



Herpetik Keratit ve Bakteriyel Keratitlerde Amniyotik Membran Transplantasyonu

Amniotic Membrane Transplantation in Herpetic Keratitis and Bacterial Keratitis

Elif Eraslan Yusufoglu, Ayşe Burcu*, Züleyha Yalnız Akkaya*, Firdevs Örnek*

S.B. Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Elazığ, Türkiye

*S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Herpetik keratit (HK) ve bakteriyel keratit (BK) sonucu gelişen korneal ülserlerin tedavisinde amniyotik membran transplantasyonunun (AMT) etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2009-Eylül 2011 tarihleri arasında herpetik ve bakteriyel keratite bağlı korneal ülser nedeniyle AMT yapılan 46 göz (25 HK, 21 BK) prospektif olarak incelendi. Hastaların AMT öncesi görme keskinliği ve ülserin nitelikleri (derinliği, yerleşimi), AMT sonrası epitelizasyon zamanı ve sonuç görme keskinliği değerlendirildi.

Sonuçlar: Ortalama yaş HK'li olgularda $51,9 \pm 17,0$, BK'li olgularda $53,3 \pm 22,0$ yıl ve ortalama takip süresi sırasıyla $12,6 \pm 6,1$ (5-33) ve $10,2 \pm 6,8$ (3-27) ay idi. Ülser HK'de daha çok santral (%72,0), BK'de ise parasantral (%52,4) yerleşimliydi ($p=0,030$). Ülser derinliği HK'de 14 (%56,0), BK'de 7 (%33,3) olguda korneanın 1/2'sinden fazla idi ($p=0,290$). Herpetik keratitli olguların 8'inde daha önce geçirilmiş herpetik keratite bağlı korneal skar mevcuttu. Ortalama epitelizasyon zamanı HK'de $22,3 \pm 8,5$ (12-50), BK'de $22,1 \pm 10,9$ (8-45) gün idi ($p=0,488$). Bakteriyel keratitli olguların tamamında AMT ile epitelizasyon sağlanırken HK'li 3 olguda 3 kez AMT'ye rağmen ülser kapanmadı ve ek cerrahiler (konjonktiva örtmesi, tektonik penetran keratoplasti) uygulandı. Her iki grupta da AMT sonrası görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmakla birlikte (HK; $p=0,018$ ve BK; $p<0,001$) bu artışın BK'li olgularda daha belirgin olduğu görüldü.

Tartışma: Herpetik ve bakteriyel korneal ülserlerin tedavisinde AMT etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Herpetik gruptaki sonuç görme keskinliğinin bakteriyel gruptan daha düşük olmasının HK'de ülserin daha çok santral yerleşimli ve derin olmasından, herpetik olguların daha önce geçirdiği ataklara bağlı oluşan skarlardan kaynaklandığı düşünüldü. (*Turk J Ophthalmol 2013; 43: 229-35*)

Anahtar Kelimeler: Amniyotik membran transplantasyonu, herpetik keratit, bakteriyel keratit

Summary

Purpose: To evaluate the effect of amniotic membrane transplantation (AMT) in the treatment of corneal ulcers resulting from herpetic keratitis (HK) and bacterial keratitis (BK).

Material and Method: Forty-six patients (25 HK, 21 BK) treated with AMT for HK or BK-related corneal ulcers between January 2009 and September 2011 were followed prospectively. The visual acuities and ulcer characteristics (depth and localization) prior to AMT and epithelialization time, as well as final visual acuities after AMT, were evaluated.

Results: The mean age was 51.9 ± 17.0 years in HK and 53.3 ± 22.0 years in BK and the mean follow-up time was 12.6 ± 6.1 (5-33) months and 10.2 ± 6.8 (3-27) months, respectively. The ulcers were mostly central in HK (72%) and paracentral in BK (52.4%) ($p=0.03$). Ulcer depth was deeper than 1/2 of the cornea in 14 (56%) HK and in 7 (33.3%) BK ($p=0.290$). Eight HK patients had scars from previous herpetic keratitis episodes. The mean epithelialization time was 22.3 ± 8.5 (12-50) days in HK and 22.1 ± 10.9 (8-45) days in BK ($p=0.488$). While epithelialization was achieved in all the patients with BK, 3 HK patients needed adjunctive surgeries (conjunctival flap, tectonic penetrating keratoplasty) in spite of three AMTs. Although visual acuities improved significantly in both groups, this improvement was more evident in BK cases ($p=0.018$ for HK and $p<0.001$ for BK).

