

# Oküler Yüzey Bozukluğu Tedavisinde Amniyotik Membran Transplantasyonu

Aylin Ertan (\*), Yonca A. Akova (\*\*), Pınar Aydın (\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Şiddetli oküler yüzey bozukluğu tedavisinde amniyon membran transplantasyonu etkinliğini değerlendirmek.

**Materyal Metod:** Persistan epitel defekti olan 6'sı (%75) erkek, 2'si (%25) kadın 8 hastanın 8 gözüne amniyon membran transplantasyonu uygulandı. Tedavi edilen 2 hastada eksojür keratit, 2 hastada alkali yanık mevcuttu, diğer hastaların tanıları perforan korneal ülser, atopik keratokonjonktivit, oküler sikatrisyel pemfigoid ve büllöz keratopati şeklindeydi. Nitroselüloz asetat kağıdı üzerine konulan amniyon membran, 4x4cm'lik parçalara ayrılarak Dulbecco Eagle dengeli tuz solusyonu ve gliserol içinde -80°C'de donduruldu. Solusyondan alınarak Nitroselüloz kağıttan soyularak kullanıma hazır hale getirilen amniyon membran, 3 (%38) hastaya lokal, 5 (%62) hastaya ise total olarak, persistan epitel defektinin yüzeyini örtecek tek tabaka şeklinde sütüre edildi.

**Sonuçlar:** Amniyotik membran kaplı 7 gözde hızlı epitelizasyon (2-5 hafta) olduğu izlendi. Atopik keratokonjonktiviti olan 1 olguda gecikmiş epitelizasyon (8 hafta) saptandı, bu olguda örtme 3 kez tekrarlandı. Tedavi sonrası bütün hastalarda görme keskinliklerinde artış olduğu belirlendi, ancak 9 aylık olan olguda görme keskinliği ölçülemedi.

**Tartışma:** Oküler yüzey bozukluğu olan olgularda amniyon membran transplantasyonunun yararlı olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Amniyon membran, oküler yüzey bozukluğu, limbal kök hücre

## SUMMARY

### Amniotic Membrane Transplantation for Ocular Surface Reconstruction

**Purpose:** To examine the efficacy of amniotic membrane transplantation in patients with severe ocular surface disorders.

**Methods:** Amniotic membrane transplantation was performed on 8 eyes of 8 patients including 6 male (%75) and 2 female (%25) with ocular surface disorders. 2 of treated patients had exposure keratitis, 2 of them had alkali burn, the other diagnoses included perforated corneal ulcer, atopic keratoconjunctivitis, ocular cicatricial pemphigoid, bullous keratopathy. Amniotic membran which was placed on nitrocellulose acetate paper divided into 4x4 cm pieces and frozen in Eagle's balanced saline solution at -80°C glycerol and Dulbecco modified medium. The amniotic membrane was removed from storage medium and peeled from Nitrocellulose paper and was sutured as a single layer to cover the persistent epithelial defect surface locally to 3 patients (%38) and totally to 5 (%62) patients.

(\*) Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
(\*\*) Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Mecmuaya Geliş Tarihi: 11.01.2002  
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 25.04.2002  
Kabul Tarihi: 05.07.2002

**Results:** Rapid epithelization was seen in 7 eyes transplanted with amniotic membrane. In one case with atopic keratoconjunctivitis, late epithelization (8 weeks) was observed and amnion membrane transplantation was repeated 3 times. After the treatment, visual acuity improved in all patients, however it could not be measured in the 9 month old patient.

**Conclusion:** Amniotic membrane transplantation was observed to be an effective method of treating ocular surface disorders.

**Key Words:** Amniotic membrane, ocular surface disorder, limbal stem cell

## GİRİŞ

Kornea epitel kök hücreleri kornea ve konjonktiva birleşim yeri olan limbusda yer alır (1,2). Limbal kök hücre harabiyeti meydana geldiğinde rekürren veya kalıcı epitel defekti oluşur (2). Histopatolojik olarak limbal kök hücre eksikliği korneada konjonktival epitelyal hücre invazyonu (konjonktivalizasyon), yüzeyel yeniden damarlanma, kornea bazal membran harabiyeti ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olur. Placentanın en iç tabakası olan bazal membran ve avasküler stromadan oluşan amniyotik membranın transplantasyonunun limbal kök hücrelerinin kısmen kayıp olduğu vakalarda korneal iyileşme açısından faydalı olduğu gösterilmiştir (3,4,5).

