

Medikal Tedavi İle İyileşmeyen Kornea Ülseri Tedavisinde Amniyon Membranı Transplantasyonu Sonuçlarımız

Öznur İşcan Uzunlulu (*), Tülay Alpar Akçetin (*), Kadir Eltutar (*)

ÖZET

Amaç: Medikal tedaviyle iyileşmeyen kornea ülseri tedavisinde amniyon membranı transplantasyonunun etkinliğini değerlendirmek.

Gereç- Yöntem: S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde Mart 2005-Aralık 2008 yılları arasında takip edilen medikal tedavi ile iyileşmeyen kornea ülserli 8'i kadın (% 40), 12'si erkek (% 60) 20 hastanın 20 gözüne amniyon membranı transplantasyonu uygulandı. Oda ısısında çözündürülen ve 3 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 suture edildi. Operasyon sonunda terapötik kontakt lens yerleştirildi. Çalışma kapsamına alınan vakalarda yüzey epitel bütünlüğünün oluşma süresi, görme keskinliği, nüks veya enfeksiyon varlığı değerlendirildi

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 60.75 ± 7.1 (48-72) idi. Toplam 20 hastadan 15'inde (% 75) postoperatif en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde; Snellen eşeline göre ortalama 1 sıra artış saptanırken 5'inde (% 25) görme keskinliğinde değişiklik olmadı. Ortalama iyileşme süresi ise 4 ile 6 hafta arasında değişmekteydi. Hastaların hiçbirinde nüks ve enfeksiyona rastlanmadı.

Sonuç: Dirençli kornea epitel hasarı tedavisinde; oküler yüzeyin sağlanmasında amniyon membranı transplantasyonu alternatif bir tedavi yöntemi olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Amniyon membranı transplantasyonu, kornea ülseri, görme keskinliği.

SUMMARY

Results of Amnion Membrane Transplantation Procedure For the Cornea Ulcers Refractory to Medical Treatment

Purpose: Evaluation of the results of amnion membrane transplantation procedure for the corneal ulcers refractory to medical treatment.

Material-Method: A total of 20 eyes who were performed amnion membrane transplantation in our clinics between March 2005 and December 2008. Resolved in room temperature and three

(*) SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği

Yazışma adresi: Asistan Öznur İşcan Uzunlulu, Ertuğrul Sitesi No:123/1
Dikilitaş Beşiktaş- İst. E-posta: oznuris@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 28.02.2009
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 31.05.2009
Kabul Tarihi: 06.06.2009

times saline washed amnion membran was covered all over the cornea independent of the position and size of the lesion and was sutured on the peripheral cornea circumferentially by 10/0 monofilament sutur. At the end of the operation, therapeutic contact lens was placed. The cases included in the study were evaluated with respect to duration of surface epithelial healing, visual acuity, presence of recurrence and infection.

Results: In our study average age was 60.75 ± 7.1 years (range 48-72). The best corrected visual acuity was increased one line in Snellen chart at fifteen patients (% 75) but in five patients (% 5) there was no difference. The average of healing time was between 4 and 6 weeks. No infection and recurrence was observed.

Conclusion: Ocular surface reconstruction with human amnion membrane is thought to be an alternative treatment modality in corneal ulcers refractory to medical treatment.

Key Words: Amnion membrane transplantation, corneal ulcer, visual acuity.

GİRİŞ

Kornea yüzey epitel kaybı oluşturabilen kronik enfeksiyon, herpetik keratit sekeli, parolitik/nörotrofik sebepler, asit-alkali yanıkları, kornea perforasyonu, büllöz keratopati ve travma, keratoplasti veya katarakt operasyonu, kireç yanığı sonrası persistan epitel defekti gibi durumlarda aşırı inflamasyon gelişebilmektedir. Limbal kök hücre disfonksiyonu veya normal iyileşme cevabının eksikliği de eklenirse tedaviye dirençli steril stroma ülserleri oluşabilir (1-3).