Discussion: Amniotic membrane transplantation is an effective and safe treatment for bacterial and herpetic corneal ulcers. The reason for the lower final visual acuities in the herpetic group was thought to be related to a more central location, deeper involvement and scars due to previous attacks. (*Turk J Ophthalmol 2013; 43: 229-35*)

Key Words: Amniotic membrane transplantation, herpetic keratitis, bacterial keratitis

Giriş

İnfeksiyöz keratitler akut dönemde korneada iyileşmeyen epitel defekti, ülser ve perforasyona, kronik dönemde ise skar oluşturarak kalıcı görme kaybına neden olabilir. Korneal ülserin patogeneğinde mikroorganizma ve immün sistem kaynaklı faktörler yer alır. Tedavide amaç; etkeni ortadan kaldırmak, korneal hasarı ve kalıcı korneal değişiklikleri en aza indirmektir.¹ Bunun için öncelikle etkene yönelik ve destekleyici medikal tedavi uygulanır. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı olgularda ikincil tedavi olarak veya çok derin ülser/perforasyonu olan olgularda ilk tedavi seçeneği olarak amniyotik membran transplantasyonu (AMT) tercih edilir.²⁻⁴ Amniyotik membran transplantasyonu ile öncelikli hedef epitelizasyonu sağlamak ve sonuçta stabil bir oküler yüzey elde etmektir. Geç dönemde ise skar oluşumunu azaltarak daha iyi bir görsel rehabilitasyon sağlamak ve sonrasında penetran keratoplasti gerekebilecek olgularda vaskülarizasyonu azaltarak greft reddi riskini azaltmaktır.

Amniyotik membran transplantasyonu oftalmolojide ilk olarak 1940'da deneysel bir çalışma olan semblefaronu ikincil konjonktiva epitel defektlerinin tedavisinde kullanılmış ve kısmi başarı sağlanmıştır.⁵ Daha sonra amniyotik membranın antianjiyogenik, antiinflamatuvar,⁶ antifibroblastik,⁷ antiviral⁸ ve antibakteriyel^{9,10} özelliklerinin ortaya konmasıyla oftalmolojide yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu kullanım alanlarından biri de infeksiyöz korneal ülserlerin tedavisidir. Bu olgularda asıl tedavi medikal olmakla birlikte, AMT'nin epitelizasyonu hızlandırıp, inflamasyonu azaltarak ülserlerin iyileşmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir.²

Bu çalışmada herpetik keratit (HK) ve bakteriyel keratite (BK) bağlı korneal ülserlerin tedavisinde AMT'nin etkinliği prospektif olarak araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Etik Kurul Onayı alındıktan sonra Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Tüm olgular tedavi öncesi Gönüllü Onam Formu imzaladı. Ocak 2009-Eylül 2011 tarihleri arasında HK ve BK'e bağlı korneal ülser nedeniyle AMT yapılan 46 olgunun 46 gözü prospektif olarak incelendi. Yirmibeş gözde HK, 21 gözde BK mevcuttu.

Başvuru esnasında derin korneal ülser ve perforasyonu olmayan olgularda öncelikle medikal tedavi başlandı. Herpetik keratitli olgularda oral antiviral (asiklovir tablet 5x400 mg/gün), oral kortikosteroid (fluokortolon tb 1 mg/kg/gün), topikal antiviral (asiklovir pomad 5x1/gün), topikal antibiyotik (ofloxacin damla 4x1/gün) ve prezervansız suni göz yaşı başlandı. Oral kortikosteroid 3 günde bir 10 mg azaltılarak kesildi. Oral antiviral ise 2 hafta sonra 2x400 mg'lık idame dozuna düşülerek 4-6 ay süreyle devam edildi. Bakteriyel keratit olgularının ise antibiyotik damla kullanıp kullanmadığına bakılmaksızın öncelikle kornea ve konjonktivasından kültür alındı. Daha sonra geniş spektrumlu topikal antibiyotik (sefazolin %5 saat başı ve gentamisin %1,3 saat başı) ve prezervansız suni göz yaşı başlandı. Antibiyotik duyarlılık testlerine göre gereken

olgularda tedavi yeniden düzenlendi. Bu tedavilerle takibe alınan hastalarda korneal ülserin iyileşmemesi üzerine AMT uygulandı. Amniyotik membran transplantasyonu, medikal tedaviyle korneal ülserin iyileşmediği hastalara uygulandığı gibi derin ülserlerde ülserin iyileşmesini hızlandırmak ve kortikosteroid tedavisine daha güvenle devam edebilmek amacıyla medikal tedaviye yanıt veren olgulara da uygulandı. Postoperatif tüm olgularda topikal kortikosteroid (dexametazon damla 4x1/gün) başlandı ve asiklovir pomad kesildi. İleri derecede korneal incelmeye ve perfore desmatoseli olan olgularda medikal tedaviye yanıt beklenmeksizin 24 saat içerisinde AMT yapıldı.

Amniyotik membran (AM) hazırlamak için öncelikle seronegatif (hepatit B, hepatit C, sifiliz, HIV) gebelerden elektif sezeryanla steril şartlarda plasenta alındı. En içteki amniyon membran tabakası künt disseksiyonlarla koryondan ayrıldı ve steril serum fizyolojik ile yıkanarak temizlendi. Temizlenen AM 50 mg/ml penisilin, 50 mg/ml streptomisin, 100 mg/ml tobramisin ve 2,5 mg/ml amfoterisin B içeren 500 ml steril serum fizyolojik içine konularak +4 °C'de buzdolabında 24 saat bekletildi. Ardından AM steril selüloz kağıtlara epitel tarafı yukarı gelecek şekilde gergin olarak yapıştırıldı. Kağıtlar 3x3 cm boyutlarda kesilip 1:1 oranında Dulbecco modifiye Eagle solüsyonu ve gliserol içeren şişelere konularak -80°C'de saklandı. Cerrahiden hemen önce AM şişeleri oda ısısında çözüldükten sonra kullanıldı.