Limbal kök hücre harabiyeti 2 kategoride değerlendirilebilir (1). Birinci kategori limbal kök hücrelerin tamamen kaybı ile karakterizedir, kimyasal, termal yaralanmalar, Stevens-Johnson sendromu, limbal bölgede çok sayıda cerrahi müdahale olması veya kriyoterapi uygulanması, kontakt lens kullanımı ve şiddetli mikrobik infeksiyonlar nedeni ile meydana gelir. Bu kategorideki hasta grubunun kornea yüzeyinin tekrar kazanılması için limbal otograft veya allograft uygulanması gerekir. İkinci kategoride ise direkt olarak kök hücre harabiyeti yoktur ancak kök hücreleri destekleyen stroma harabiyeti vardır. Bu grupta yer alan hastalıklar; aniridi, multipl endokrin bozukluk, limbitis, periferik ülseratif ve inflamatuvar keratit, nörotropik ve iskemik keratit, pterijyum ve psödoterijyumdur.

Limbal kök hücrenin kısmen veya tamamen kaybı durumunda otolog limbal epitelyal kök hücreleri transplante edilebilir (6,7). Bu girişimin konjonktival transplantasyona göre daha üstün olduğu tavşan modellerinde gösterilmiştir. Tseng ve Kim (8) 1995 yılında amniyon membran transplantasyonunu oküler yüzey bozukluğu tedavisi için uygulamışlar. Yapılan birçok çalışmada da kimyasal ve termal yanıklar, pterijyum, farklı sebeblere bağlı oluşan kalıcı kornea ülserleri, semptomatik büllöz keratopati, tümör, skar veya yapışıklıkların çıkarılması, oküler sikatrisyel pemfigoid, Stevens-Johnson sendromu ve limbal kök hücre harabiyetine neden olan diğer durumlarda amniyon membran transplantasyonu faydalı olduğu görülmüştür (9,10). Amniyon membranının altında

kalan oküler yüzeyde inflamasyonun azaldığı bunun da interlökin 1 $\alpha$  ve 1 $\beta$ 'yi azaltmasına bağlı olduğu tespit edilmiştir (9). Oküler yüzeydeki kronik inflamasyon, limbusda kök hücre harabiyetine, konjonktivada skarlaşma ve skuamöz metaplaziye neden olabilir (6,7,8).

Korneal epitelyal bazal öncül hücrelerin farklılaşma ile epitel hücrelerine dönüşmesi 3-6 ayda gerçekleşmektedir (1). Amniyon membran transplantasyonu sonrası 1 yılda kök hücre fonksiyonunun tekrar kazanıldığı gösterilmiştir (1,5).

Çalışmamızda şiddetli oküler yüzey bozukluğu olan hastalarda amniyon membran transplantasyonunun etkinliğini değerlendirdik.

## MATERYAL & METOD

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1998- 2000 yılları arasında takip edilmekte olan persistan epitel defektli 8 hastanın 8 gözüne amniyon membran transplantasyonu uygulandı. Hastalardan 6'sı (%75) erkek, 2'si (%25) kadın ve yaş ortalaması 42.8 (9ay-78yaş) idi. 3 (%38) hastaya lokal, 5 (%62) hastaya ise total amniyon membran transplantasyonu uygulandı.

Persistan epitel defekti travmatik kapak anomalisi ve akustik nörinom nedeniyle gelişen 2 olguda ekspoşür keratit, 2 olguda alkali yanık ve diğerleri, birer olgu olmak üzere perforan korneal ülser, atopik keratokonjonktivit, oküler sikatrisyel pemfigoid, büllöz keratopati tanıları konmuştu (Tablo 1).

