

## ORİJİNAL MAKALELER

# Travmatik Olmayan Kornea Perforasyonlarında Amniyon Zarı Nakli\*

Hande Telek Karagüzel (\*), Ayşe Burcu Nurözler (\*\*), Koray Budak (\*\*\*), Aylın Karalezli (\*),  
Bekir Sıtkı Aslan (\*\*\*\*), Sunay Duman (\*\*\*\*\*)

### ÖZET

**Amaç:** Kornea hastalıklarına bağlı perforasyonlarda, glob bütünlüğünün korunmasında amniyon zarı transplantasyonunun etkilerini araştırmak.

**Gereç ve yöntem:** Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Kornea bölümünde 2002-2004 tarihleri arasında, travmatik olmayan kornea hastalıklarına bağlı perforasyon nedeniyle amniyon zarı transplantasyonu yapılan 18'i (%64,3) erkek, 10'u (%35,7) kadın 28 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 40,5 ±1.2 yaş ( 8 ay-80 yaş) ve ortalama takip süreleri 10,5 ay (3-18 ay) idi. Tek kat veya çok katlı amniyon zarı kornea yüzeyine limbus sınırlarını 2-3 mm. geçecek ve epitel yüzü yukarı gelecek şekilde yerleştirildi ve 10-0 nylon ile perilibal episkleraya sütüre edildi.

**Bulgular:** Perforasyon nedenleri; 10 hastada (%35,7) steril kornea ülseri, 5 hastada (%17,8) bakteriyel kornea ülseri, 3 hastada (%10,7) alkali yanık, 2 hastada (%7,2) herpetik keratit, 2 hastada (%7,2) romatoid artrit bağlı oküler yüzey bozukluğu, 6 hastada (%21,4) ise desmatosel idi. Hastaların 4'üne 2 kez, 2'sine 3 kez, diğer 22'sine bir kez amniyon zarı transplantasyonu yapıldı. Üç hastada amniyon zarı transplantasyonundan 2 ay sonra, 1 hastada amniyotik membran transplantasyonundan 1 ay sonra penetran keratoplasti uygulandı. Bu hastalardan birinde yapılan penetran keratoplasti sonrası gelişen greft absesine ikincil perforasyon nedeniyle 2. kez amniyon zarı transplantasyonu yapıldı.

**Sonuç:** Amniyon zarı transplantasyonu; travmatik olmayan kornea perforasyonlarının tedavisinde, kalıcı veya terapötik keratoplasti öncesi geçici olarak uygulanabilecek etkili bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Kornea perforasyonu, amniyon zarı transplantasyonu.

(\*) Op. Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Uzmanı  
(\*\*) Doç. Dr. S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Şef muavini  
(\*\*\*) Doç. Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Uzmanı  
(\*\*\*\*) Op. Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Şef muavini  
(\*\*\*\*\*) Op. Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Şefi  
♦ TOD 37. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde tebliğ olarak sunulmuştur.  
(4- 8 Ekim 2003, İstanbul)

Yazışma adresi: Op. Dr. Hande Telek Karagüzel Çakıtaşı sok. Derya apt. No: 8/10  
Aydınlıkevler - Ankara E-posta: hande\_funda@hotmail.com handekaraguzel@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 07.02.2005  
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 18.10.2005  
Kabul Tarihi: 28.10.2005

**SUMMARY****Amniotic Membrane Transplantation in Nontraumatic Corneal Perforations**

**Purpose:** To evaluate the efficacy of amniotic membrane transplantation in supporting the glob integrity in perforations associated with corneal diseases.

**Method:** Twenty-eight patients treated with amniotic membrane transplantation because of nontraumatic corneal perforations were assessed prospectively from 2002 to 2004. Eighteen male (64.3%) and 10 female (35.7%) patients with a mean age of  $40.5 \pm 1.2$  years (range 8 months - 80 years) were included in the study. They were followed up for an average of the 10,5 months (range 3-18 months). Single or multilayered amniotic membrane was placed on the corneal surface with epithelial side up, exceeding 2 to 3 mm from the limbus and secured with 10-0 nylon sutures to the perilimbal episclera.

