



**T.C.**  
**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**OKÜLER YÜZEY HASTALIKLARINDA AMNİON ZAR  
TRANSPLANTASYONU SONUÇLARIMIZ**

**Dr. Derya CİNDARİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Meltem YAĞMUR**

**ADANA-2010**



**T.C.**

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**OKÜLER YÜZEY HASTALIKLARINDA AMNİON ZAR  
TRANSPLANTASYONU SONUÇLARIMIZ**

**Dr. Derya CİNDARİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Meltem YAĞMUR**

**ADANA-2010**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan ve bizleri evlatları gibi gören tüm hocalarıma, birlikte yola çıktığım asistan arkadaşlarıma, bu tezi hazırlamamda katkılarından dolayı öncelikle tez hocam sayın Prof. Dr. Meltem YAĞMUR'A, Biyoistatistik AD öğretim üyesi sayın Uzm. Dr. Yaşar Sertdemir'e şükranlarımı sunarım.

Her zaman yanımda olan ve fedakarlık gösteren aileme ve kardeşim Zeynep' e, desteklerini esirgemeyen hemşire ve personellerimize sonsuz teşekkürler...

Derya CİNDARİK

Adana, 2010

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                 | SAYFA NO |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|
| TEŞEKKÜR                                                                        | I        |
| İÇİNDEKİLER                                                                     | II-III   |
| TABLO LİSTESİ                                                                   | IV       |
| ŞEKİL LİSTESİ                                                                   | V        |
| KISALTMA LİSTESİ                                                                | VI       |
| ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER                                                       | VII      |
| ABSTRACT – KEYWORDS                                                             | VIII     |
| 1. GİRİŞ                                                                        | 1        |
| 2. GENEL BİLGİLER                                                               | 2        |
| 2.1. Prekorneal Gözyaşı film Tabakası                                           | 2        |
| 2.2. Kornea                                                                     | 3-6      |
| 2.3. Konjonktiva                                                                | 6        |
| 2.3.1. Konjonktiva Epitelinin İyileşmesi                                        | 7        |
| 2.4. Kornea Yara İyileşmesi                                                     | 7-9      |
| 2.5. Amnion Zarı                                                                | 10       |
| 2.5.1. Tarihçe                                                                  | 10       |
| 2.5.2. Amnion Zarının Histolojik Yapısı                                         | 10       |
| 2.5.3. Amnion Zarının Özellikleri                                               | 11       |
| 2.5.3.1. Amnion Zarının Yapısal Özellikleri                                     | 11       |
| 2.5.3.2. Amnion Zarının Biyokimyasal, İmmunolojik ve İmmunosupresif Özellikleri | 12       |
| 2.5.4. Amnion Zarının Etkileri                                                  | 12       |
| 2.5.4.1. Enflamasyonu Baskılayıcı Etkisi                                        | 12       |
| 2.5.4.2. Anjiogenezi Baskılayıcı Etkisi                                         | 13       |
| 2.5.4.3. Skar Önleyici Etkisi                                                   | 13       |
| 2.5.4.4. Mikrobik Ajanlara Karşı Etkisi                                         | 14       |
| 2.5.4.5. Nörotrofik Etkisi                                                      | 13       |
| 2.5.4.6. Biyolojik Bandaj ve Epitelizasyonu Sağlayıcı Etkisi                    | 14       |
| 2.6. Amnion Zarının Hazırlanması                                                | 14-15    |
| 2.7. Amnion Zarının Kullanım Alanları                                           | 16       |
| 2.7.1. Persistan Epitel Defektlerinde AZT                                       | 16       |
| 2.7.2. Desmatosel Oluşumu ve Kornea Perforasyonunda AZT                         | 16       |
| 2.7.3. Sklera Perforasyonunda AZT                                               | 16       |
| 2.7.4. Limbal Kök Hücre Transplantasyonu ile Birlikte AZT Uygulaması            | 17       |
| 2.7.5. Kimyasal ve Termal Yanıklarda AZT                                        | 18       |
| 2.7.6. Konjonktiva Yüzey Rekonstrüksiyonunda AZT                                | 18       |
| 2.7.7. Glokom Cerrahisinde AZT                                                  | 18       |

|                                                             |       |
|-------------------------------------------------------------|-------|
| 2.7.8. Pterjium Cerrahisinde AZT                            | 18    |
| 2.7.9. AZT'nun Diğer Kullanım Alanları                      | 19    |
| 2.7.10. Limbal Epitel Populasyonunun Ex Vivo Genişletilmesi | 20    |
| 2.8. Amnion Zarının Transplantasyon Teknikleri              | 20    |
| 2.8.1. Greft (İnlay) Tekniği                                | 21    |
| 2.8.2. Örtü (Overlay) Tekniği                               | 21    |
| 2.8.3. Doldurma (Tıkaç) Tekniği                             | 21    |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM                                          | 22    |
| 3.1. İstatiksel Analiz                                      | 23    |
| 3.2. Cerrahi Teknik                                         | 23    |
| 4. BULGULAR                                                 | 24    |
| 4.1. Kornea Ülserlerinde AZT                                | 25-26 |
| 4.2. Korneal İncelmede AZT                                  | 26-28 |
| 4.3. Desmatoselde AZT                                       | 28-29 |
| 4.4. Büllöz Keratopatide AZT                                | 29    |
| 4.5. Semblefaron Ayrılmasında AZT                           | 30    |
| 4.6. Konjonktival Kitle Eksizyonu Sonrası AZT               | 31    |
| 4.7. İmplant Açığa Çıkmasında AZT                           | 31-32 |
| 4.8. Kimyasal Yanıklarda AZT                                | 32    |
| 4.9. Amnion Zarının Diğer Kullanım Alanları                 | 33    |
| 5. TARTIŞMA                                                 | 35-44 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER                                        | 45    |
| KAYNAKLAR                                                   | 44-55 |
| ÖZGEÇMİŞ                                                    | 56    |