HIV, HBV, HCV ve sifiliz serolojik testleri uygulanan insan plasentasının en iç katı künt diseksiyon ile soyularak 50  $\mu$ g/ml penisilin, 50  $\mu$ g/ml streptomisin, 100  $\mu$ g/ml neomisin ve 2.5  $\mu$ g/ml amfoterisin B içeren steril Earle's dengeli salin solusyonu ile kan pıhtıları temizlendi. 0.45 mikroporluk nitroselüloz asetat kağıdı üzerine tek kat yayarak, 4x4 cm boyutlarında kesildi. Dulbecco modifiye Eagle ortamı ve gliserol (1:1) içinde -80 derecede saklandı.

Ekspoşür keratiti olan 2 olgu ve oküler sikatrisyel pemfigoidi olan 1 olgu olmak üzere toplam 3 olguya lokal amniyon membran transplantasyonu uygulandı. 4x4

**Tablo 1. Hastaların sayılarına göre primer oküler hastalıkları**

Hasta sayısı	Primer Oküler Hastalık
2	ekspojür keratit
2	alkali yanık
1	perforan korneal ülser
1	atopik keratokonjonktivit
1	oküler sikatrisyel pemfigoid
1	büllöz keratopati

cm boyutlarında kesilmiş nitroselüloz asetat kağıdı üzerindeki amniyon membran kenarlarından düzeltilerek sadece persistan epitel defektinin üzerini örtecek şekilde hazırlandı 10/0 naylon sütün kullanılarak tek tek sütünle edildi.

Alkali yanık, perforan korneal ülser, atopik keratokonjonktivit, oküler sikatrisyel pemfigoid ve büllöz keratopatisi olan toplam 5 olguya ise total amniyon membran transplantasyonu uygulandı. Amniyotik membran korneanın tamamını içine alacak şekilde yerleştirildi. 8/0 vikril sütün kullanılarak konjonktivaya dikildi. Total amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların tamamında geçirilmiş penatran keratoplasti ameliyatı mevcuttu.

Amniyon membran, tüm olgularda bazal membran yüzeyi alt tarafta kalacak şekilde yerleştirildi.

Atopik keratokonjonktivitli olguda amniyon membran transplantasyonu birden fazla tekrar edildi. İlk olarak kardeşinden limbal allogreft uygulandıktan sonra total amniyon membran transplantasyonu uygulandı, persistan epitel defekti devam ettiğinden ikinci olarak limbal allogreft ile aynı seansda total amniyon membran transplantasyonu uygulandı. Üçüncü seansda ise sadece amniyon membran transplantasyonu tekrarlandı.

Alkali yanıklı 2 olgudan birine limbal otogreft, diğerine limbal allogreft sonrası total amniyon membran transplantasyonu uygulandı.

## BULGULAR

Hastaların amniyon membran transplantasyonu öncesi ve sonrası görme keskinlikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Olguların amniyon membran transplantasyonu öncesi ve sonrası görme keskinlikleri**