Bu tür lezyonların tedavisinde ilk adım, primer etiyolojinin tedavisi, aşırı inflamasyonu baskılayıcı ve doku iyileşmesini uyarıcı medikal tedavidir. Medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi yöntemler düşünülür. Kullanılan yöntemler arasında tarsorafı, terapötik kontakt lensler, konjonktiva flebi, lameller keratoplasti veya pentran keratoplasti sayılabilir (2-7).

Amniyon membranı transplantasyonu oftalmolojide ilk olarak yirminci yüzyılın ilk yarısında 1940'da DeRoth tarafından kullanılmıştır. DeRoth bu ilk deneysel çalışmada, semblefarona sekonder konjonktiva epitel defektlerinin tedavisinde kısmi başarı saptamıştır (8). Bugüne kadar amniyon membranı transplantasyonu; persistan kornea epitel defektleri, nörotrofik kornea ülserleri, glokom cerrahisinden sonra sızdıran filtran bleb, pterjium cerrahisi, konjonktiva yüzey rekonstrüksiyonu, büllöz keratopati, kimyasal /termal yanıklar, limbal kök hücre nakli ile birlikte veya tek başına oküler yüzey rekonstrüksiyonu ve oküler sikatriyel pemfigoid veya Stevens-Johnson Sendromu tedavisi için kullanılmıştır (9-24).

Son yıllarda amniyon membranının limbal doku için inflame olmayan perilimbal stroma ortamı hazırlayarak kornea yüzey yapılanmasına yardımcı olduğu bildirilmektedir (22).

Limbal kök hücrelerinin sayısı kimyasal yanıklar, termal yanıklar, mikrobiyal enfeksiyonlar, Stevens-Johnson sendromu, limbal bölgeye uygulanan cerrahi ve kriyoterapi, uzun süreli kontakt lens kullanımı sonucu azalmaktadır. Limbal kök hücre sayısı azaldığında kornea yüzeyinde kronik inflamasyon, neovaskülarizasyon, epitel defekti ve konjonktivalizasyon oluşmaktadır (25).

Çalışmamızda; kliniğimizdeki medikal tedaviyle iyileşmeyen kornea ülserli vakalarımıza uyguladığımız saklanmış insan amniyon membranı transplantasyonu sonuçlarımızı değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kornea Birimi'mizde Mart 2005-Aralık 2008 yılları arasında değerlendirilen değişik etiyolojilerdeki nörotrofik kornea ülserli 20 hastanın 20 gözü çalışmaya alındı. Çalışmada mikrobiyolojik olarak steril olup nörotrofik kornea ülseri tanısı almış ve en az 1 ay medikal tedavi uygulanıp cevap alınamamış hastalar yer almaktaydı. Medikal tedaviye; epitele toksik topikal tedavinin kesilerek koruyucu madde içermeyen suni gözyaşı preparatlarının kullanımı ile başlandı. Kornea ülseri nedeniyle perfore olmuş gözler, infektif keratitli olgular, 12 yaş altı çocuklar bu çalışmanın dışında tutuldu.

Hastalardan aydınlatılmış onam formları alındı. Rutin olarak oküler ve medikal hikayeleri alınarak ayrıntılı

olarak göz muayeneleri yapıldı. Kornea ülserlerinin ve epitel defektlerinin büyüklükleri ölçüldü. Ülserin derinliği, varsa vaskülarizasyonlar not edildi. Hastaların göz-yaşı sekresyonları Schirmer testi ile değerlendirildi.

Hastaların hepsinde medikal tedaviye olumlu cevap alınamaması üzerine amniyon membranı transplantasyonuna karar verildi.