## TABLO LİSTESİ

### Tablo No

### Sayfa No

Tablo 1. Olguların etiyolojiye göre dağılımı

25

## ŞEKİL LİSTESİ

| <b><u>Şekil No</u></b>                                                                | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Şekil 1. Amnion zarının histolojik kesiti (HEX400)                                    | 11                     |
| Şekil 2. Amnion zarının Korion tabakasından ayrılması                                 | 15                     |
| Şekil 3. Kornea santralinde incelme (TKL uygulanmış)                                  | 27                     |
| Şekil 4. AZT'dan 2 ay sonra stromal incelme alanında iyileşme                         | 27                     |
| Şekil 5. Kornea parasantralde perforasyon gelişen kornea incelmesi                    | 28                     |
| Şekil 6. AZT sonrası 1. gün amnion zarının görünümü                                   | 28                     |
| Şekil 7. AZT sonrası 1.ay amnion zarının ve doku yapıştırıcısının görünümü            | 28                     |
| Şekil 8. 6x4 mm boyutlarında hiperpigmente görünümde kitle                            | 32                     |
| Şekil 9. Kitle eksizyonu ve AZT sonrası 1. gün görünüm                                | 32                     |
| Şekil 10. Üst nazalde açığa çıkmış ray implant                                        | 33                     |
| Şekil 11. AZT sonrası 1. gün ray implant ve kapatılmış konjonktival defektin görünümü | 33                     |
| Şekil 12. Perikard grefti ile sklera penetrasyon tamiri sonrası görünüm               | 34                     |
| Şekil 13. Perikard greft eksizyonu ve AZT sonrası 1. gün görünüm                      | 34                     |

## KISALTMA LİSTESİ

**AZT** : Amnion zar transplantasyonu

**EGF** : Epidermal büyüme faktörü

**FGF** : Fibroblast büyüme faktörü

**HLA A, B, C** : İnsan lökosit antijeni A, B, C

**IL-1 $\alpha$**  : İnterlökin- 1 alfa

**IL-1 $\beta$**  : İnterlökin- 1 beta

**LKHY** : Limbal kök hücre yetmezliği

**LKH** : Limbal kök hücre

**NGF** : Sinir büyüme faktörü

**PPK** : Parsiyel penetran keratoplasti

**RA** : Romatoid artrit

**TAC** : Transient Amplifying cell

**TGF- $\beta$**  : Transforming büyüme faktörü beta

**TIMP** : Doku metalloproteinaz inhibitörü

**TKL** : Terapötik kontakt lens



## ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER

### Oküler Yüzey Hastalıklarında Amnion Zar Transplantasyonu Sonuçlarımız

**Amaç:** Oküler yüzey hastalıklarında amnion zar transplantasyonunun etkinliğini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2004-Şubat 2009 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve farklı oküler yüzey hastalıkları nedeniyle amnion zar transplantasyonu uygulanan 80 hastanın 80 gözü çalışmaya alındı. Çalışma geriye dönük olarak hasta dosyaları taranarak yapıldı. Hastaların ön segment muayeneleri ve aydınlanıyorsa fundus muayeneleri yapıldı. Fundusu aydınlanmayan hastalara oküler USG yapıldı. Kornea ülseri tanısı konulan hastalardan sitoloji ve kültür örnekleri alındı. Hastalara yapılacak cerrahi işlem ve olabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu alındı. Hastalar ameliyat sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve sonrasında yıllık rutin kontrole çağrıldı. 1.ayda sütürler alındı.

**Bulgular:** Olguların 37'si (%46,3) erkek, 43'ü (%53,8) kadın idi. Ortalama yaş  $51,8 \pm 20,07$  idi (2-87). Olguların etiyojilerine bakıldığında 26'sında kornea ülseri, 17'sinde korneal incelme, 11'inde desmatosel, 8'inde büllöz keratopati, 7'sinde semblefaron, 2'sinde kimyasal yanık, 2'sinde konjonktival kitle, 2'sinde implant açığa çıkması, bir hastada sklera ve bir hastada da kornea penetrasyon tamiri sonrası olmak üzere 2 hastada oküler yüzey rekonstrüksiyonu, 1'inde nörotrofik keratit, 1'inde korneal amiloidoz, 1'inde sızdıran bleb mevcuttu. Olguların 10'nuna (%12,5) tek kat amnion zarı, 70'ine (%87,5) çok katlı ( 2 olguda tıkaçla birlikte) amnion zarı uygulandı. 28 olguya (%35) örtü tekniği, 52 olguya (%65) greft tekniği uygulandı. Çalışmaya alınan 80 hastanın 47'sine(%58.75) PPK planlandı. 8 hastaya(%10) 2. ameliyat olarak amnion zar transplantasyonu ya da amnion zar transplantasyonu ile kombine olarak korneal yama uygulandı. 2 (%2,5) hastaya enükleasyon uygulandı.