Cerrahi işlem topikal veya subtenon anestezi altında yapıldı. Amnion membran tüm korneayı ve limbusu örtecek şekilde kesildi ve epitel tarafı üste getirilerek 10-0 naylon ile episkleraya devamlı olarak sütüre edildi. Perfore veya derin korneal ülseri olan olgularda 2 kat AMT yapıldı. Tüm olgularda AMT sonrası terapötik kontakt lens uygulandı.

Postoperatif 1. gün, 1. hafta, 2. hafta, 1. ay ve sonrasında aylık kontroller yapıldı. Gereken olgular daha sık aralıklarla takip edildi. Korneal epitel bütünlüğü AM eridikten veya sütürleri alındıktan sonra floresein ile boyanarak değerlendirildi. Korneal boyanmanın görülmediği zamana kadar geçen süre epitelizasyon zamanı olarak kabul edildi. İlk cerrahi sonrası epitel defekti kapanmayan olgularda birden fazla AMT yapıldı. Tekrarlayan AMT'lere rağmen düzelmeyen olgularda ek cerrahiler (teknik penetran keratoplasti, konjonktiva örtme) uygulandı.

Olguların demografik özellikleri, ülserin nitelikleri (derinliği, yerleşimi), AMT öncesi görme keskinliği, kaç kez AMT yapıldığı, AMT sonrası epitelizasyon zamanı, sonuç görme keskinliği ve yapılan ek cerrahi işlemler kaydedildi. Görme keskinlikleri logMAR'a çevrildikten sonra istatistiksel analizler yapıldı, fakat makale boyunca ondalık sistemine göre ifade edildi. Sayısal olmayan görme keskinlikleri ondalık sisteme çevrilirken el hareketi 0,001, 1 metreden parmak sayma (mps) ile 2 mps arası 0,01, 3 mps ile 4 mps arası 0,03, 5 mps 0,05 olarak kabul edildi. Işık hissi düzeyinde görmesi olanlar ortalama hesabına katılmadı. Amniyon membran transplantasyonu sonrası görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış sağlanması ve stabil bir korneal yüzey elde edilmesi cerrahi başarı olarak kabul edildi. Her iki gruptaki cerrahi başarı oranları ve sonuç görme keskinliğini etkileyen faktörler araştırıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. İki grup arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği -yaş dışındaki sürekli değişkenler normal dağılmadığından- yaşta Student's t testiyle, diğerlerinde ManWhitney U testi ile değerlendirildi. Amniotik membran transplantasyonu öncesi ve sonrası görme keskinlikleri arasındaki fark Wilcoxon işaret testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Ki-Kare testi ile incelendi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 46 olgunun 25'inde HK, 21'inde BK mevcuttu. Demografik özellikler ve ortalama takip süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Herpetik keratitli olguların 8'inde (%32,0) daha önce geçirilmiş herpetik keratit ataklarına bağlı korneal skar saptandı. Bakteriye keratitli olguların tamamının ise ilk keratit atağı olup herhangi bir skar mevcut değildi.

Bakteriyel keratitli dört olguda metisiline dirençli Staphylococcus epidermidis, üç olguda Streptococcus pneumonia, üç olguda Staphylococcus aureus, iki olguda Pseudomonas aeruginosa üredi. Dokuz olguda (%42,8) üreme sağlanamadı, bunlardan 7 olgu dış merkezde antibiyotik tedavisi başlanarak sevk edilmişti. Etyolojide olguların yedisinde göze yabancı cisim kaçma, birinde ağaç dalı çarpma, birinde uzun süreli kontakt lens kullanımı öyküsü mevcuttu. İki olguda trikiyazis, bir olguda nörotrofik kornea, iki olguda da katarakt ameliyatı sonrası sütün yerinde apse saptandı. Altı olguda ise (%28,5) sebep bulunamadı.

Herpetik grupta 14 (%56,0), bakteriyel grupta 7 (%33,3) olguda ülser derinliği korneanın 1/2'sinden fazla idi ve her iki grupta üçer olguda korneal perforasyon mevcuttu. Herpetik grupta derin ülserli olgu sayısı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,290$). Ülserin yerleşimi ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p=0,030$) HK'de daha çok santral (%72,0), BK'de parasantral (%52,4) idi (Tablo 2).

AMT sonrası ortalama epitelizasyon zamanı HK'de $22,3 \pm 8,5$ (12-50), BK'de $22,1 \pm 10,9$ (8-45) gün idi ($p=0,488$). Herpetik grupta iki, bakteriyel grupta ise beş hastada 2. AMT sonrası epitelizasyon tamamlandı. Bakteriye keratitli olguların hepsinde yalnız AMT ile ülser kapandı. Herpetik keratitli üç olguda üç kez AMT yapılmasına rağmen ülser kapanmadı ve perforasyon gelişti. Amniyon membran transplantasyonu öncesi ülser derinliği 1/2'den fazla olan bu olguların ikisinde konjonktiva örtme, birinde tektonik penetran keratoplasti sonrası iyileşme sağlandı. Takiplerde HK'li üç olguda nüks gelişirken, BK'li olguların hiçbirinde nüks izlenmedi. Resim 1 ve resim 2'de bakteriyel keratitli iki olgunun, resim 3 ve resim 4'de herpetik keratitli iki olgunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası görünimleri sunulmuştur.