**Result:** The patients were grouped according to the underlying causes for perforation: 10 patients (35.7%) with sterile corneal ulcer, 5 patients (17.8%) with bacterial corneal ulcer, 3 patients (10.7%) with alkaline burns, 2 patients (7.2%) with herpetic keratitis and 2 patients (7.2%) with ocular surface disorder associated with rheumatoid arthritis. Amniotic membrane transplantation was applied twice in 4 patients, three times in 2 patients and once in the other 22 patients. Penetrating keratoplasty was performed in three patients two months after amniotic membrane transplantation and in one patient one month after amniotic membrane transplantation. Graft abscess was developed in one patient leading to corneal perforation. We applied amniotic membrane transplantation in this patient for the second time.

**Conclusion:** Amniotic membrane transplantation is an effective method for the treatment of nontraumatic corneal perforations. It can be used as either a permanent therapy or as a temporary measure until penetrating keratoplasty is performed.

**Key Words:** Corneal perforation, amniotic membrane transplantation

**GİRİŞ**

Kornea perforasyonu ve desmatosel, birçok inflamuar veya enfeksiyöz nedenin sonucu olarak gelişebilir. Kısa dönemde tedavide amaç; aköz sızıntısını engellemek, perfore alana tektonik destek sağlamak, perforasyona neden olan etkeni yok edene kadar ön segmentin daha fazla harap olmasını engellemektir (1-3). Tedavide kullanılacak yöntemler: doku yapıştırıcıları, bandaj kontakt lens, penetran veya lameller keratoplasti, yama greftler veya konjonktiva flepleridir (4,5).

Lameller keratoplasti glob bütünlüğünü sağlamada her zaman yeterli olamamakta ve aköz sızıntısına neden olabilmektedir. İnflamasyona veya enfeksiyona ikincil olarak gelişen perforasyonlarda akut dönemde penetran keratoplasti (PK) uygulanırsa; sineşi, glokom, üveit ve greft yetmezliği gibi komplikasyonların gelişme şansı yüksektir (4,5).

Doku yapıştırıcıları, penetran keratoplasti beklerken tektonik amaçlı olarak geçici tedavide kullanılabilirler. Doku yapıştırıcılarının toksisitesi sonucu doku inflamasyonu oluşabilir. Ciddi inflamasyonda, romatoid artrit ve nörotrofik keratopatide gelişen desmatoselde veya perforasyona neden olan ciddi gözyaşı eksikliğinde doku yapıştırıcıları tedavi edici özellik göstermezler. Bu du-

rumlarda devam eden doku yıkımı greftte incelmeye veya doku yapıştırıcılarının yerinden çıkmasına neden olabilir (6,7).

Perforasyonlarda son yıllarda bir alternatif tedavi de yüzeyin amniyon zarı transplantasyonu (AZT) ile rekonstrüksiyonudur. Amniyon zarı plasentanın en iç tabakasıdır. İnce bir bazal membran ve avasküler stroma içerir. Son yıllarda çeşitli oküler yüzey hastalıklarında başarılı bir şekilde rekonstrüksiyonda kullanılmaktadır. Çalışmalar, AZT'nin epitalizasyonu hızlandırdığını, inflamasyonu, vaskülarizasyonu ve skar oluşumunu azalttığını göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı; kornea hastalıklarına bağlı perforasyonlarda, glob bütünlüğünün korunmasında amniyon zarı transplantasyonunun etkilerini araştırmaktır.

**GEREÇ ve YÖNTEM**

Şubat 2002 - Mayıs 2004 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Kornea bölümüne refere edilmiş, travmatik olmayan kornea hastalıklarına bağlı perforasyonu olan ve donör bulunamadığı için, PK yapılamayıp, amniyon zarı transplantasyonu yapılmış olan 28 hastanın 28 gözü çalışma kapsamına

alındı. Hastaların 18'i (%64,3) erkek, 10'u (%35,7) kadın ve yaş ortalaması  $40,5 \pm 1,2$  (8 ay - 80 yaş) idi.

Hepatit B, hepatit C, sifiliz, HIV yönünden seronegatif gebelerin plasentasız sezaryan sırasında steril şartlarda alındı. Plazenta 50 mg/ml penisilin, 50 mg/ml streptomisin, 100 mg/ml tobramisin ve 2,5 mg/ml amphoteresin B içeren 500 cc steril serum fizyolojik ile yıkanarak kan pıhtılarından temizlendi ve koryondan ayrıldı. Hazırlanan amniyon zarı, steril sellüloz asetat kağıtlara epitel yüzü yukarı gelecek şekilde gergin olarak yapılandırıldı. Kağıtlar 3x3 cm boyutlarında kesildi ve 1 / 1 oranında Dulbecco modifiye Eagle solüsyonu ve gliserol içeren şişelere yerleştirilerek kullanılıncaya kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Kullanımdan önce amniyonlar oda ısısında bekletilerek yavaş yavaş erimesi sağlandı.

