



Amniyon Membran Transplantasyonu Endikasyonlarımız ve Sonuçlarımız

Indications and Outcomes of Amniotic Membrane Transplantation

Alime Güneş, Levent Tök, Özlem Tök

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Amaç: Amniyon membran transplantasyonu (AMT) endikasyon ve sonuçlarını araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde, Şubat 2010- Nisan 2013 tarihleri arasında toplam 87 göze AMT uygulandı. Ortalama takip süresi $7,49 \pm 7,84$ (1-29 ay) idi. Oda ısısında çözündürülen ve üç kez salin solüsyonla yıkanan amniyon membran, vakaların hepsinde kornea lezyonunun yeri ve boyutundan bağımsız olarak tüm korneayı kaplayacak şekilde oturtuldu ve periferik korneaya 10/0 naylon sütür ile sütüre edildi. Operasyon sonunda terapötik kontakt lens yerleştirildi. Tüm vakalarda yüzey epitel bütünlüğünün oluşma süresi, görme keskinliği, nüks ve enfeksiyon varlığı değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 46'sı (%52,8) erkek, 41'i (%47,1) kadın idi. Ortalama yaş, erkeklerde $57,02 \pm 19,74$ yıl (31-89 yıl) ve kadınlarda $66,69 \pm 16,56$ yılı (8-88 yıl). Endikasyonlar; 27 gözde korneal ülser, 24 gözde keratit, on gözde topikal anestezi suistimali, yedi gözde büllöz keratopati, yedi gözde konjonktival kitle, üç gözde semblefaron, üç gözde kimyasal yanık, iki gözde pterijyum, iki gözde endoftalmi, bir gözde dellan ve bir gözde konjonktival laserasyon idi. AMT'den sonra 12 gözde ikinci AMT ve iki gözde üçüncü AMT yapılması gerekti. İki göze evisserasyon, bir göze ekzenterasyon yapılmıştır. Son kontrolde, evisserasyon ve ekzenterasyon yapılan hastalar dışındaki 84 hastanın 45'inde (%53,5) görme keskinliğinde artış izlendi. Ortalama iyileşme süresi dört ile altı hafta arasında değişmekteydi. Olguların hiçbirinde AMT ile ilgili enfeksiyöz, inflamatuvar, immünolojik veya toksik/allerjik reaksiyona rastlanmamıştır.

Sonuç: Amnion zar transplantasyonu oküler yüzey hastalıklarında güvenilir ve etkin bir yöntemdir. (*Turk J Ophthalmol 2014; 44: 123-6*)

Anahtar Kelimeler: Amniyon membran transplantasyonu, korneal ülser, keratit

Summary

Objectives: To investigate the indications and outcomes of amniotic membrane transplantation (AMT).

Materials and Methods: A total of 87 eyes who underwent amnion membrane transplantation in our clinic between February 2010 and April 2013 were included in this study. Mean follow-up period was 7.49 ± 7.84 months (range 1-29 months). Amnion membrane defrosted at room temperature and washed three times with saline covered all over the cornea independent of the position and size of the lesion and was sutured to the peripheral cornea circumferentially by 10/0 monofilament suture. At the end of the operation, therapeutic contact lens was placed. All cases were evaluated with respect to duration of surface epithelial healing, visual acuity, presence of recurrence, and infection.

Results: Forty-six of the 87 patients (52.8%) were men and 41 (47.1%) were women. The mean age was 57.02 ± 19.74 years (range 31-89 years) in men and 66.69 ± 16.56 years (range 8-88 years) in women. The indications were: ulcers in 27 eyes, keratitis in 24 eyes, topical anesthetic abuse in 10 eyes, bullous keratopathy in 7 eyes, conjunctival mass in 7 eyes, symblepharon in 3 eyes, chemical burns in 3 eyes, pterygium in 2 eyes, endophthalmitis in 2 eyes, dellan in 1 eye, and conjunctival laceration in 1 eye. After AMT, 12 patients required second AMT, and 2 cases required third AMT. 2 eyes were eviscerated, 1 eye was exenterated. At the final follow-up visit, except for patients who underwent evisceration and exenteration, improved visual acuity was observed in 45 of the 84 eyes (53.5%). The average of healing time was between 4 and 6 weeks. No infectious, inflammatory, immunologic, or toxic/allergic reactions related to AMT was observed.