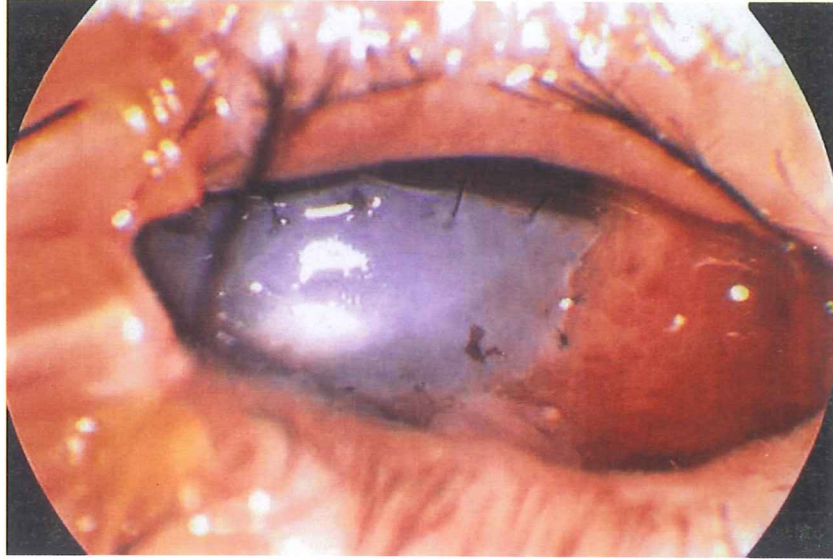
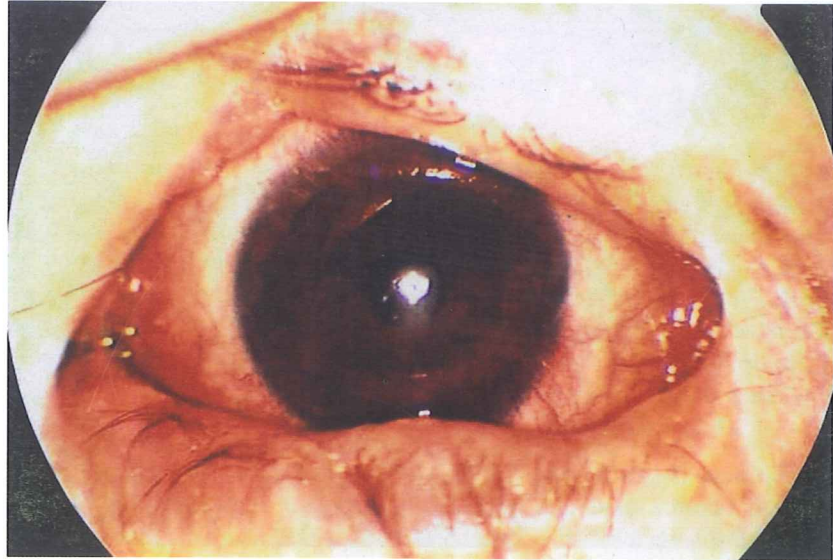
Hastaların Görme Keskinlikleri		
Hasta	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası
1	1 m parmak sayma	0.3
2	1 m parmak sayma	0.05
3	1/2 m parmak sayma	0.05
4	0.05	0.16
5	0.4	1.0
6	el hareketleri	0.16
7	1/2m parmak sayma	1m parmak sayma
8	(9 aylık olduğu için ölçülemedi)	

Persistan epitel defektindeki epitelizasyon amniyotik membran uygulanması sonrası atopik keratokonjonktiviti olan 1 olgu dışında 2-5 haftada tamamlandı. Amniyon membran degradasyon zamanı 3-6 hafta arasında değişiyordu.

Atopik keratokonjonktiviti olan 1 olguda korneada sikatrizasyon, keratinizasyon ve vaskülarize lökom mevcuttu. Ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu ve intraoküler lens implantasyonu ile kombine penatran keratoplasti uygulanan bu olguda persistan epitel defekti nedeniyle 2 kez limbal allogreft transplantasyonu ile birlikte

**Tablo 3. Olgulara uygulanan cerrahi girişim tipleri**

Hasta	Tanı	Uygulanan yöntem
1	Atopik Keratpkonjonktivit	EKKE+İOL imp ile kombine penatran keratoplasti Limbal allogreft (2 defa) Amniyon mem trans (3 defa)
2	Ekspojür keratit	Lokal amniyon mem trans Geçici tarsorafı
3	Perforan kornea ülseri	Geçici siyanoakrilat ile kapama Amniyon membran trans
4	Alkali yanık	Limbal otogreft Amniyon membran trans
5	Oküler sikatrisyel pemfigoid	Lokal amniyon membran trans
6	Büllöz keratopati	Amniyon membran trans
7	Alkali yanık	Keratoplasti ile kombine limbal allogreft Amniyon memb trans
8	Ekspojür keratit	Lokal amniyon membran trans