Tüm hastalara ameliyathane şartlarında %2'lik lido-kain ile peribulber ve retrobulber anestezi yapıldı. Göz ve çevresinde gerekli sterilizasyon işlemlerini takiben, ülser tabanı ve gevşek epitel mikrocerrahi sponç ile temizlendi. Konjonktiva ve tenon 360 derece peritomi ile diseke edildi. Ülserlerin boyutu ve lokalizasyonu dikkate alınmaksızın, tüm olgularda amniyon zarı epitel yüzü yukarı gelecek ve tüm korneayı kaplayacak şekilde yama ("patch", "overlay") tekniği ile iki kat uygulandı. Limbusun 2-3 mm gerisinde episkleraya kırıklık ve katlantı yapmayacak gerginlikte 9-0 veya 10-0 vikril sütün ile tek tek sütüre edildi. Diseke edilen konjonktiva amniyonun kenarlarını örtecek şekilde limbusa yaklaştırıldı ve bir veya iki tek sütünle fikse edildi. Hastalara, operasyon sonrası topikal olarak %1'lik prednisolon asetat (4x1), %0,3'lük ofloksasin (4x1) ve prezervan içermeyen suni gözyaşı damlaları (4x1) başlandı.

Takipler 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve yıllık olarak yapıldı. Kontrol muayenelerinde; Snellen eşeli ile görme keskinliği, kornea epitelinin durumu, opaklaşma, damarlanma, kornea kalınlığı, amniyon zarının durumu, inflamasyon ve enfeksiyon varlığı, epitelizasyonun süreci, amniyon zarındaki erime aşamaları ve belirtilerin nüks edip etmediği incelendi. Cerrahi başarı kriterleri; aköz sızıntının olmaması, derin ön kamara varlığı, amniyon zarı alt kısmında epitelizasyonun varlığı, izlemlerde 1. ay sonunda operasyon kenarında görünür stromal kalınlığın oluşumu olarak kabul edildi (1).

Olgular en kısa 3 ay, en uzun 18 ay (ortalama  $10,5 \pm 1,8$  ay) takip edildi.

## BULGULAR

Hastaların perforasyon nedenleri incelendiğinde, 10 hastada (%35,7) steril kornea ülseri, 6 hastada (%21,4)

desmatosel, 5 hastada (%17,8) bakteriyel kornea ülseri, 3 hastada (%10,7) alkali yanığı, 2 hastada (%7,2) herpetik keratit, 2 hastada (%7,2) ise romatoid artrite bağlı oküler yüzey bozukluğu mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların etyolojiye göre dağılımı

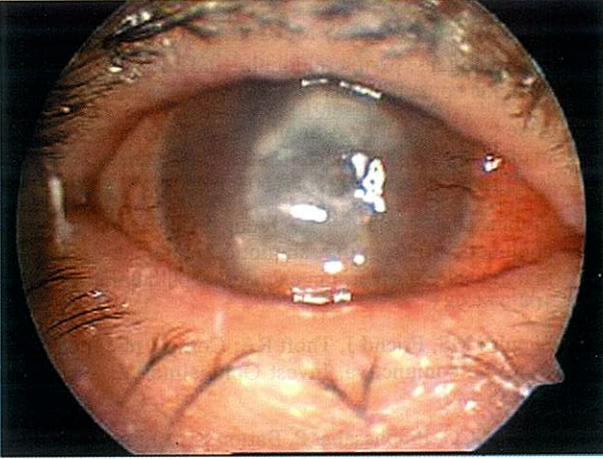
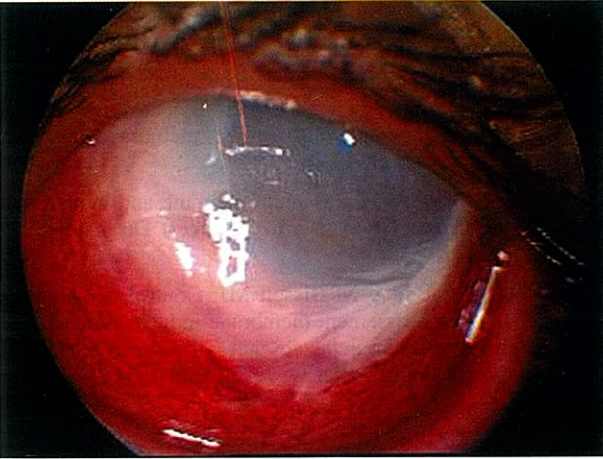
Etyoloji	Göz sayısı	%
Steril kornea ülseri	10	35,7
Desmatosel	6	21,4
Bakteriyel kornea ülseri	5	17,8
Alkali yanığı	3	10,7
Romatoid artrite bağlı oküler yüzey bozukluğu	2	7,2
Herpetik keratit	2	7,2
Toplam	28	100