Amniyon membran transplantasyonu öncesi ortalama görme keskinliği HK grubunda $0,07 \pm 0,13$ (0,001-0,50), BK grubunda $0,08 \pm 0,12$ (0,001-0,50) idi. Görme keskinliğine göre olguların her iki grupta benzer şekilde dağıldığı ($p=0,808$) ve olguların

büyük kısmında görmenin 0,1 ve altında (sırasıyla %80,0 ve %85,7) olduğu görüldü (Tablo 3).

Amniyon membran transplantasyonu sonrası ortalama görme keskinliği HK grubunda $0,12 \pm 0,18$ (0,001-0,60), BK grubunda $0,47 \pm 0,32$ (0,01-1,00) seviyesine ulaştı. Her iki grupta da AMT öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış sağlandı (sırasıyla $p=0,018$ ve $p < 0,001$). Bununla birlikte BK grubunda 0,5 ve üzeri görme keskinliğine ulaşan hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p=0,002$) daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 1. Demografik özellikler

Değişkenler	Herpetik keratit (n=25)	Bakteriyel keratit (n=21)	p değeri
Yaş (yıl) ortalama \pm ss*	51,9 \pm 17,0	53,3 \pm 22,0	0,819
Takip süresi (ay) ortalama \pm ss*(min-max)	12,6 \pm 6,1 (5-33)	10,2 \pm 6,8 (3-27)	0,090
Cinsiyet (kadın/erkek)	8/17	8/13	0,665
Taraf (sağ/sol)	12/13	12/9	0,536

*ss:standart sapma

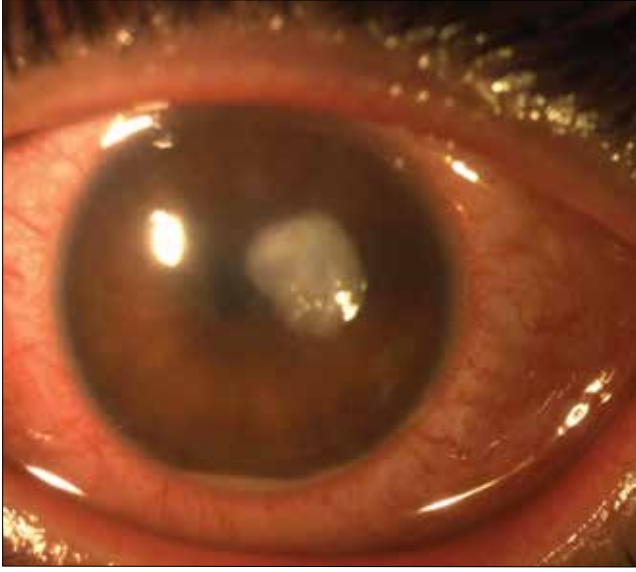
Tablo 2. Ülserin derinliği ve yerleşimi

	Herpetik keratit (n=25) n (%)	Bakteriyel keratit (n=21) n (%)	p-değeri
Ülserin derinliği			
<1/2	8 (%32,0)	11 (%52,4)	0,290
>1/2	14 (%56,0)	7 (%33,3)	
Tam kat(perfore)	3 (%12,0)	3(%14,3)	
Ülserin yerleşimi			
Santral	18 (%72,0)	7 (%33,3)	0,030
Parasantral	5 (%20,0)	11 (%52,4)	
Perifer	2 (%8,0)	3 (%14,3)	

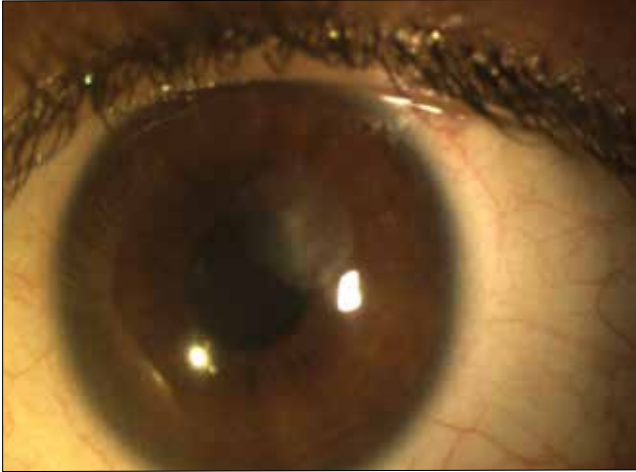
Tablo 3. Amniyotik membran transplantasyonu öncesi ve sonrası görme keskinliği dağılımı

