstruction using amniotic membrane. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244:761-767.

57. Jain S, Rastogi A. Evaluation of the outcome of amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in symblepharon. Eye 2004;18:1251-1257.

58. Solomon A, Espana EM, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of the conjunctival fornices. Ophthalmology 2003;110:93-100.

59. Meller D, Maskin SL, Pires RTF, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for symptomatic conjunctivochalasis refractory to medical treatments. Cornea 2000;19:796-803.

60. Poonyathalang A, Preechawat P, Pomsathit J, Mahaisaviriya P. Reconstruction of contracted eye socket with amniotic membrane graft. Ophthal Plast Reconstr Surg 2005;21:359-62.

61. Ti SE, Tow SL, Chee SP. Amniotic membrane transplantation in entropion surgery. Ophthalmology 2001;108:1209-1217.

62. Fujishima H, Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Trabeculectomy with the use of amniotic membrane for uncontrollable glaucoma. Ophthalmic Surg Lasers 1998;29:428-431.

63. Rauscher FM, Barton K, Budenz DL, Feuer WJ, Tseng SC. Long-term outcomes of amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. Am J Ophthalmol 2007;143:1052-1054.

64. Papadaki TG, Siganos CS, Zacharopoulos IP, Panteleontidis V, Charissis SK. Human amniotic membrane transplantation for tube exposure after glaucoma drainage device implantation. J Glaucoma 2007;16:171-172.

65. Anderson DF, Prabhasawat P, Alfonso E, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation after the primary surgical management of band keratopathy. Cornea 2001;20:354-361.

66. Sridhar MS, Sangwan VS, Bansal AK, Rao GN. Amniotic membrane transplantation in the management of shield ulcers of vernal keratoconjunctivitis. Ophthalmology 2001;108:1218-1222.

67. Oh JH, Kim JC. Repair of scleromalacia using preserved scleral graft with amniotic membrane transplantation. Cornea 2003;22:288-293.

68. Uçakhan ÖÖ, Köklü G, Firat E. Nonpreserved human amniotic membrane transplantation in acute and chronic chemical eye injuries. Cornea 2002;21:169-172.

69. Kruse FE, Joussen AM, K. Rohrschneider K. Cryopreserved human amniotic membrane for ocular surface reconstruction. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000;238:68-75.

70. Jain AK, Bansal R, Sukhija J. Human amniotic membrane transplantation with fibrin glue in management of primary pterygia: A new tuck-in technique. Cornea 2008;27:94-99.

71. Roper-Hall MJ. Thermal and chemical burns. Trans Ophthalmol Soc UK 1965;85:631-640.

72. Wong VA, Law FC. Use of mitomycin C with conjunctival autograft in pterygium surgery in Asian-Canadians. Ophthalmology 1999;106:1512-1515.

73. Mejia LF, Acosta C, Santamaria JP. Use of nonpreserved human amniotic membrane for the reconstruction of the ocular surface. Cornea 2000;19:288-291.

74. Solomon A, Meller D, Prabhasawat P, John T, Espana EM, Steuhl KP, Tseng SCG. Amniotic membrane grafts for nontraumatic corneal perforations, descemetoceles, and deep ulcers. Ophthalmology 2002;109:694-703.

75. Solomon A, Pires RTF, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. Ophthalmology 2001;108:449-460.

76. Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. Ophthalmology 2003;110:119-124.

77. Budenz DL, Barton K, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. Am J Ophthalmol 2000;130:580-588.

78. Kee C, Hwang JM. Amniotic membrane graft for late-onset glaucoma filtering leaks. Am J Ophthalmol 2002;133:834-835.