**Sonuç:** Amnion zarının kolay hazırlanması ve maliyetinin çok yüksek olmaması gibi avantajları mevcuttur. Amnion zar transplantasyonu oküler yüzey hastalıklarında güvenilir ve etkin bir yöntemdir.

**Anahtar Sözcükler:** Amnion zar transplantasyonu, oküler yüzey hastalıkları, transplantasyon teknikleri

## ABSTRACT- KEYWORDS

### **The Amniotic Membrane Transplantation In Ocular Surface Diseases: Clinical Features and Outcomes**

**Purpose:** To investigate the effectivity of the amniotic membrane transplantation for ocular surface disease.

**Materials and Methods:** The medical records of 80 eyes of 80 patients who were applied amniotic membrane transplantation for various ocular surface problems between January 2004 and February 2009 at Çukurova University Ophthalmology Department, were studied retrospectively. Full ophthalmological examination including ocular ultrasonography for patients with poor fundus illumination was done. Cultures and corneal scrapings were taken from corneal lesions. Follow-up examinations were done at postoperative 1 day, at 1 week and at 1,3,6 months and yearly.

**Results:** 37 of 80 patients (46.3%) were men and 43 (53.8%) were women. The mean age of patients was  $51.8 \pm 20.07$  (2-87) years. The corneal lesions were; ulcers in 26 eyes, corneal thinning in 17 eyes, desmatocel in 11 eyes, chemical burns in 2 eyes, bullous keratopathy in 8 patients, symblepharon in 7 eyes, conjunctival mass in 2 eyes, exposure of implant in 2 eyes, ocular surface problems after penetrating injuries in 2 eyes, neurotrophic keratitis in one eye, corneal amyloidosis in one eye and bleb leak after trabeculectomy in one eye. In 10 eyes single layer transplantation, in 70 eyes multi-storey transplantation were done. The transplantations were performed using cover-technique in 28 eyes (35%) and graft technique in 52 eyes (65%). Penetrating keratoplasty was required in 47 eyes. 2 eyes were enucleated.

**Conclusions:** The amniotic membrane transplantation is a commonly used procedure for multiple ocular surface disorders. It is a cost-effective and recently used technique for severe and treatment-resistant for ocular surface lesions.

**Keywords:** Amniotic membrane transplantation, ocular surface disorders, transplantation techniques



## 1.GİRİŞ

Oküler yüzey kornea, limbus ve konjonktivadan oluşmaktadır. Bu yapıları gözyaşı film tabakası örtmektedir. Oküler yüzeyin stabilitesini bozan herpetik keratit, paralitik/nörotrofik sebepler, kimyasal yanıklar ve büllöz keratopati gibi aşırı inflamasyonun olduğu durumlarda normal iyileşme süreci etkilenebilir. Bu durumlarda öncelikle tıbbi tedavi uygulamaları ile birincil nedenin tedavisi, enflamasyonun baskılanması ve epitel yenilenmesine çalışılmaktadır.

Amnion zarı ile yüzey rekonstrüksiyonu medikal tedavilere yanıt alınamayan durumlarda tercih edilen yöntemlerden biridir.<sup>1</sup> Uygulanan diğer cerrahi tedavi yöntemler arasında tarsorafi<sup>2</sup>, terapötik kontakt lensler<sup>2,3</sup>, konjonktiva örtmesi<sup>4</sup>, yama greftler, lameller keratoplasti<sup>5</sup> ve penetran keratoplasti<sup>5,6,7</sup> yer almaktadır.

Oftalmolojide amnion zarının kullanımı Tseng ve arkadaşları tarafından ilk kez 1995 yılında tavşanlarda korneal yüzey epitelinin tamamen soyulması ve oküler yüzeyin AZT ile yeniden oluşturulmasını içeren çalışmalar ile tanımlanmıştır.<sup>8</sup> Amnion zarı biyolojik bandaj olarak görev görebilir. 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.<sup>9</sup>

Amnion zar transplantasyonu, kısmi veya total limbal kök hücre yetmezliğinde (LKHY) tek başına veya limbal kök hücre transplantasyonu ile birlikte kullanılabilir.<sup>10</sup> Son yıllarda LKHY'nin tedavisi için amnion zarı dış ortamda limbal epitel kök hücrelerinin büyümesi ve çoğalması için taşıyıcı olarak kullanılmaktadır.<sup>11</sup>

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Prekorneal gözyaşı film tabakası

Oküler yüzey üç tabakadan oluşan gözyaşı filmi ile kaplıdır:

1. Meibomian, Zeis (sebase yapıda) ve Moll (ter bezi yapısında) bezlerince salgılanan hidrofobik ön lipid tabaka
2. Yardımcı lakrimal bezler (Krause, Wolfring ve Manz bezleri) ve ana lakrimal bez tarafından salgılanan hidrofilik aköz tabaka.
3. Goblet hücrelerince salgılanan müsin tabaka.