Conclusion: Amniotic membrane transplantation is a safe and effective technique in ocular surface diseases. (*Turk J Ophthalmol 2014; 44: 123-6*)

Key Words: Amnion membrane transplantation, corneal ulcer, keratitis

Giriş

Amniotik membran transplantasyonu (AMT) medikal tedavilere yanıt alınamayan durumlarda tercih edilen yöntemlerden biridir.¹ AMT ilk kez 1910 yılında Davis tarafından deri grefti olarak kullanılmıştır.² Oftalmolojide ilk kez kullanımı ise 1940 yılında De Rotth tarafından gerçekleştirilmiş; taze şekilde ve koriyon tabakası ile birlikte konjonktival yüzey rekonstrüksiyonunda kullanılmış fakat başarılı olmamıştır.³ 1946 ve 1947 de Sorsby ve ark.^{4,5} gözün kostik yanıklarında AMT uygulamışlar ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.

Amnion zarının epitelizasyonu başlatıcı, enflamasyon ve anjiogenezisi inhibe edici, ağrıyı azaltıcı, antiadeziv ve bakteriyostatik etkileri vardır. Amnion zarı non-immunojenik özelliktedir. Amnion bazal membranının gerek yapısal bütünlüğü, gerek geçirgenliği ve elastisitesi bu dokunun oküler yüzey rekonstrüksiyonlarında en çok kullanılan doku olmasını sağlamıştır.⁶

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde AMT yapılan olguların endikasyonlarını ve klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde, Şubat 2010-Nisan 2013 tarihleri arasında AMT uygulanan toplam 87 olgunun dosyaları taranarak retrospektif olarak incelendi. Ortalama takip süresi $7,49 \pm 7,84$ (1-29 ay) idi. Oda ısısında çözündürülen ve üç kez salin solüsyonla yıkanan amniyon membran, vakaların hepsinde kornea lezyonunun yeri ve boyutundan bağımsız olarak epitel yüzü yukarı gelecek ve tüm korneayı kaplayacak şekilde oturtuldu ve periferik korneaya 10/0 naylon sütür ile sütüre edildi. Operasyon sonunda, literatürde önerildiği gibi⁷ silikon hidrojel yumuşak kontakt lens yerleştirildi ve epitelizasyon tamamlanınca çıkarıldı. Konjonktival kitleler, çevrelerinde 3-4 mm sağlam alan kalacak şekilde eksize edildi. Sonrasında açıkta kalan sklera üzerine örtecek şekilde ve yine epitel yüzü yukarı gelecek şekilde AM 10/0 naylon sütür ile çevresindeki konjonktivaya sütüre edildi. Endoftalmiye bağlı derin ülseri olan, medikal tedavi ile yeterli düzelme sağlanamayan ve korneal perforasyon riski yüksek olan olgularda AMT yine tüm korneayı örtecek şekilde uygulandı. Tüm vakalarda yüzey epitel bütünlüğünün oluşma süresi, görme keskinliği, nüks ve enfeksiyon varlığı değerlendirildi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

Verilerin analizi "SPSS statistics 15.0" (Statistical Product and Service Solutions, Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı.

Bulgular

Olguların 46'sı (%52,8) erkek, 41'i (%47,1) kadın idi. Ortalama yaş, erkeklerde $57,02 \pm 19,74$ yıl (31-89 yıl) ve kadınlarda $66,69 \pm 16,56$ yıldır (8-88 yıl). Endikasyonlar, 27 gözde korneal ülser, 24 gözde keratit, on gözde topikal anestezi suistimali, yedi gözde büllöz keratopati, yedi gözde konjonktival kitle, üç gözde semblefaron, üç gözde kimyasal yanık, iki gözde

pterijyum, iki gözde endoftalmi, bir gözde dellen ve bir gözde konjonktival laserasyon idi (Tablo 1). AMT'den sonra 12 gözde ikinci AMT ve iki gözde üçüncü AMT yapılması gerekmiştir.

Korneal ülser nedeniyle AMT uygulanan 27 olgunun 23'ünde (%85) epitelizasyon gerçekleşmiştir ve takip süresince nüks izlenmemiştir. Dört olguda ikinci ve bir olguda üçüncü kez AMT uygulanması gerekmiştir.