Hastaların operasyon öncesi görme keskinliklerine bakıldığında, 25 hastanın (%92,8) görmesi 0.1'in altındaydı. Ortalama 60 gün ( $55,2 \pm 11,8$  gün) sonunda amniyon zarı eriyince korneadaki iyileşmeyle paralel olarak görme keskinliğinde artış görüldü. Birinci yılın sonunda 20 hastada (%71,4) görme keskinliğinde artış görüldü. Birinci yılın sonuna kadar 8 hastada (%28,6) bir değişiklik görülmedi. Olguların son görme keskinliklerine bakıldığında, 17 hastada (%60,7) görme keskinliğinin 0.1 ve üzerinde olduğu saptandı.

Cerrahiden ortalama 15 gün ( $14,8 \pm 2,3$ ) sonra amniyon zarının yavaş yavaş kaybolmaya başladığı görüldü. Operasyondan 21 gün ( $19,7 \pm 4,6$ ) sonra da amniyon zarının üzerinden epitelizasyonun gerçekleşerek defekti kapatmaya başladığı izlendi. Ameliyat sonrası ortalama 90 günde ( $88,1 \pm 17,3$  gün) değişen skar dokusu ile stabil bir stromal kalınlık oluştu (Şekil 1,2,3). Hastaların ikisinde sütün irritasyonu gelişti. Bu hastaların ucu açıkta olan sütünlerinin alınması ile irritasyon belirtileri düzeldi. Yirmi iki hastada 1 kez AZT yeterli olurken, 4 hastaya 2 kez, 2 hastaya da 3 kez AZT yapıldı.

İki kez AZT yapılan hastaların, ikisinde abseye ikincil perforasyon, ikisinde alkali yanığa ikincil perforasyon, 3 kez AZT yapılan hastaların ise birisinde alkali yanığı, birisinde de romatoid artrite ikincil perforasyon mevcuttu.

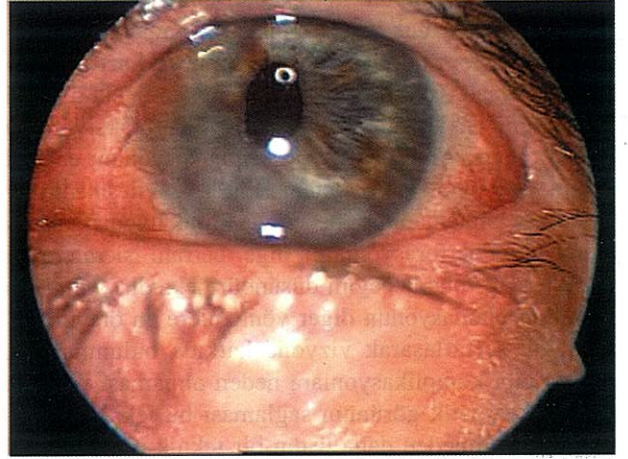
Alkali yanık ve steril kornea ülserine ikincil perforasyon nedeniyle AZT yapılan iki hastaya AZT'den 2 ay

**Resim 1.** Trofik ülser**Resim 2.** Trofik ülserli hastanın AZT sonrası 3. günü

sonra PK, steril kornea ülserine ikincil perforasyon nedeniyle AZT yapılan 1 hastaya AZT'den 1 ay sonra PK, alkali yanığa ikincil perforasyon nedeniyle AZT yapılan 1 hastaya AZT'den 20 gün sonra PK, romatoid artrite ikincil perforasyon nedeniyle AZT yapılan 1 hastaya da AZT'den 1 ay sonra konjonktiva örtmesi uygulandı.