Görme keskinliği	Herpetik keratit (n=25) n (%)	Bakteriyel keratit (n=21) n (%)	p değeri
AMT* öncesi			
$\leq 0,1$	20 (%80,0)	18 (%85,7)	0,808
0,2-0,4	4 (%16,0)	2 (%9,5)	
$\geq 0,5$	1 (%4,0)	1 (%4,8)	
AMT* sonrası			
$\leq 0,1$	18 (%72,0)	6 (%28,6)	0,002
0,2-0,4	5 (%20,0)	4 (%19,0)	
$\geq 0,5$	2 (%8,0)	11 (%52,4)	

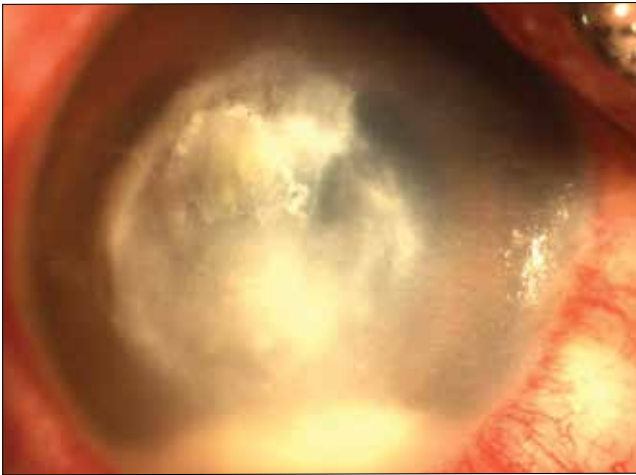
*AMT:Amniyotik membran transplantasyonu



Resim 1a. Bakteriye keratitli olgunun AMT öncesi görünümü



Resim 1b. Aynı olgunun AMT sonrası 5. ay görünümü

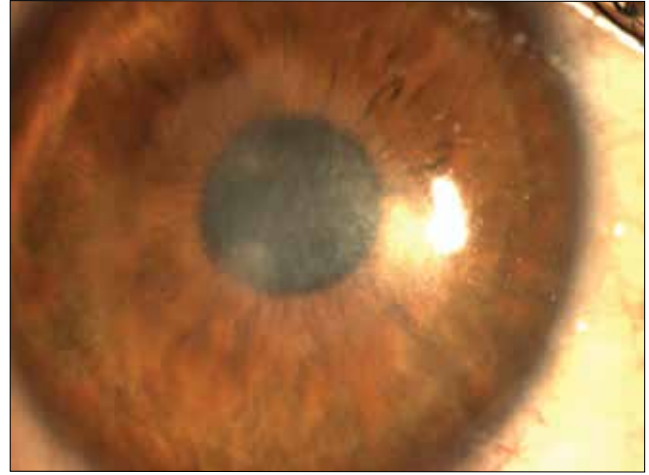


Resim 2a. Bakteriye keratitli olgunun AMT öncesi görünümü

Tartışma

Amniyotik membran plasentanın en iç tabakası olup, tek katlı epitel tabaka, kalın bir bazal membran ve avasküler stromadan oluşur.¹¹ Yangıyı, yeni damar oluşumunu ve fibrozisi azaltıcı, epitelizasyonu hızlandırıcı özellikleri vardır. Amniyotik membran inflamatuvar hücreleri stromal yüzünde toplayıp apoptoza sürükleyerek¹²⁻¹⁵ ve proinflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltarak¹⁶ antiinflamatuvar etki gösterir. İçerdiği proteinaz inhibitörleriyle doku hasarını önler,^{17,18} TGF- β sentezini ve fibroblastik aktiviteyi düşürerek skar oluşumunu azaltır.^{7,19} Yapısındaki bazal membran bileşenleri^{20,21} ve büyüme faktörleri²² sayesinde de epitelizasyonu teşvik eder ve kontakt lens gibi davranıp epitel hücrelerini göz kapaklarının mekanik etkisinden koruyarak²³ yara iyileşmesini hızlandırır. Ayrıca antibiyotikle zenginleştirilmiş AM uzun süre ilaç salınımı etkisiyle antibakteriyel özellik,²⁴ yapısındaki systatin E ile de antiviral özellik⁸ gösterir.

Bu özellikleri sayesinde AMT iyileşmeyen korneal epitel defekti, derin korneal ülser/perforasyon, infeksiyöz keratit,



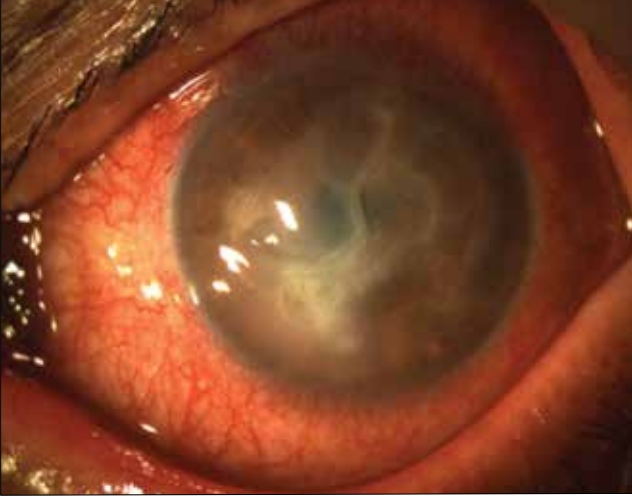
Resim 2b. Aynı olgunun AMT sonrası 10. ay görünümü