Amniyon membranının hazırlanışı için insan plasenta-sı; hepatit B, hepatit C, sifilis ve HIV açısından serone-gatif gebelerden elektif sezaryen sırasında steril şartlar-da alınıyor. Laminar akım altında, 50 mikrogram/ml pe-nisilin; 50 mikrogram/ml streptomisin; 100 mikrog-ram/ml neomisin ve 2.5 mikrogram/ml amfoterisin B içeren fosfat tamponlu steril salin solüsyonu ile kan pıh-tılarından temizleniyor. Amniyon, koryonun geri kalan kısmından künt disseksiyon ile temizlenip ve bir nitrose-lüloz kağıt üzerine, epitel-bazal membran yüzeyi üstte kalacak şekilde düzleştirilerek gergin bir şekilde yayılıyor. Nitroselüloz kağıt ve üzerine yayılan amniyon membranı 3x4 cm boyutlarında kesilip ve transplantas-yon öncesi 1:1 oranında Dulbecco-modifiye Eagle solüs-yonu ve gliserol içeren şişelerde -80° C'de dondurula-rak saklanıyor. Ameliyat öncesi amniyon membranı oda ısısında bekletilerek kendiliğinden yavaş şekilde erimesi sağlanıyor.

Tüm hastalara ameliyathane şartlarında ; %2'lik lido-kain ile subtenon anestezi yapıldı ve perioküler dokula-ra gerekli sterilizasyon uygulandı. Kornea üzerindeki vaskülarize granülasyon dokusu eksize edilerek lezyon kenarlarındaki gevşek epitel ayrılmayan bölgeye gelene kadar soyuldu. Derin kornea ülseri olan olgularımızda ülser kavitesi; oda ısısında çözündürülen ve 3 kez salin solüsyonla yıkanan 2-3 kat amniyon membranı ile bazal membran üstte olacak şekilde dolduruldu. Üzerine örtü tekniği uygulayarak tüm korneayı örtücek şekilde amni-yon membranı periferik korneaya 10/0 naylon ile sütüre edildi. Sütürler kısa kesildi ve döndürülmedi. Ameliyat sonunda, terapötik kontakt lens uygulandı ve postoperatif topikal % 0.3 tobramisin (5x1), % 1'lik prednizolon ve koruyucu madde içermeyen suni gözyaşı (4x1) baş-landı. Biyomikroskopik muayenede amniyon membra-nın eridiği saptandığında kontakt lens çıkarıldı ve sütür-ler alındı.

BULGULAR

Çalışmaya Kornea Birimi'mizde Mart 2005- Aralık 2008 yılları arasında takip edilen medikal tedavi ile iyi-leşmeyen nörotrofik kornea ülserli 8'i kadın (% 40), 12'si erkek (% 60) 20 hastanın 20 gözü dahil edildi. Çalışma kapsamına alınan vakalarda yüzey epitel bütünlü-

ğünün oluşma süresi, görme keskinliği, nüks veya enfek-siyon varlığı değerlendirildi. Ortalama takip süremiz en az 8 hafta en çok 12 ay idi. Hastaların kontakt lensleri 3-4 haftada bir değiştirildi.

Hastaların yaş ortalaması 60.75 ± 7.1 (48-72) idi. Toplam 20 hastadan 15'inde (% 75) postoperatif en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde Snellen eşeline göre or-talama 1 sıra artış saptanırken 5'inde (% 25) görme kes-kinliğinde değişiklik olmadı.

Dirençli nörotrofik kornea ülserli vakalarda amniyon membranı transplantasyonu sonrası ortalama 2-3 haftada epitelizasyon başladı. Ortalama iyileşme süresi ise 4 ile 6 hafta arasında değişmekteydi. Hastaların hiçbirinde nüks veya enfeksiyona rastlanmadı. Hastaların semp-tomlarında belirgin bir azalma gözlemlendi.

Nörotrofik kornea ülseri nedeniyle takip ettiğimiz iki hastanın preoperatif ve postoperatif fotoğrafları aşağı-da gösterilmiştir (Şekil 1,2).