Müsin tabaka konjonktiva ve kornea epitel hücreleri ve konjonktiva goblet hücreleri tarafından üretilir. Kornea ve konjonktiva epitel hücreleri müsin benzeri glikoprotein (MUC1) sentezler ve glikokaliks ile birlikte epitelin apikal yüzeyini örter. Bu transmembran müsin, gözyaşı film tabakasının oküler yüzeye yayılmasında ve oküler yüzeyin ıslanmasında önemli role sahiptir. Aynı zamanda debrislerin ve patojenlerin de oküler yüzeye yapışmasını engeller. Gözyaşı film tabakasındaki müsinöz içeriğin büyük kısmı konjonktivadaki goblet hücreleri tarafından sentezlenir. İnsan konjonktivası MUC4 ve MUC5AC müsinlerini de sentezler. Bu müsinler hava ve oküler yüzey-epitel ara yüzünde gözyaşı film tabakasının oluşumunda önemli rol oynar. Müsin tabakası ve glikokaliks oküler yüzeyi hidrofilik hale getirerek, aköz tabakanın oküler yüzeye düzenli bir şekilde yayılmasını sağlar.<sup>12</sup>

Prekorneal gözyaşı film tabakası normal korneadaki yaşamsal fonksiyonlar için önemlidir. Kornea ve konjonktiva yüzeyinde kayganlığı sağlamasının yanında pürüzsüz bir optik yüzey ve korneanın beslenmesi için oksijen sağlanmasında rol oynar. İmmunoglobulinler, lizozim ve laktoferrin içerir.<sup>13</sup> Lakrimal fonksiyonel ünite lakrimal bezler, oküler yüzey (kornea, konjonktiva ve meibomian bezleri), kapaklar ile duyu ve motor lif bağlantılarını kapsayan bir sistemdir.<sup>14</sup> Lakrimal bez sekresyonunun regülasyonu nöral ve hormonal kontrol altındadır.<sup>15</sup> Oküler yüzey ve nazal mukozanın uyarılması ile oluşan afferent uyarı sinyali duyu sinirleri yolu ile beyine iletilir. Beynin bu bölgesinde, kortikal ve diğer santral sinir sistemi merkezlerinden gelen sinyallerle entegre olurlar. Beynin bu uyarıya karşı oluşan sinyali efferent parasempatik ve sempatik sinirler yoluyla

lakrimal beze iletilir. Bu şekilde lakrimal bez uyarılarak gözyaşı yapımı ve sekresyonu sağlanır.<sup>16,17-19</sup> Bu aşamada meibomian bezleri ve goblet hücrelerinin de uyarıldığı düşünülmektedir.<sup>16</sup> Korneada uyarıya neden olacak stimuluslar mekanik, kimyasal ve termal olabilir. Bu etkilerle uyarılacak kornea duyu sinirlerinin fonksiyonel olarak 4 tipi vardır. Bunlar mekanoreseptör, mekano-nosiseptör, polimodal nosiseptör ve soğuk reseptörlerdir. Özellikle gözyaşı refleksi sekresyonunu uyaran polimodal-nosiseptör sinirlerdir. Mekanoreseptör ve soğuk reseptör sinirler refleksi gözyaşı sekresyonunu uyarda daha az etkilidirler.<sup>20</sup> Gözyaşının içerik ve miktarının uygun olması sağlıklı ve intakt oküler yüzey için gereklidir.<sup>20</sup> Bu işlevin yerine getirilebilmesi için hem nöral uyarı hem de bu uyarıya yanıt oluşturulması gerekir. Nöral yanıt; kornea ve konjonktivanın afferent duyu sinirleri ile başlar, lakrimal bez, lakrimal bez sekretuar hücreleri ve lakrimal bez ekzokrin kanalları uyaran sempatik ve parasempatik efferent sinirlerle sonlanır.<sup>20</sup>

## 2.2. Kornea

Kornea aköz humör, lens ve vitreus ile birlikte gözün kırıcı ortamlarını oluşturur. Kornea, avasküler ve saydam yapıdadır, 43.25 diyoptri kırıcılığa sahiptir. Dış yüzünün vertikal çapı 10-11 mm, horizontal çapı 11-12 mm olan asferik bir şekle sahiptir. Korneanın asferisite değeri -0,26µm'dir. Kornea iç yüzü ise daha yuvarlaktır ve iç yüzde horizontal ve vertikal çaplar hemen hemen eşit, ortalama 11.6 mm'dir. Korneanın santral 1/3'ü sferik yapıda olup optik zon olarak bilinir ve ortalama eğrilik yarıçapı 7.8mm'dir. Korneanın daha periferik kısımları daha düzdür.<sup>13</sup> Doğumdan sonra 3. yılın sonuna kadar büyümeye devam eden korneanın santral kalınlığı, yaşamın ilk haftasında 0.58 mm iken erişkinde 0.52 mm, periferde ise 0.70mm' dir.<sup>13,21</sup>