Resim 3a. Herpetik keratitli olgunun AMT öncesi görünümü



Resim 3b. Aynı olgunun AMT sonrası 8. ay görünümü



Resim 4a. Herpetik keratitli olgunun AMT öncesi görünümü



Resim 4b. Aynı olgunun AMT sonrası 15. ay görünümü

semptomatik büllöz keratopati, Stevens-Johnson Sendromu, limbal kök hücre yetmezliği, pterijum ve konjonktival tümör cerrahisi sonrası konjonktival defekt tamiri, semblefaron tashihi, konjonktivaşalazis, glokom cerrahisi gibi birçok hastalığının tedavisinde uygulanmaktadır.²⁵⁻³⁵ Biz de bu çalışmada herpetik keratit ve bakteriyel keratit nedeniyle AMT yapılan olguları değerlendirdik.

Stromal herpetik keratit, herpes simpleks antijenlerine karşı artmış topikal immün cevap sonucu gelişir. Başta CD4+ T hücreleri olmak üzere inflamatuvar hücrelerin salgıladığı proinflamatuvar moleküller ve reaktif radikaller korneal hasara¹⁴ ve bazende ilerleyerek perforasyona neden olabilmektedir. Hasarı oluşturan asıl neden immün yanıt olduğu için, tedavinin asıl basamağını antiviral ilaçlardan ziyade immünespresifler (topikal veya sistemik kortikosteroid) oluşturmaktadır.^{36,37} Topikal kortikosteroidler keratitin süresini kısaltır ve stromal inflamasyonu azaltır.³⁷ Ancak topikal kortikosteroidlerin yoğun kullanımı aynı zamanda korneal ülser ve perforasyon riskini arttırarak istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Amniyotik membranın yukarıda anlatılan özellikleri sayesinde topikal steroidlerin antiinflamatuvar etkilerine ilave katkı sağlayacağını ve böylece topikal steroidlerin oluşturacağı yan etkileri azaltarak tedaviyi olumlu etkileyeceğini düşünmekteyiz.

Heilingehaus ve ark. deneysel olarak nekrotizan herpetik keratit oluşturdukları farelerde AMT sonrası korneal inflamasyonun azaldığını ve epitel defektinin hızla kapandığı gözlemişlerdir. Ancak bazılarında AM'nin hızla erimesi ve eridikten sonra hastalığın nüksmesi üzerine gereken olgularda çok katlı ve tekrarlayan AMT'lerin uygulanması gerektiğini öne sürmüşlerdir.¹⁴ Heilingehaus ve ark.¹⁵ başka bir çalışmada derin ülserli nekrotizan herpetik keratitli 7 olgunun hepsinde erken dönem AMT ile iyileşme sağlamış, 5 olguda 2 sıra ve üzeri görme artışı elde etmiş ve takiplerde 3 olguda nüks gözlemişlerdir. Sonuç olarak AM'nin tedavide etkili olduğunu ancak eridikten sonra antiinflamatuvar etkisinin ortadan kalktığını, bu nedenle AMT sonrası antiviral ve antiinflamatuvar ilaçlara yeterli süre devam edilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.¹⁵ Başka bir çalışmada nekrotizan herpetik keratit nedeniyle AMT yapılan ve postoperatif antiviral/antiinflamatuvar tedaviye devam edilen 15 olgunun tamamında ülser kapanmış, 14'ünde 2 sıra ve üzeri görme artışı sağlanmış ve hiçbirinde nüks gözlenmemiştir.³⁸ Bizim çalışmamızda da herpetik olguların 21'inde ülser iyileşirken, 3'ünde 3 kez AMT'ye rağmen perforasyon gelişti. Amniyon membran transplantasyonu sonrası görme keskinliğinde ise AMT öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Tüm olgularda AMT sonrası antiviral ve antiinflamatuvar tedaviye devam edildi. Üç olguda nüks izlendi. Bu olguların biri ilaçlarını düzenli olarak kullandığını, ikisi ise tedaviyi kendi isteğiyle bıraktığını ifade etti. Sonuçta AMT'nin ülser kapanmasına ve görme artışına katkıda bulunduğu, AMT sonrası medikal tedaviye devamın nüksleri azattığı görüldü.

Bakteriyel keratit ise, genellikle çeşitli nedenlerle korneal epitel bütünlüğünün bozulduğu durumlarda görülen ve geniş

spektrumlu antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanımını gerektiren enfeksiyonlardır. Gerek bakterinin direkt invazyonu ve salgıladığı enzimler, gerekse korneal doku tarafından salgılanan sitokin ve enzimler korneal ülser oluşumuna neden olmaktadır. Bunun üzerine topikal antibiyotiklerin toksik etkilerinin de eklenmesi iyileşmeyen epitel defektlerine yol açabilmekte³⁹ ve ülser iyileşikten sonra ortaya çıkan korneal skar ve vaskülarizasyon kalıcı görme azlığı ile sonuçlanmaktadır.⁴⁰ Bu olgularda erken dönemde ülserin iyileşmesini sağlamak, geç dönemde ise skar ve vaskülarizasyon oluşumunu azaltmak amacıyla AMT uygulanmaktadır.