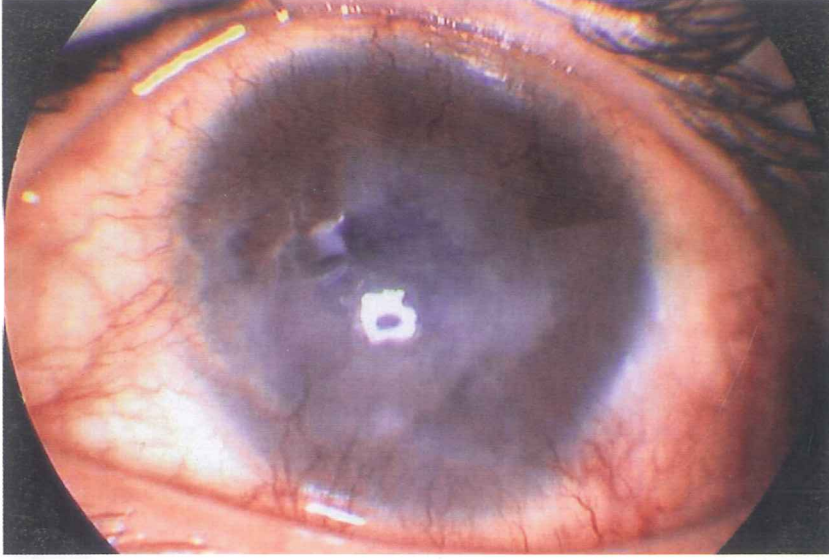
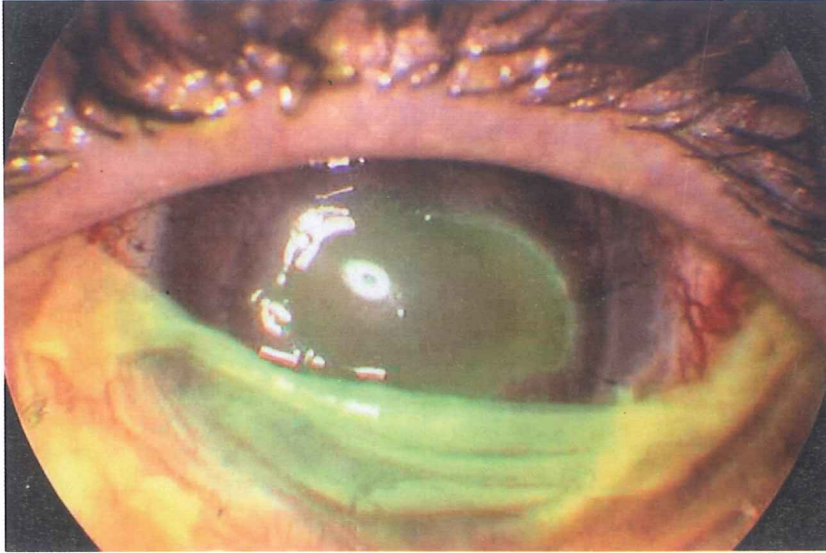
*Resim 1a. Kapak travması sonucu gelişen ekspoşür keratit nedeniyle lokal amniyon membran uygulaması**Resim 1b. Tedavi sonucu epitel defektinin kaybolduğu izleniyor*

amniyon membran transplantasyonu uygulandı. Epitelizasyonun gecikmesi nedeniyle amniyon membran transplantasyonu 3 kez tekrarlandı. Bu olguda 8 haftada epitelizasyon tamamlandı.

Maksillofasiyal travma nedeniyle kapak bozukluğuna bağlı ekspoşür keratiti olan bir olguya lokal amniyon membran transplantasyonu geçici tarsorafı ile birlikte

uygulandı. 4 haftada epitel defektinin kaybolduğu ve görme keskinliğinin 0.4'den 1.0'a çıktığı görüldü.

Keratoplasti sonrası perforan kornea ülseri ile başvuran 9 aylık olguda kornea defekti olan bölge öncelikle geçici olarak siyanoakrilat kapatıldı, arkasından total amniyon membran transplantasyonu uygulandı. Yaklaşık 4 haftada epitelizasyonun tamamlandığı görüldü.