TARTIřMA

Bazal membran komponentleri içeren amniyon membranı ince ve yarı saydam yapıda olup, fetal mem-branın iç tabakasıdır. Amniyon membranı; kollajenden zengin stromal matrisi, bazal membranı ve tek katlı epi-tel tabakasından meydana gelmiştir. Amniyon membra-nın en önemli özellikleri immünojenik olmaması ve anti-tiadziv özelliğe sahip olmasıdır (26).

Oftalmolojide en sık olarak gözde termal ve kimya-sal yanıkların rekonstrüksiyonunda, semblefaronla bir-likte olan nüks pterjiumların tedavisinde kullanılmakta-dır (13, 15, 19, 22). Amniyon membranı transplantas-yonun oküler yüzey rekonstrüksiyonunda kullanımıyla il-gili klinik çalışmalar, rekonstrükte edilmiş kornea ve konjonktiva yüzeylerinin hızlı epitelizasyon gösterdikle-rini, inflamasyon ve skar dokusunun azaldığını bildir-mektedir.

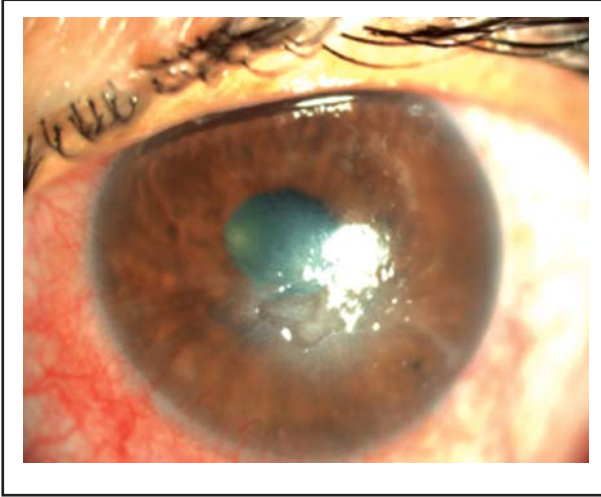
Limbal yetmezliği olan hastalarda penetran keratop-lastinin terapötik etkisi limbal restorasyon yapılmadıkça sınırlıdır. Tek taraflı veya fokal limbal yetmezliği olan-larda limbal otogreft uygun bir tedavi seçeneğidir (27). İki taraflı limbal yetmezliği olanlarda allogreft limbal transplantasyon yapılmalıdır. Limbal transplantasyon-dan önce amniyon membranı transplantasyonu yapılırsa limbus çevresinde inflamasyon azalmakta allogreft re-jeksiyonu azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda fokal lim-bal yetmezliği olanlarda sadece amniyon membranı uy-gulayarak başarılı sonuçlar alınmıştır (28).

Nörotrofik keratit, keratokonjonktivitis sikka gibi oküler yüze hastalıkları, Stevens-Johnson sendromu, oküler skatrisyel pemfigoid gibi kronik inflamatuvar hastalıklar, kısmi veya lokal limbal kök hücre yetersizliği sonucunda iyileşmeyen epitel defektleri gelişebilir. Bu defektlerin tedavileri zordur ve kronik inflamasyon, yara veya ülser oluşumu ile oküler yüzeyde incelmeye sebep olabirler (29).

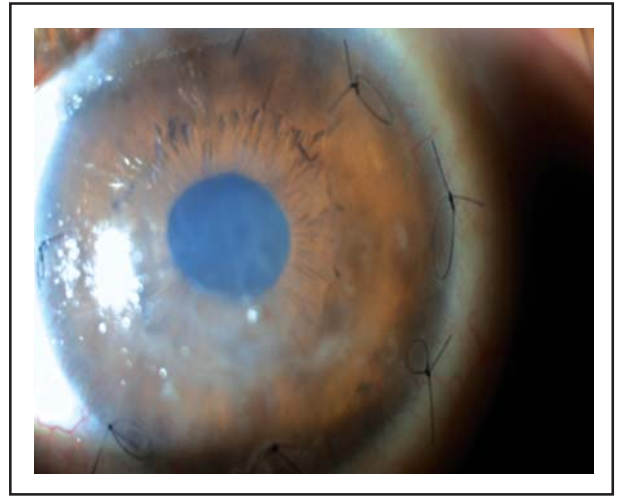
İyileşmeyen epitel defektlerinin konservatif tedavisinde öncelikle, mevcutsa kullanılan toksik ilaçlar kesil-