Kornea histolojik olarak dıştan içe epitel, Bowman tabakası, stroma, Descemet membranı ve endotel olmak üzere 5 tabakadan oluşur.<sup>22,23</sup> Kornea epiteli; en yüzeyde yer alan ve yaklaşık 50µm kalınlığında, keratinize olmayan, non-sekretuar çok katlı yassı epitel yapısındadır.<sup>13</sup> Kornea epitel tabakası bazal hücreler, kanat hücreler ve yüzeyel hücreler olmak üzere üç farklı tipte hücre grubundan oluşur. Bazal epitel hücreleri küboidal yapıda olup, tek sıra halinde dizilirler. Bazal tabaka hücreleri mitotik aktiviteye sahiptirler ve mitozla bölünerek yeni kornea epitel hücrelerini oluştururlar. Mitotik aktiviteye sahip bazal tabaka hücrelerinin kaynağı limbusta yerleşmiş olan kök hücrelerdir.<sup>13,24</sup> Metabolik ve sentetik aktiviteleri fazla olduğundan sitoplazmalarında bol

miktarda organel mevcuttur. Bazal hücreler hem birbirlerine hem de altındaki bazal membrana hemidesmozomlarla bağlıdır.<sup>13</sup> Bu bağlantıların bozulması tekrarlayan epitel erozyonlarına ve iyileşmeyen inatçı epitel defektlerine sebep olur. Bazal hücrelerin üzerine oturan, yassı, iki-üç sıra halinde dizilmiş olan tabakaya kanat hücre tabakası denir. Bu hücreler az miktarda mitokondri içerirler.<sup>22,23</sup> En üstte ise 2-3 sıra halinde dizilmiş, yüzeyel hücreler yer alır. Bunlar çok sayıda apikal mikrovillus ve mikrofilaman içerirler. Bu mikrovillus ve mikrofilamanlar prekorneal gözyaşı filminin müköz tabakası ile sıkı teması sağlarlar. Hücreler arasındaki sıkı bileşkeler gözyaşının hücreler arası geçişini engeller. Kornea epiteli periferde, yüzeyi daha irregüler olan limbal epitel ile devam eder.

Bazal membran tip IV kollajen, laminin, fibronektin, fibrin ve heparin içerir.<sup>13</sup> Elektron mikroskop ile incelendiğinde bazal hücrelere hemidesmozomlarla bağlanmış lamina lucida adı verilen açık renkli bölge ve lamina lucidanın hemen altında yeralan ve tip VII kollajen içeren, Bowman membranı ve lamina lucida ile sıkı bağlantılar yapan lamina densa adı verilen koyu renkli bölgeden oluşmaktadır.<sup>22,24</sup>

Bowman tabakası; epitel bazal membranının hemen altında yer alan, 8-14µm kalınlığında bir tabakadır. Tip I yapıda elastik kollajen fibrillerden oluşmuştur. Önde bazal membran ile bağlantıları vardır, arkada ise stromanın yüzeyel lamellerine karışır. Bowman tabakası travma, ülser veya diğer nedenlerle hasara uğrarsa rejenere olamaz. Bu tür defektler skar dokusu ile iyileşir. Korneayı V. kranial sinir olan N. Trigemini'nin oftalmik dalının *N. Ciliaris Longus* liflerinden gelen, myelinize olmayan, çok sayıda sinir innerve eder. Bowman tabakasında korneal sinir dallarının geçiş noktaları olan pek çok kanal yer alır. Bowman tabakasının kalınlığı hayat boyu değişmez. Epitel ile stroma arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir.<sup>13,26</sup>

Stroma; korneal kalınlığın % 90'ını oluşturur. Primer olarak keratan sülfat ve kondritin sülfat içeren mukopolisakkarit ara madde içerisinde birbirine paralel sıralanmış büyük oranda Tip I, az miktarda Tip III ve Tip V kollajen ve çok az sayıda keratositten ve kollajen yapıda lamellerden meydana gelmiştir. Keratositler, kollajen lifleri ve ara maddeyi sentezlemenin yanı sıra patolojik süreçlerde fagositoz ve tamir olaylarında da rol alırlar. Kollajen lifler paralel ve çok geniş açılarla birbirine bağlı, 250-300 banddan oluşan stromal lamelleri meydana getirirler ve kollajen lifler aynı çapta olup 300µm'dir. Kollajen lifler stromanın ön 1/3'ünde oblik, arka 2/3'ünde ise paralel lameller oluşturur. Korneal stromada tek tük lenfosit dışında iltihabi hücre bulunmaz. Kollajen liflerin düzenli dizilimi,

kan damarı bulunmaması ve keratositler dışında hücre bulunmaması korneanın saydamlığını sağlayan ana faktörlerdir. Yaşla birlikte periferik stromada kolesterol ve fosfolipid birikimi sonucu arkus senilis oluşabilir.<sup>13,24,26-31</sup> İnsan korneasında ekstrasellüler matriks keratan sülfat, proteoglikan, kondritin sülfat ve dermatan sülfat ihtiva eder. Major proteoglikan keratan sülfattır. Heparan sülfat ise bazal membranda lokalizedir. Ekstrasellüler matriks hücrelerin gelişimi, migrasyonu, proliferasyonu, şekillenmesi ve metabolik fonksiyonlarının sağlanmasında ve fiziksel yapı ve iskeletin korunmasında aktif rol oynar.