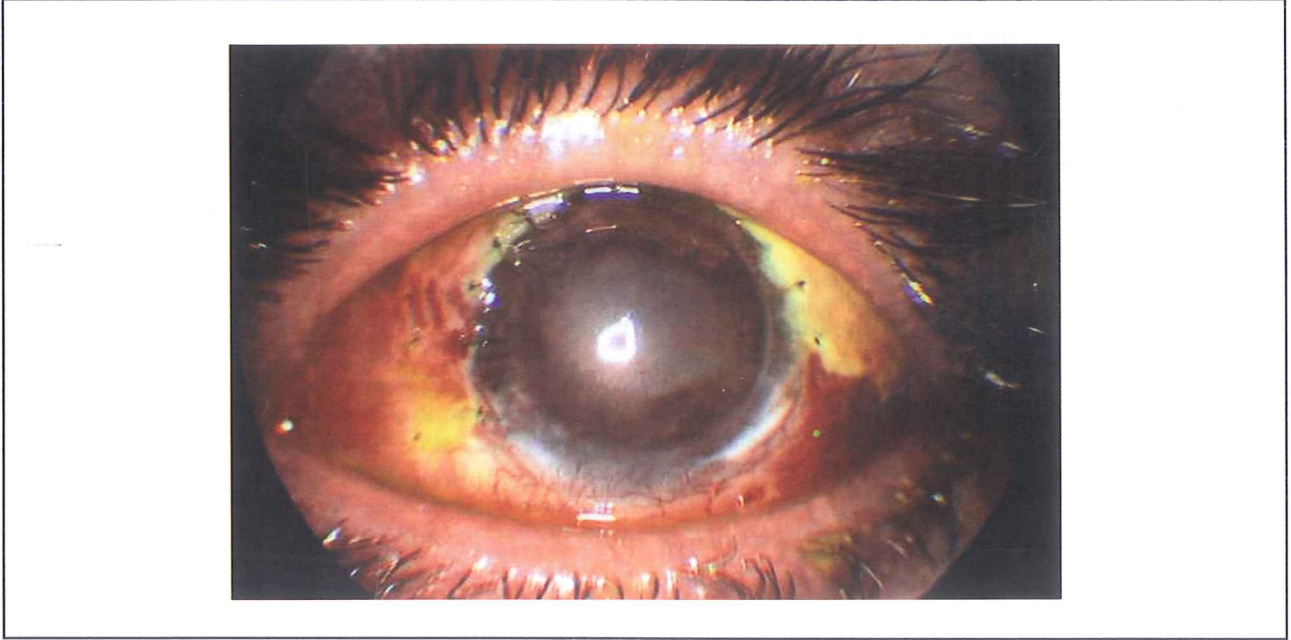
*Resim 2a. Atopik keratokonjonktivitli olgu**Resim 2b. Keratoplasti sonrası total amniyon membran uygulaması ve epitel defekti izleniyor*

Korozif madde yaralanması olan ve atopik keratokonjonktiviti olan toplam 2 olguya kardeşinden ve oğlundan olmak üzere limbal allogreft ile birlikte amniyon membran transplantasyonu uygulandı (Tablo 3).

Ameliyat sonrası limbal allogreft uygulanan 2 olguya immünsüpresif tedavi (Siklosporin 5mg/kg) ve oral steroid tedavisi Ultralan tb 60mg/gün olarak başlandı,

doz giderek azaltıldı. Bir olguda ise limbal otogreft ve total amniyon membran transplantasyonu uygulandı.

Amniyon membran transplantasyonu sonrası bütün hastalara topikal ofloksasin günde 3 defa, topikal prednizolon asetat günde 6 defa ve prezervan madde içermeyen sentetik gözyaşı damla tedavisi değişen miktarlarda uygulandı. Tedaviye epitelizasyon tamamlanıncaya ka-

*Resim 2c. Limbal allogreft ile epitel defektinde küçülme izleniyor*

dar devam edildi. Hastalar inflamasyon ve revaskülarizasyon açısından düzenli aralıklarla takip edildi.

### TARTIŞMA

Limbal kök hücre harabiyeti ile seyreden korneal hastalıklar birçok klinik problemlere neden olur. Hastalar çok şiddetli fotofobiden şikayetçidirler ve görmeleri azalmıştır, tekrar kök hücre popülasyonunu arttırmak zordur. Amniyon membran transplantasyonu, oküler yüzey bozukluğu olan olgularda hızlı epitelizasyon sağladığı için fotofobiyi ve ağrıyı azaltır, hasta subjektif olarak rahatlar.