Deneysel olarak bakteriyel keratit oluşturulan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, topikal antibiyotik ile birlikte AMT tedavisinin, sadece antibiyotik veya sadece AMT tedavisine göre korneal opaklaşma ve vaskülarizasyonu daha fazla azalttığı ve yara iyileşmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir.⁴¹ Gicquel ve ark. da şiddetli bakteriyel keratit nedeniyle erken dönemde AMT ile birlikte topikal steroid uyguladıkları olguların tamamında vaskülarizasyon gelişmeksizin epitelizasyonun tamamlandığını ve AMT sonrası ağrıda belirgin azalma olduğunu saptamışlardır.⁴ Kim ve ark.² ise infeksiyöz korneal ülserlerde AMT'nin epitelizasyonu sağlama ve inflamasyonu azaltmada etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da BK'li olguların tamamında AMT ile epitelizasyon sağlandı ve AMT sonrası görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. Takipler boyunca hiçbir olguda nüks izlenmedi.

Herpetik ve bakteriyel keratitlerde AMT'nin diğer bir faydası da topikal kortikosteroidlerin yan etkilerini azaltarak erken dönemde güvenle kullanılmasını sağlamasıdır.^{4,15,38} Erken dönemde başlanan kortikosteroid hem inflamasyonun kontrol alınmasına yardımcı olur, hem de skar oluşumunu azaltır. Biz de bütün olgularımıza AMT sonrası topikal kortikosteroid tedavisi uyguladık. Bakteriyel keratitli olguların hepsinde iyileşme sağlanırken, HK'li 3 olguda tekrarlayan AMT'lere rağmen perforasyon gelişti ve ek cerrahiler uygulandı. Bunun yanında preoperatif perforasyonu olan toplam 6 olguda ise AMT sonrası kortikosteroid tedavisine rağmen iyileşme sağlandı.

İnfeziyöz keratitli olguların çoğunda AMT sonrası görme keskinliği artar. Sonuç görme keskinliği ise keratitin şiddeti, yerleşimi ve iyileşirken oluşturduğu skara bağlı olarak sınırlı olabilir. Ancak görme keskinliği artmasa bile AMT perforasyonu önler ve sonrasında yapılacak diğer cerrahilerin başarı şansını arttırır. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da AMT sonrası görme keskinliğinde anlamlı artış saptandı ancak bu artış BK'li olgularda istatistiksel olarak daha fazlaydı. Bu farkın da HK grubunda ülserin daha çok santral yerleşimli ve daha derin olmasından, bu olguların daha önce geçirdiği ataklara bağlı oluşan skarlardan ve başarı sağlanamayan olgularda yapılan ek cerrahilerden (konjonktiva örtmesi, tektonik PK) kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç

Amniyotik membran transplantasyonu hem herpetik hem de bakteriyel keratitli olgularda iyileşme ve görsel rehabilitasyon sağlayan, olgunun durumuna göre birinci veya ikinci basamak tedavi olarak tercih edilebilecek etkin ve güvenilir bir yöntemdir.