## TARTIŞMA

İlk kez 1910 yılında Davis cilt transplantasyonu için fetal zarların kullanılabilceğini bildirmiştir (4). Göz hastalıklarında insan amniyon zarı; termal ve kimyasal yanık sonrası oküler yüzeyin rekonstrüksiyonunda (2), semblefaronla birlikte olan nüks pterijyumların tedavisinde (6), hasarlı tavşan kornealarında yüzey rekonstrüksiyonunda (8), konjonktiva yüzey rekonstrüksiyonunda

**Resim 3.** Trofik ülserli hastanın AZT sonrası 4. ayı

(3), ülserasyonla birlikte olan dirençli epitel defektlerinde (1), pterijyum eksizyonu sonrası primer kapama ve konjonktival otogreftte alternatif olarak (9), limbal kök hücre yetmezlikli hastalarda kornea rekonstrüksiyonunda kullanılmıştır (10).

Amniyon zarının bazal membranı genel olarak epitel hücrelerinin göçünü hızlandırmakta (11), bazal epitel hücrelerinin adezyonunu sağlamakta (12) ve epitel diferansiyonunu sağlamaktadır (13,14). Yakın dönemde bazal membranın epitel apoptozisini önlediği de gösterilmiştir (15). Laboratuvar çalışmalarında amniyon bazal membranın, kornea ve konjonktiva progenitor hücrelerinin yaşam döngüsünü de uzattığı gösterilmiştir (15-17). Bu son bulgu amniyon zarının neden kısmi limbal hücre yetmezliğinde de kullanılabilceğini göstermektedir (10). İleride yapılacak çalışmalar; kornea epiteli büyümesini sağlayan faktörlerin matrikse mi, büyüme faktörlerine mi yoksa ikisine birden mi bağlı olduğunu gösterecektir (9).

Amniyon zarının stromal yüzü ise korneada; transforming büyüme faktörü  $\beta$ , proliferasyonu ve myofibroblast diferansiyonunu inhibe eden bir matriks bileşeni içerir (18). Matriks bileşeninin bu etkisi; amniyon zarı transplantasyonunda konjonktivada skar oluşumunun gözlenmemesini (3), pterijyum eksizyonundan sonraki skar oluşumunun engellenmiş olmasını (6), fototeropatik keratektomi ve fotorefraktif keratektomi sonrası azalmış kornea puslanması ("haze") oluşumunu açıklamaktadır (19,20). Stroma matriksi aynı zamanda bir çok proteaz inhibitörü içermektedir (21). Bu inhibitörler epitel iyileşmesini hızlandırırken stroma iflamasyonu ve ülserasyonunu azaltır.

Amniyon zarı transplantasyonu, kornea ve konjonktivadaki normal epitalizasyonun oluşumunda ve yüzey

iyileşmesi sırasında oluşabilecek aşırı fibrozisi önlemede etkilidir. Amniyon, korneadaki epitel defektlerinin iyileşmesinde çabuk ve etkin bir rol oynamaktadır. Amniyon zarı ucuz, saklanabilen, temini ve hazırlanması kolay bir materyaldir. Amniyon zarının antijenik özelliği olmadığından istenmeyen immünolojik reaksiyonlara sebep olmaz. Amniyon zarı transplantasyonun; cerrahi teknik olarak kolay bir yöntem olması ve iyileşmenin kısa sürede tamamlanması nedeniyle klinik uygulamalarda korneadaki perforasyonlarda diğer cerrahi işlemlere iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Amniyon zarı transplantasyonun diğer yöntemlere en önemli üstünlüğü; şeffaflaşarak vizyona katkıda bulunmasıdır. Ptozis gibi komplikasyonlara neden olmaması ve daha iyi bir kozmetik görünüm sağlaması bu tekniğin konjunktival örtmeden daha üstün bir teknik olabileceğini düşündürmektedir. Amniyon örtmesi yapılan gözlerde ileride tekrar bir penetran keratoplasti yapılabilmektedir (21-25).

Bu çalışmada; travmatik olmayan kornea hastahklarına bağlı perforasyonu olan ve donör bulunamadığı için, PK yapılamayıp, amniyon zarı transplantasyonu yapılmış olan 28 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalara, yama ("patch", "overlay") tekniği ile AZT uygulanmıştır.