Epitelizasyon 7 olguda ortalama 4 haftada (iyileşme aralığı: 2-5 hafta) tamamlandı. Atopik keratokonjunktiviti olan 1 olguda ise epitel defektinin uzun süre devam etmesi nedeniyle 3 defa amniyon membran transplantasyonu uygulandı. Epitelizasyonun 8 haftada tamamlandığı görüldü.

Tseng ve ark.(5) yaptığı çalışmada kısmi limbal kök hücre kaybı olan 15 hastanın 17 gözüne amniyon membran transplantasyonu uygulamıştır. Bu çalışmada, totale yakın limbal kök hücre harabiyeti olan gözlerde kornea santralinde sağlam epitel varsa, amniyon membran sayesinde rejenere olduğu ve 15-30 günde epitelizasyonun tamamlandığı görülmüştür. Sonuç olarak kısmi veya total kök hücre kaybı olan olgularda sadece amniyon membran transplantasyonu yeterlidir.

Amniyon membran transplantasyonu konjonktival yüzey iyileşme döneminde fibrozisi azaltır. Bu etki membranın stromal yüzünün içerdiği, TGF-beta'yı inhibe eden matriks komponentlere bağlanmıştır (5). Böylece limbal, korneal, konjonktival ve pterijyum fibroblastları inhibe olmaktadır. Bu yüzden rekürren pterijyum olgularında alternatif yöntemlerden birisidir.

Çalışmamızda amniyon membran transplantasyonunun korozif madde yaralanması nedeni ile totale yakın limbal kök hücre harabiyeti olan olgularda da limbal greft ile beraber uygulanmasının faydalı olduğunu görüldü. Bazal membran sağlıklı olduğu sürece amniyon membran uygulamalarında epitel hücre apoptozisi baskılanır, epitel hücre farklılaşması, migrasyonu ve adhezyonu desteklenir. Böylece oküler yüzey iyileşmesi erken dönemlerde sağlanır (1,5).

Tseng ve ark.(9) yaptığı başka bir çalışmada da amniyon membran stromal matriksinin IL-1alfa ve IL-1beta'yı baskıladığı görülmüştür. Oküler yüzey inflamasyonunu azaltması da bu özelliği ile açıklanabilmektedir.

Amniyon membran transplantasyonu, oküler yüzey bozukluğuna neden olan birçok hastalıkta güvenli olarak kullanılabilen tedavi yöntemlerinden birisidir. Alkali yanık ve atopik keratokonjunktivit gibi limbal kök hücre kaybının fazla olduğu olgularda allogreftin amniyon membran transplantasyonu ile limbal otogreft ve allogreft uygulanması tedavide etkinliği arttırıcıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, Gray T, Meller D: Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency *Arch Ophthalmol* 1998;116:431-41.
2. Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K: Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns. *Ophthalmology* 1997; 104:2068-76.
3. Solomon A, Pires RT, Tseng SC: Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology* 2001;108:449-60.
4. Adds PJ, Hunt C, Hartley S: Bacterial contamination of amniotic membrane. *Br J Ophthalmol* 2001;85:228-30.
5. Anderson DF, Ellies P, Pires RT, Tseng SC: Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol* 2001;85:567-75.
6. Tsubota K, Satake Y, Ohyama M, Toda I, Takano Y, Ono M, Shinozaki N, Shimazaki J: Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996;122:38-52.
7. Tseng SCG, Prabhasawat P, Lee SH: Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* 1997;124:765-774.
8. Kim JC, Tseng SGC: Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 1995;14:472-84.
9. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K: Transplantation of membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol* 1998;82:235-240.
10. Solomon A, Rosenblatt M, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC, Tseng SCG: Suppression of interleukin 1 $\alpha$  and interleukin 1 $\beta$  in human limbal epithelial cells cultured on the amniotic membrane stromal matrix. *Br J Ophthalmol* 2001;85:444-449.