Kaynaklar

- Slansky HH, Dohlman CH, Berman MB. Prevention of corneal ulcers. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1971;75:1208-11.
- Kim JS, Kim JC, Hahn TW, Park WC. Amniotic membrane transplantation in infectious corneal ulcer. *Cornea.* 2001;20:720-6.
- Ma DH-K, Wang SF, Su WY, Tsai RJ. Amniotic membrane graft for the management of scleral melting and corneal perforation in recalcitrant infectious scleral and corneoscleral ulcers. *Cornea.* 2002;21:275-83.
- Gicquel JJ, Bejjani RA, Ellies P, Mercié M, Dighiero P. Amniotic membrane transplantation in severe bacterial keratitis. *Cornea.* 2007;26:27-33.
- De Roth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. *Arch Ophthalmol.* 1940;23:522-5.
- Hao Y, Ma DH, Hwang DG, Kim WS, Zhang F. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea.* 2000;19:348-52.
- 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;179:325-35.
- Ni J, Abrahamson M, Zhang M, et al. Cystatin E is a novel human cysteine proteinase inhibitor with structural resemblance to family 2 cystatins. *J Biol Chem.* 1997;272:10853-8.
- Talmi WP, Sigler L, Inge E, Finkelstein Y, Zohar Y. Antibacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta.* 1991;12:285-8.
- Kjaergaard N, Hein M, Hyttel L, et al. Antibacterial properties of human amnion and chorion in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;94:224-9.
- Sippel KC, Foster CS. Three pearls in amniotic membrane grafting. In: Melki SA and Azar DT, eds. 101 Pearls in Refractive, Cataract and Corneal Surgery, Thorofare, NJ: SLACK, Inc, 2001. p.125-30.
- 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;70:329-37.
- Shimmura S, Shimazaki J, Ohashi Y, Tsubota K. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. *Cornea.* 2001;20:408-13.
- Heiligenhaus A, Meller D, Meller D, Steuhl K-P, Tseng SCG. Improvement of HSV-1 necrotizing keratitis with amniotic membrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1969-74.
- Heiligenhaus A, Li H, Hernandez Galindo EE, Koch JM, Steuhl KP, Meller D. Management of acute ulcerative and necrotizing herpes simplex and zoster keratitis with amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1215-9.
- Solomon A, Rosenblatt M, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC, Tseng SCG. Suppression of interleukin-1 a and interleukin-1 b expressed by human corneal epithelial cells cultured on the amniotic membrane stromal matrix. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:444-9.
- Na BK, Hwang JH, Kim JC, et al. Analysis of human amniotic membrane components as proteinase inhibitors for development of therapeutic agent for recalcitrant keratitis. In: Masaomi T, Toshio H, Ichiro T, et al eds. *Trophoblast research.* New York: University of Rochester Press. 1999. p.453-66.
- Riley SC, Leask R, Denison FC, Wisely K, Calder AA, Howe DC. Secretion of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases by human fetal membrane, decidua and placenta at parturition. *J Endocrinol.* 1999;162:351-9.
- Lee SB, Li DQ, Tan DTH, Meller D, Tseng SCG. Suppression of TGF-β signaling in both normal conjunctival fibroblasts and pterygial body fibroblasts by amniotic membrane. *Curr. Eye Res.* 2000;20:325-34.
- Lwebuga-Mukasa JS, Thulin G, Madri JA, Barrett C, Warshaw JB. An acellular human amniotic membrane model for in-vitro culture of type II pneumocytes, the role of the basement membrane in cell morphology and function. *J Cell Physiol.* 1984;121:215-25.
- Modesti A, Scarpa S, D'Orazi G, Simonelli L, Caramia FG. Localization of type IV and V collagens in the stroma of human amnion. *Prog Clin Biol Res.* 1989;296:459-63.

22. Sippel KC, Ma JJK, Foster CS. Amniotic membrane surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12:269-81.
23. Letko E, Stechschulte SU, Kenyon KR, et al. Amniotic membrane inlay and overlay grafting for corneal epithelial defects and stromal ulcers. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:659-63.
24. Mencucci R, Menchini U, Dei R. Antimicrobial activity of antibiotic-treated amniotic membrane: in vitro study. *Cornea.* 2006;25:428-31.
25. Chen HJ, Pires RTF, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:826-33.
26. Solomon A, Meller D, Prabhasawat P, et al. Amniotic membrane grafts for nontraumatic corneal perforations, descemetocelles, and deep ulcers. *Ophthalmology.* 2002;109:694-703.
27. Yildiz EH, Nurozler AB, Ozkan Aksoy N, Altıparmak UE, Onat M, Karaguzel H. Amniotic membrane transplantation: indications and results. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18:685-90.
28. Pires RTF, Tseng SCG, Prabhasawat P, Puangsritharn V, Maskin SL, Kim JC, et al. Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1291-7.
29. Muqit MM, Ellingham RB, Daniell C. Technique of amniotic membrane transplant dressing in the management of acute Stevens–Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1536.
30. Gomes JA, dos Santos MS, Cunha MC, Mascaro VL, Barros JN, de Sousa LB. Amniotic membrane transplantation for partial and total limbal stem cell deficiency secondary to chemical burn. *Ophthalmology.* 2003;110:466-73.
31. Essex RW, Snibson GR, Daniell M, Tole DM. Amniotic membrane grafting in the surgical management of primary pterygium. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004;32:501-4.
32. Ucakhan OO, Gunduz K, Firat E. [Amniotic Membrane Transplantation in Ocular Surface Reconstruction]. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2001;10:199-205.
33. Katircioglu YA, Budak K, Salvarli S. [Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface re-construction in cases having symblepharon]. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2002;11:57-61.
34. Budenz DL, Barton K, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:580-8.
35. Acer S, Yalnız Akkaya Z, Yalçın Tök Ö, Burcu A, Örnek F. [Amniotic membrane transplantation in corneal and conjunctival diseases]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2012;32:609-17.
36. Power WJ, Hillery MP, Benedict-Smith A, Collum LM. Acyclovir ointment plus betamethasone or placebo in first episode disciform keratitis. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:711-3.
37. Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW. Herpetic eye disease study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology.* 1994;101:1883-6.
38. Shi W, Chen M, Xie L. Amniotic membrane transplantation combined with antiviral and steroid therapy for herpes necrotizing stromal keratitis. *Ophthalmology.* 2007;114:1476-81.
39. Gangopadhyay N, Daniell M, Weih L, Taylor HR. Fluoroquinolone and fortified antibiotics for treating bacterial corneal ulcers. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:378-84.
40. Nordlund ML, Pepose JS. Corneal response to infection. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea, Fundamentals, Diagnosis and Management.* Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 95-114.
41. Barequet IS, Habet-Wilner Z, Keller N, et al. Effect of amniotic membrane transplantation on the healing of bacterial keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:163-7.