Descemet membranı; stromanın altında uzanan, kornea endotelinin yaptığı gerçek bir bazal membrandır. Tip IV, tip V ve tip III kollajen içerir. Yüksek oranda glisin, hidroksiglisin ve hidroksiprolin içerir. Descemet membranında bulunan kollajen stromaya oranla kollajenazlara karşı daha dirençlidir ve bozulmaz. Bu nedenle derin korneal ülserlerde perforasyona karşı bir bariyer fonksiyonu görür. Descemet membranı periferde Schwalbe hattını oluşturur. Descemet membranı hasara uğradığı zaman kısmen rejenere olabilir.<sup>32,28-31</sup>

Endotel; korneanın en iç tabakasını oluşturan, humör aközle temasta olan tek katlı hücre tabakasıdır. 4-6 mikrometre kalınlıkta, uniform kaldırım taşı mozaikinde, hegzagonal hücrelerden oluşur. Endotel hücreleri bariyer ve pompa fonksiyonları sayesinde korneanın hidrasyonunu kontrol eden en önemli tabakadır. Fonksiyonlarını yitirmeleri durumunda stromal ödem, kalınlık artışı ve opasifikasyonlar gelişmektedir. İnsan kornea endoteli proliferer olmaz. Doğumda endotel sayısı 3500-4000 hücre/mm<sup>2</sup> iken yaşla birlikte endotel sayısı giderek azalır ve erişkinde 2500 hücre/mm<sup>2</sup>. En fazla endotel hücre kaybı yaşamın ilk iki yılında olmaktadır. Endotel kaybı olduğunda bu alan komşu endotel hücrelerince büyüme ve şekil değişikliği olan polimegatizm ile kapatılır.<sup>13,28,29, 33,34</sup>

Limbus; kornea ile konjonktiva arasındaki geçiş zonudur. Limbus konjonktiva, Tenon kapsülü, sklera, korneoskleral stroma ve aköz humörün dışa akım yollarını kapsayan 1-2 mm'lik küçük ama önemli bir bölgedir. Periferik korneanın beslenmesinde rol oynar.<sup>23</sup> Geçiş zonu olan limbusta morfolojik olarak epitel ve stroma olmak üzere iki kısım mevcuttur. Limbus epiteli, 10 -12 katlı olup melanosit, Langerhans hücreleri ve damar ağını içermesi ile kornea epitelinden, goblet hücresi bulunmaması ile de konjonktiva epitelinden farklı özelliklere sahiptir. Limbal stroma, üzerindeki epitelle



birlikte radyal yükseltirler biçiminde düzenlenmiştir, bu yapıya Vogt'un limbal palisadları adı verilir. Bu yapılar, özellikle alt ve üst limbusta daha belirgindir. Son yapılan çalışmalar kornea epitelinin iyileşmesinde anahtar rol oynadığı düşünülen kök hücrelerin bu yapılarda bulunabileceğini göstermiştir.<sup>35</sup> Limbusta mitoz bölünme sonucunda oluşan hücrelerden biri yeni kök hücreyi oluştururken diğerinde farklılaşma başlar ve *transient amplifying cell* (TAC) adını alır. Bu hücreler migrasyon ve proliferasyon sonucu epitelyal yara iyileşmesini sağlarlar.<sup>35</sup>

Korneanın duyuşal innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik dalından gelir. Limbusta miyelinli iken korneada miyelinlerini kaybeden sinir lifleri özellikle ön stromada Bowman tabakası altında yoğunlaşırlar ve epitele dallar gönderirler. Bu sinir liflerinin aksonları uzun silier sinir aracılığıyla silier gangliona ardından semilunar gangliona ulaşırlar. Descemet membranı ve endotelin ise innervasyonu yoktur.<sup>36</sup>

### 2.3. Konjonktiva

Konjonktiva alt ve üst kapak serbest kenarlarından başlayıp kapakların iç yüzeyini ve bulbus oküliyi örtüp limbusta sonlanan müköz bir zardır. Kapakların iç yüzünü kaplayan kısmına palpebral, göz küresinin üzerini örten kısmına ise bulber konjonktiva denir. Palpebral konjonktiva göz kapaklarından bulbus üzerine geçerken alt ve üstte forniks adı verilen iki girinti yapar. Tars üzerindeki konjonktiva alttaki dokulara sıkıca yapışık ve oynamaz. Bunun dışındaki kısımlar ise serbest hareket edebilir.<sup>22</sup> Konjonktiva, epitel ve stroma olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Konjonktiva epiteli altta tek sıralı bir silindirik bazal hücre dizisi üzerinde yer almış çok katlı epitel yapısındadır. Lateral plazma membranları bitişiktir, ancak geniş boşluklar mevcuttur. Yüzeyel hücreler tamamen düzleşmiştir ve kornea epitelindeki gibi mikrovillus ve mikropilikalara sahiptirler. Kornea epitelinden daha az desmozom içerir.<sup>23</sup> Epitel tabakası içinde çok sayıda müköz salgı yapabilen goblet hücreleri yer alır ve bunlar en yoğun olarak bulber konjonktivanın alt nazal bölgesinde bulunurlar. Goblet hücreleri bazal epitel hücrelerinin total sayısının yaklaşık %7'sini oluştururlar. Bu hücreler histolojik olarak *periodik asit schift* (PAS) ile boyanarak kolayca belirlenebilirler.<sup>23</sup> Epitel altında gevşek kollajen ve elastik fibrillerden zengin bir stroma bulunur. Burada bol miktarda kan damarları, lenfatikler, sinirler ve yardımcı gözyaşı bezleri vardır.<sup>23</sup>