Keratiti olan hastaların dördü nörotrofik keratit, ikisi herpetik keratit, biri fungal keratit ve diğerleri bakteriyel keratitti. AMT uygulanan keratitli 24 olgunun 19'unda (%79) epitelizasyon sağlanmıştır. Beş olguda ikinci ve bir olguda üçüncü kez AMT uygulanması gerekmiştir.

Büllöz keratopati yedi olgumuzun hepsinde AMT sonrasında epitelizasyon gerçekleşmiştir ve ağrı, sulanma, batma şikayetlerinde azalma olmuştur.

İkisi alkali yanık sonrasında ve biri konjonktival kitle eksizyonu sonrasında semblefaron gelişen ve AMT yapılan üç olgumuzun takip süresinde göz hareketleri serbest olarak saptanmıştır.

Konjonktival kitle eksizyonu ve AMT uygulanan yedi olgudan dört tanesinde skuamöz hücreli karsinom ve bir tanesinde bazal hücreli karsinom olduğu saptanmıştır. Skuamöz hücreli karsinom olanlar takip edilmiş, bazal hücreli karsinom olan olguya ekzenterasyon yapılmıştır.

AMT uygulanan bakteriyel endoftalmi olgusunda korneal epitelizasyon tamamlanmış, hastanın ağrısı azalmıştır ve görme artışı olmasada enflamasyon kontrol altına alınabilmiştir.

Tedaviye cevap vermeyen bir fungal endoftalmi ve bir topikal anestezi suistimali olan olgulara evisserasyon yapılmıştır.

Son kontrolde, evisserasyon ve eksenterasyon yapılan hastalar dışındaki 84 hastanın 45'inde (%53,5) görme keskinliğinde artış izlendi. Ortalama iyileşme süresi dört ile altı hafta arasında değişmekteydi.

Olguların hiçbirinde AMT ile ilgili enfeksiyöz, inflamatuvar, immünolojik veya toksik/allerjik reaksiyona rastlanmamıştır.

Tartışma

Çeşitli hastalıklar ve travmalar sonrası oküler yüzeyde oluşan patolojilerin cerrahi tedavi seçeneklerinden biri de AMT'dir. AMT günümüzde yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir.

Çalışmamızda en sık AMT endikasyonu korneal ülserdi. Kornea ülserleri iyileşmeyen epitel defektlerine, korneada incelmeye ve perforasyona yol açarak ya da lökoma neden olarak görme kaybı yapabilirler. Patojen mikroorganizmalar korneada direkt invazyonla veya toksin ve enzimler üreterek ya da her iki yolu birlikte kullanarak keratit oluştururlar.^{8,9} Ülserasyon alanında bulunan polimorfonükleer lökositler ve hasarlı epitel hücreleri ile keratositlerden salınan proteazların artmış aktivite, stroma yıkımına katkıda bulunur. Amnion zarının proteaz inhibitörü etkisi tavşan alkali yanık modelinde gösterilmiştir.¹⁰ Çalışmamızda AMT uygulanan 27 olgunun 23'ünde (%85) epitelizasyon gerçekleşmiştir ve takip süresince nüks izlenmemiştir. Dört olguda ikinci ve bir olguda üçüncü kez AMT uygulanması gerekmiştir. Literatürde korneal ülserlerde

Tablo 1. Olguların endikasyonlara göre dağılımı		
Endikasyon	Göz sayısı (n)	%
Korneal ülser	27	31
Keratit	24	27
Topikal anestezi suistimali	10	11
Büllöz keratopati	7	8
Konjonktival kitle	7	8
Sembelfaron	3	3
Kimyasal yanık	3	3
Pterijyum	2	2
Endoftalmi	2	2
Dellen	1	1
Konjonktival laserasyon	1	1
Toplam	87	100

AMT sonrasında epitelizasyon oranı %66-%93 arasında değişmektedir.¹¹⁻¹⁴

İkinci en sık AMT endikasyonumuz olan keratitli 24 olgunun 19'unda (%79) epitelizasyon sağlanmıştır. Beş olguda ikinci ve bir olguda üçüncü kez AMT uygulanması gerekmiştir. Acer ve ark.¹⁵ mikrobik keratitli 14 olgunun %85'in de AMT'den sonra iyileşme ve epitelizasyon gerçekleştiğini bildirmişlerdir. AMT medikal tedaviye cevap vermeyen keratit olgularında kolaylıkla uygulayabileceğimiz etkili bir yöntemdir.