ir, bunu göz yaşı kullanımı, punktum tıkaçları, bandaj kontakt lens veya tarsorafi takip eder. Bu yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda amniyon membranı transplantasyonu epitelizasyonu artırmakta başarılı bulunmuştur (9). Ayrıca amniyon membranının yenilenen hassas epiteli; göz kapaklarının hareketi ile oluşabilecek sürtünmelere karşı da koruduğu düşünülmektedir (30). Tek veya çok katlı uygulanabilen amniyon membranının çok katlı kullanıldığında epitelizasyonu hızlandırdığı bildirilmiştir (31). Sonuçlar umut verici görünse de nöks ge-

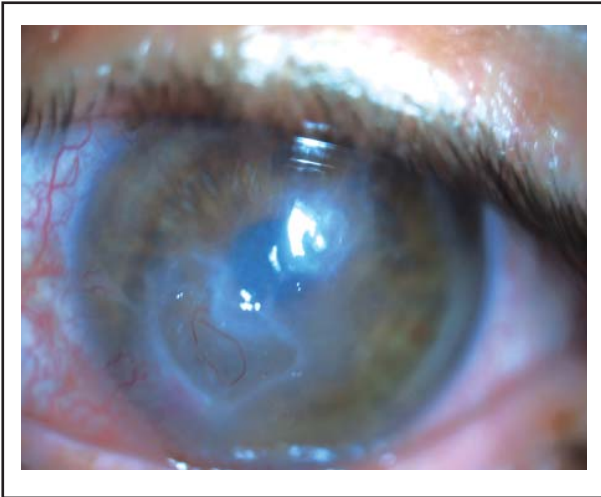
Şekil 1a: Nörotrofik santral kornea ülserinin preoperatif görünümü (a), aynı olgunun amniyon membranı transplantasyonu sonrası 6. haftadaki görünümü (b).



Şekil 1b: Nörotrofik santral kornea ülserinin preoperatif görünümü (a), aynı olgunun amniyon membranı transplantasyonu sonrası 6. haftadaki görünümü (b).



Şekil 2a: Diğer bir olgunun preoperatif görünümü (a), aynı olgunun amniyon membranı transplantasyonu sonrası 3. günündeki görünümü (b).



Şekil 2b: Diğer bir olgunun preoperatif görünümü (a), aynı olgunun amniyon membranı transplantasyonu sonrası 3. günündeki görünümü (b).



lişebilmekte ve membranın tekrar uygulanması gerekebilmektedir (32). Bizim yaptığımız çalışmada ise uyguladığımız hiçbirisinde bir yıllık takip sürecinde nüks görülmedi.

Beden ve ark. yaptığı çalışmada da amniyon membranı transplantasyonunun, Mooren ülseri tedavisinde oldukça faydalı olabileceğini, perforasyon durumunda gözün kaybının önlenmesi amacı ile kullanılmasının yanında, inflamasyonun kontrolünde de etkili olabileceğini göstermişlerdir (32).

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında; bir çoğunda amniyon membranı transplantasyonu sonrası oküler yüzey inflamasyonun azaldığı ve iyileşme süresinin kısaldığı belirtilmiştir. Rekürens olmadan ülser iyileşme oranı % 67 ile % 100 arasında belirtilmiştir. Farklı başarı oranlarının; etiyoloji, ülser derinliği ve uygulanan diğer tedavilerdeki farklılara bağlı olduğu düşünülmektedir (9-11). Biz de yaptığımız çalışmada tedaviye dirençli değişik derinliklerdeki nörotrofik kornea ülserlerinde amniyon membranı transplantasyonu ile inflamasyonun gerilediğini ve epitelizeasyonun sağlandığını gözledik.