### 2.3.1. Konjonktiva Epitelinin İyileşmesi

Konjonktivada yara iyileşmesi sürecinde, epitel hücrelerinin ilerlemesini mitoz takip eder. İyileşme rejenere olan epitelde goblet hücrelerinin kaybı ve daha sonra iyileşme tamamlanınca goblet hücrelerinin yeniden görünmesi ile karakterizedir.<sup>23</sup>

### 2.4. Kornea Yara İyileşmesi

Normalde kornea epitel bazal hücre tabakası mitoz bölünme ile 7-10 günde bir düzenli olarak yenilenir. Yüzeydeki epitel hücreleri prekorneal gözyaşı filmine dökülür. Bazal tabakadaki hücreler ise sürekli olarak çoğalarak bu hücrelerin yerini alırlar. Kornea yara iyileşmesi çevredeki sağlıklı epitel hücrelerinin defektli alanı kapatmak üzere bu alana göçü, defekti kapatmaya yönelik rejenerasyonu ve stromal yara iyileşmesi olmak üzere üç aşamada meydana gelir.<sup>37,38</sup>

Kornea epitel yaralanması küçük ise yaralanmayı takiben hücre göçü ile en kısa zamanda hasar kapatılmaya çalışılır. Epitel göçü dakikalar içinde başlar, daha geniş hasarlarda 4-5 saate varan gecikmeler olabilir. Bu gecikme süreci hızlı hücre bölünmesi öncesinde anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal hazırlık için gereklidir. Özellikle bazal tabakada hücreler filopodia, lamellopodia ve tırtıklı kenarlar gibi uzantılarla hareket kazanarak bazal lamina üzerinden defektif alana göç ederler. Bazal hücrelerdeki sıkı hemidesmozom bağları kaybolur. Defekt tamamen kapanıncaya kadar hareket sürer. Erken mitotik olmayan yara kapanma fazı oldukça hızlıdır. Migrasyon, intrastoplazmik aktin -myozin kompleksinin kontraksiyonu ile gerçekleşir. Hücre zarının sitoplazmik tarafında fokal yapışma plaklarında bulunan vinkülin proteini aracılığı ile aktin lifleri hücre zarı proteinine bağlanır. Talin proteini ise bir yapışma proteini olan integrin ile bağlanır. Bu yapışma protein kompleksleri (vinkülin-talin-integrin) göçeden hücrelerin ilerleyen kenarında yoğundur ve hemidesmozom yokluğunda bazal membrana yapışmayı sağlarlar. Yaralanma durumlarında Vinkülin-talin-integrin kompleksi ile üretimi artan hücreler arası mesafede bulunan fibronektinin hücre göçünde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>39</sup> Epitel hücreleri laminin, fibronektin gibi hücreler arası mesafede bulunan maddelere tutunarak daha hızlı bir şekilde hareket etmektedir. Klinik olarak epitel göçü pekçok korneal lezyonu kapatmak için yeterli olmaktadır.<sup>37,38</sup> Yara iyileşmesi modellerinde birinci evreyi hızlandıran tek madde olan A vitamininin (Tretionin) yara iyileşmesini %18-30 oranında hızlandırdığı gösterilmiştir. A vitamini all trans retinoik