Topikal anestezi suistimali, ciddi kornea hasarına ve görme kaybına yol açabilen bir diğer nedendir. Bu hastalarda da AMT'nin başarılı bir şekilde uygulandığını bildiren çalışmalar mevcuttur.^{16,17} Bizim topikal anestezi suistimali sonrasında AMT uyguladığımız 10 olgunun ikisinde ikinci kez AMT uygulanmış ve tedaviye cevap vermeyen bir olguya evisserasyon yapılmıştır.

Büllöz keratopati yedi olgumuzun hepsinde AMT sonrasında epitelizasyon gerçekleşmiş ve ağrı, sulanma, batma şikayetlerinde azalma olmuştur. Literatürde bu olgularda ağrının giderilmesinde %90-%93 başarı ve görme keskinliği artışında %44 başarı bildirilmiştir.^{18,19}

Çalışmamızda konjonktival kitlesi olan yedi olguya, konjonktival kitle eksizyonu sonrasında AMT uygulanmıştır ve ameliyat sonrasında yüzey bütünlüğü sağlanmıştır. Literatürde AMT, konjonktival kitle eksizyonu sonrasında konjonktiva rekonstrüksiyonunda güvenli ve etkin bir yöntem olarak bildirilmektedir.^{20,21}

Sembelfaron ayrıştırılması sonrası konjonktivada oluşan defektler kendi hallerine bırakıldığında bu bölgede granülasyon dokusu oluşabileceği için bu bölgenin amnion zarı ile kapatılması ile daha başarılı sonuçlar alınabilmektedir.²² Bizim çalışmamızda, ikisi alkali yanık sonrasında ve biri konjonktival kitle eksizyonu sonrasında gelişen semblefaron olgumuz AMT ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Takip süresinde göz hareketleri serbest olarak saptanmıştır.

Alkali ve asit kimyasal maddelerle yaralanmalar, görme kaybına kadar giden ciddi sorunlara sebep olan patolojilerin

başında yer almaktadır. Bu maddeler konjonktivada skatrizasyon, limbal kök hücre yetmezliği ve korneal hasarlanmalara sebep olmaktadır. Hafif ve orta dereceli kimyasal yaralanmalarda AMT tek başına tedavide yeterli olurken, ciddi yanıklarda limbal kök hücre transplantasyonu ve/veya keratoplasti gerekebilmektedir.²³⁻²⁵ Çalışmamızda alkali yanığı olan üç hasta AMT ile başarılı bir şekilde tedavi olmuşlardır. İki hastada gelişen korneal skar nedeniyle görme artışı sağlanamamıştır.

Amnion zarının özellikle enflamasyonu baskılayıcı ve skar önleyici etkileri gibi oküler yüzey iyileşmesine olumlu katkıları pterijyum cerrahisinde kullanılmasına yol açmıştır. Kurna ve ark. yaptıkları çalışmada, pterijyum tedavisinde limbal flep kaydırma, AMT ve primer kapatma sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Nüks oranı, limbal flep kaydırılan grupta %7,1, AMT uygulanan grupta %27,3 ve primer kapatılan grupta %56 olarak saptanmıştır.²⁶ AMT uygulanan grupta nüks oranı, limbal flep kaydırılan gruba göre fazla olsada primer kapatılan gruba göre anlamlı derecede azalmış bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da pterijyum eksizyonu ile birlikte AMT uygulanan iki hastada takip süresince nüks izlenmemiştir.

Çalışmamızda, pterijyum ameliyatı sonrasında dellen gelişen bir olguya ve konjonktival laserasyonu olan bir olguya AMT başarılı bir şekilde uygulanmıştır.

Endoftalminin ileri döneminde korneal erimesi olan iki olguya AMT uygulanmıştır. Bakteriyel endoftalmi olgusunda korneal epitelizasyon tamamlanmış, hastanın ağrısı azalmıştır ve görme artışı olmasada enflamasyon kontrol altına alınabilmiştir. Fungal endoftalmi olgusunda ise epitelizasyon sağlanamamış, kornea erimeye devam etmiştir ve klinik stabilizasyon sağlanamayan bu olguda evisserasyon uygulanmıştır. Yıldız ve ark. da²⁷ endoftalmiye sekonder nekrotizan keratiti olan olgularda AMT ile iyi sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Endoftalmi olgularında gözü kaybetme riski olduğu için hem korneal epitelizasyonu sağlamak hem enflamasyonu baskılamak için medikal tedaviye ek olarak AMT uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, amnion membranı hazırlanması ve saklanabilmesi kolay, taze kullanılabilen ve hazırlanması için yüksek maliyetler gerektirmeyen ucuz bir materyaldir. AMT çok çeşitli oküler yüzey hastalıklarında başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir.