Toplam başarı oranları literatürde % 70-90 arasında bildirilmiştir (9). Cerrahi teknikteki farklılıklar, persistan epitel defektinin sebepleri, limbal disfonksiyon ve oküler yüzey hastalıklarının ciddiyeti, amniyon membranının gözde kalış süresi ve çalışmalardaki düşük hasta sayıları bu farkı açıklayabilir.

Bugüne kadarki tecrübelerin büyük bir kısmı amniyon membranının dondurularak saklanması yönünde olmuştur. Taze amniyon membranı kullanımı tarif edilmiş olsa da genellikle planlanan amniyon membranı transplantasyonundan belli bir süre önce ve kişiye özel boyutlarda amniyon membranına ihtiyaç duyacağı için pratik değildir (33). Ayrıca ilk testler sırasında pencere döneminde olan kan yoluyla bulaşan hastalıkların iletilmesine sebep olabilir (34). Buna rağmen akut kimyasal yanıklı hastalarda saklanmamış amniyon membranının kullanıldığı bir çalışmada nakil sonrasında herhangi bir enfeksiyöz, inflamatuvar veya toksik/alerjik reaksiyon görülmediği bildirilmiştir (21). Dondurularak saklamada amniyon membranı epitel ve stromasındaki fibroblastların ve ilgili büyüme faktörlerinin yapılarında bozulma olup olmadığı henüz belirsizdir (29). Kruse ve ark. (35) amniyon membranı hücrelerinin dondurulma sonrasında canlı kalmadığını vital boyamalar ve hücre kültüründe büyüyememesi ile göstermişlerdir.

Amniyon membranı transplantasyonu; iyileşmeyen kornea yüzey patolojilerinde epitelizeasyonu arttırıcı, inf-

lamasyon ve skatrizasyonu azaltıcı etkileri nedeniyle başarılı sonuçlar doğurmaktadır. Yeni kurulacak amniyon membranı bankaları ile bu yöntemin çok daha ilerleyeceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kenyon K. Inflammatory mechanisms in corneal ulceration. *Tr Am Oph Soc.* 1985; 83: 610-663.
2. Portnoy S, Insler M, Kaufman H. Surgical management of corneal ulceration and perforation. *Surv Ophthalmol.* 1989; 34: 47-58.
3. Donzis P, Mondino B. Management of noninfectious corneal ulcers. *Surv Ophthalmol.* 1987; 32: 94-110.
4. Kenyon K, Roberts C. Noninfected corneal ulceration. *Int Ophthalmol Clin.* 1984; 24: 179-197.
5. Donshik P. Therapeutic contact lenses. *Ophthalmol Clin North Am.* 1989; 2: 229-311.
6. Feder R, Krachmer J. Conjunctival resection for the treatment of the rheumatoid corneal ulceration. *Ophthalmology.* 1984; 91: 111-115.
7. Bessant D, Dart J. Lamellar keratoplasty in the management of inflammatory corneal ulceration. *Eye.* 1994; 8: 22-28.
8. De Roth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. *Arch Ophthalmol.* 1940; 23: 522-525.
9. Lee SH, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol.* 1997; 123: 303-312.
10. Chen HJ, Pires RTF, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic ulcers. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84: 826-833.
11. Kruse FE, Rohrschneider K, Volcker HE. Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology.* 1999; 106: 1504-1511.
12. Budenz DL, Barton K, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130: 580-588.
13. Prabhasawat P, Barton K, Burkett G et al. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology.* 1997; 104: 974-985.
14. Ma DHK, See LC, Liao SB, et al. Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmol.* 2000; 4: 973-978.
15. Tseng SCG, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124: 765-774.
16. Pires RTF, Tseng SCG, Prabhasawat P, et al. Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 1291-1297.
17. Mejia LF, Santamaria JP, Acosta C. Symptomatic management of postoperative bullous keratopathy with non-