Sonuç olarak; AZT, travmatik olmayan kornea perforasyonlarının tedavisinde kalıcı veya rekonstrüksiyon öncesi geçici olarak etkili bir yöntemdir. Penetran keratoplasti için, her zaman donör korneanın hemen bulunamayışı, bu olgularda alternatif rehabilitasyon yöntemlerinde arayışı arttırmaktadır. İnflame gözlerde, gözyaşı yetersizliği olan gözlerde ve alkali yanığı olan gözlerde başarı düşük olmasına rağmen, tekrarlayan operasyonlarla perforasyon kontrol altına alınabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Lee S-H, Tseng SCG: Amniotic membran transplantation for persistant epithelial defect with ulceration. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:303-312.
2. Shizamazaki J, Yang H-Y, Tsubato K: Amniotic mebrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. *Ophthalmology* 1997; 104:2068-2076.
3. Tseng SCG, Prabhasawat P, Lee S-H: Amniotic mebrane for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:765-774.
4. Kim JC, Lee D, Syhn KH: Clinical uses of human amniotic memrane for ocular surface disease. In: Lass JH, ed. *Advances in corneal research*. New York, NY: Plenum Publishing Corp; 1997;117-134.
5. Franch A, Rama P, Lambiase A, Ponzin D, Caprioglio G: Human amniotic mebrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:85-90.
6. Adinolfi M, Aclé CA, Mc Colf' I, et al: Expression of HLA antigens,  $\beta$ 2-microglobulin and enzymes by human amniotic epithelial cells. *Nature* 1982; 295:325-327.
7. Aklé C. A, Welsh K, Adinolfi M: Immunogenecity of human amniotic epithelial cells after transplantation in vitro volunteriës. *Lancet* 1981; 2:1003-1005.
8. Prabhasabat P, Barton K, Tseng SCG: Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, primary closure for pterjium excision. *Ophthalmology* 1997; 104:974-985.
9. Shapiro MS, Friend J, Thoft RA: Corneal re-epitelization from the conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21:135-142.
10. Tseng SCG, Prabhasabat P, Barton K: Amniotic mebrane transplantation with or without limbal allograft for corneal reconstruction in patients with limbal defficiency. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:431-441.
11. Terranova W, Lyall RM: Chemotaxis of human gingival epithelial cells to lamini: a mechanism for epithelial cell apical migration. *J Peridontol* 1986; 57:311-317.
12. Sonnenberg A, Calafat J, Jannsen H, et al: Integrin  $\alpha$ 6/ $\beta$ 4 complex is located in hemidesmosomes, suggesting a major role in epidermal cell-basement mebrane adhesion. *J Cell Biol* 1991;113:907-917.
13. Guo M, Grinnell F: Basement mebrane and human epidermal differentiation in vitro. *J Invest Dermatol* 1989; 93:372-378.
14. Streuli CH, Bailey N, Bisseli MJ: Control of epithelial differantiation basement membrane induces tissue-specific gene expression in the absences of cell-cell interaction and morphological polarity. *J Cell Biol* 1991; 115:1383-1395.
15. Meller D, Tseng SCG.: In vitro conjunctival epithelial differantiation on preserved human amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:428.
16. Meller D, Pires RTF, Tseng SCG: Ex vivo preservation and expansion of human limbal epithelial progenitor cells by amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(suppl):329.
17. Sato H, Schimizaki J, Shinozaki K, Tsubato K: Role of growth factors for ocular surface reconstruction after amnion membrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(suppl):428.
18. Tseng SCG, Li D-Q, Ma X: Downregulation of TGF-B1,B2,B3 and TGF-B receptor II expression in human corneal fibroblast by amniotic membrane. *J Cell Physiol* 1999; 179:325-335.
19. Wang M, Gray T, Prabhasawat P, et al: Corneal haze is reduced by amnion membrane matrix in excimer laser photoablation in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(suppl):405.
20. Kim JS, Park SW, Kim JH, Lee SI, Yang HN, Kim JC: Temporary amniotic membrane graft promotes healing

- and inhibits protease activity in corneal wound induced by alkali burns in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(suppl):90.
21. Renato T, Pires MD, Scheffer CG., Tseng MD: Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1291-1297.
  22. Solomon A, Melley D, Probhosowot P: Amniotic membrane grafts for nontraumatic corneal perforation, descemetocel and deep ulcers *Ophthalmol* 2002; 109(4): 694-703.
  23. Arentsen JJ, Laibson PR, Cohen EJ: Management of corneal descemetocel and perforations. *Ophthalmic Surg* 1985; 16:29-33.
  24. Bernauer W, Ficker LA, Watson PG, Dart JKG: The management of corneal perforations associated with rheumatoid arthritis. An analysis of 32 eyes. *Ophthalmology* 1995; 102:1325-1337.
  25. Portnoy SL, Insler MS, Kaufman HE: Surgical management of corneal ulceration and perforation. *Surv Ophthalmol* 1989; 34:47-58.