Kaynaklar

1. Saw V P J, Minassian D, Dart J K G. Amniotic membrane transplantation for ocular disease: a review of the first 233 cases from UK user group Br J Ophthalmol. 2007;91:1042-7.
2. Davis JW. Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital Johns Hopkins Med J. 1910;15:307.
3. De Rotth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane. Arch Ophthalmol. 1940;23:522-5.
4. Sorsby A, Symons HM. Amniotic membrane grafts in coudic burns of the eye. Br J Ophthalmol. 1946;30:337-45.
5. Sorsby A, Hythorne J, Reed H. Further experience with amniotic membrane grafts in coudic burns of the eye. Br J Ophthalmol. 1947;31:409-18.
6. Sangwan V, Burman S, Tejjwani S. Amniotic membrane transplantation: A review of current indications in the management of ophthalmic disorders. Indian J Ophthalmol. 2007;55:251-60.

7. Dua HS, Azuara-Blanco A. Amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:748-52.
8. Kim JS, Kim JC, Park WC. Amniotic membrane transplantation in Infectious Corneal Ulcers. *Cornea.* 2001;20:720-6.
9. Mehra KS, Singh R. Lysozyme in corneal ulcer. *Ann Ophthalmol.* 1975;7:1470-2.
10. Sippel KC, Ma JJK, Foster ES. Amniotic membrane surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12:269-81.
11. Chen HJ, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:826-33.
12. Kruse FE, Rohrschneider K, Völcker HE. Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology.* 1999;106:1504-10.
13. Khokhar S, Natung T, Sony P, Sharma N, Agarwal N, Vajpayee RB. Amniotic membrane transplantation in refractory neurotrophic corneal ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Cornea.* 2005;24:654-60.
14. Park JH, Jeoung JW, Wee WR, Lee JH, Kim MK, Lee JL. Clinical efficacy of amniotic membrane transplantation in the treatment of various ocular surface diseases. *Cont Lens Anterior Eye.* 2008;31:73-80.
15. Acer S, Akkaya ZY, Tök ÖY, Burcu A, Örnek F. Kornea ve Konjonktiva Hastalıklarında Amniyotik Membran Transplantasyonu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2012;32:609-17.
16. Burcu A, Dogan E, Yalniz-Akkaya Z, Ornek F. Early amniotic membrane transplantation for toxic keratopathy secondary to topical proparacaine abuse: a report of seven cases. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32:241-7.
17. Altinok AA, Balikoglu M, Sen E, Serdar K. Nonpreserved amniotic membrane transplantation for bilateral toxic keratopathy caused by topical anesthetic abuse: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:262.
18. Pires RT, Tseng SC, Prabhasawat P, et al. Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1291-7.
19. Mejia LF, Santamaria JP, Acosta C. Symptomatic management of postoperative bullous keratopathy with nonpreserved human amniotic membrane. *Cornea.* 2002;21:342-5.
20. 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;86:640-5.
21. Gündüz K, Uçakhan OO, Kanpolat A, Günalp I. Nonpreserved human amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction after excision of extensive ocular surface neoplasia. *Eye (Lond).* 2006;20:351-7.
22. Solomon A, Espana EM, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of the conjunctival fornices. *Ophthalmology.* 2003;110:93-100.
23. Joseph A, Dua HS, King AJ. Failure of amniotic membrane transplantation in the treatment of acute ocular burns. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:1065-9.
24. Arora R, Mehta D, Jain V. Amniotic membrane transplantation in acute chemical burns. *Eye (Lond).* 2005;19:273-8.
25. Meller D, Pires RT, Mack RJ, Figueiredo F, Heiligenhaus A, Park WC, et al. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. *Ophthalmology.* 2000;107:980-9.
26. Kurna SA, Altun A, Aksu B, Kurna R, Sengor T. Comparing treatment options of pterygium: limbal sliding flap transplantation, primary closing, and amniotic membrane grafting. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23:480-7.
27. Yildiz EH, Nurozler AB, Ozkan Aksoy N, et al. Amniotic membrane transplantation: indications and results. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18:685-90.