asit şeklinde hücreye girerek nükleusa geçer ve burada genetik etki ile laminin ve büyüme hormonu sentezini uyarır. Böylece hem hücreler arası mesafedeki maddeleri hem de genel metabolizmayı artırarak etki etmektedir.<sup>37,40</sup> Klinikte bu evredeki en önemli problem inatçı epitel defektleridir. Lezyon bölgesinde toplanan çok sayıdaki inflamatuvar hücre hem fiziksel etki ile hemde kollajenaz, plazmin v.b. proteazlar salgılayarak iyileşmeyi olumsuz etkilemektedir. İkinci evrede; epitel mitoz bölünmeyle normal kalınlığına ulaşmaktadır. Mitotik aktiviteye sahip bazal tabaka hücrelerinin kaynağı ise limbusta yerleşmiş olan limbal kök hücrelerdir.<sup>38,41,42</sup> Kök hücreler limbusta kan damarı, lenfatik ve sinirlerin bulunduğu Vogt palisadları adı verilen radial uzantılarda yerleşmiştir.<sup>43</sup> Kök hücreler yüksek çoğalma kapasitesine sahip, dokuda bulunan en az gelişmiş hücre grubudur. Korneal kök hücreler gerektiğinde asimetrik bir bölünme ile yeni bir kök hücre ve geçici amplifiye hücre (*Transient Amplifying cell, TAC*) oluştururlar. Geçici amplifiye hücreler kök hücrelere göre daha sınırlı çoğalma kapasitesine sahiptir ve birkaç bölünmeden sonra mitotik özelliklerini kaybederek postmitotik hücre adını alırlar ve daha da farklılaşarak bulundukları dokunun fonksiyonel özelliklerini yansıtan terminal amplifiye hücrelere dönüşürler.<sup>43</sup> Kök hücrelerin terminal amplifiye hücrelere dönüşmesinde epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve transforming büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) gibi büyüme faktörleri etkilidir. Retinoik asit ve ekstrasellüler kalsiyumun da bu dönüşümde rolü bulunmaktadır. Büyüme faktörleri hücre çoğalmasını stimüle ederken keratositleri de aktive ederler ve kollajen sentezini hızlandırırlar. Böylece yara yerini yüzey gerilimi kuvvetini artırarak da desteklerler.<sup>44</sup> Limbustaki öncü epitel hücreleri reepitelizasyon sürecinde merkeze doğru ilerlerken sarmal şeklinde geometrik şekiller yaratmaktadırlar. Epitel defekti limbusta doğru Vogt palisadlarını içine alacak şekilde uzanıyorsa persistan epitel defekti ve konjonktivalizasyon insidansı artar. Konjonktiva epitelinin kornea epiteline dönüşümü anatomik ve biyokimyasal değişiklikler gerektirir. Konjonktiva epiteli desmozom ve hemidesmozomlarla birbirine sıkıca tutunmuş, goblet hücresi içermeyen 5-6 katlı yapıya dönüşmek zorundadır. Epitel değişiminin bu şekline "konjonktiva epitelinin kornea epiteline transdifferansiyasyonu" denilmektedir.<sup>45,46</sup> Ancak transdiferansiye epitel kornea epitelinden farklıdır ve travmaya dayanıksızdır. Kolayca vaskülarizasyon gösterir ve konjonktiva benzeri görünüm alır. Özellikle kimyasal yaralanmalarda, kornea neovaskülarizasyonu, kronik enflamasyon, kalıcı ve tekrarlayıcı epitel erozyonu ile birlikte olan kornea hasarında konjonktiva epitelinin

kornea üzerinde ilerlemesi yani “konjonktivalizasyon” görülebilir. Epitel iyileşmesinde sinir lifi rejenerasyonu da gerçekleşir. Santral epitel defekti sırasında, periferik limbal hücreler santrale doğru göç ederek, korneal epitelin devamlılığını sağlarlar. Bu X, Y, Z hipotezi olarak adlandırılır. X; bazal epitel hücrelerin çoğalması, Y; limbal hücrelerin çoğalması ve santrale göçü, Z ; ölüm ve dökülme ile epitel hücre kaybını yansıtmak üzere  $X+Y=Z$  şeklinde ifade edilir.<sup>25</sup> Bu üç fenomen muhtemelen aralarında bir geribildirim sistemi ile hücre yoğunluğu, hücre dağılımı ve hücre tabakasının kalınlığını bir denge içinde ayarlamaktadır.

Üçüncü evrede; hücreler arası mesafedeki elemanlar (laminin, fibronektin, kollajenler, hemidesmozomlar, bağlayıcı fibriller, bazal membran v.b.) sentezlenir ve epitel ile stroma arasındaki adezyon sağlanır. Eğer, bu adezyon sağlanamaz ise klinikte tekrarlayan epitel erozyonları şeklinde karşımıza çıkar.<sup>37,40,47</sup> Bu evrede hemidesmozomlar ve bağlayıcı fibriller aracılığıyla epitel ile bazal membran arası bağlantı yeniden oluşturulur. Fibronektin hücreler arası adezyonu kuvvetlendirerek bazal membranın hasar gördüğü olgularda hücre dökülmesini önler. Epidermal büyüme faktörünün fibronektin sentezini stimüle ettiği düşünülmektedir.<sup>37,40,47</sup>

Defekt büyükse limbustan ilerleyen hücrelerle 1-4 gün, konjonktivadan ilerleyen hücrelerle 1-2 hafta içinde epitel iyileşmesi gerçekleşir. Ancak epitel bazal membranı hasara uğramış ise yeni bazal membran ve hemidesmozomal bağlantıların oluşumu için 6-8 hafta gerekebilir.<sup>25,48,49</sup> Stromanın da hasar gördüğü yaralanmalarda stromanın ana hücreleri olan keratositler yara bölgesine göç ederek fibroblastlara dönüşürler. Fibroblastlar çoğalarak kollajen sentezlerler ve böylece skar dokusu ortaya çıkar. Fibroblast büyüme faktörü fibroblastların göçünü ve mitozunu arttırmaktadır.<sup>37,40,47</sup> Fibroblastlar kollajen, glikozaminoglikan ve diğer matriks proteinlerini de üretmektedirler. Ekstrasellüler matriks, yara kontraksiyonundan sorumludur ve tip III kollajen içermektedir. Normal stroma tip I kollajenden oluşurken korneal skar dokusu ise büyük oranda tip III kollajen içermektedir.

## **2.5. Amnion Zarı**

### **2.5.1. Tarihçe**

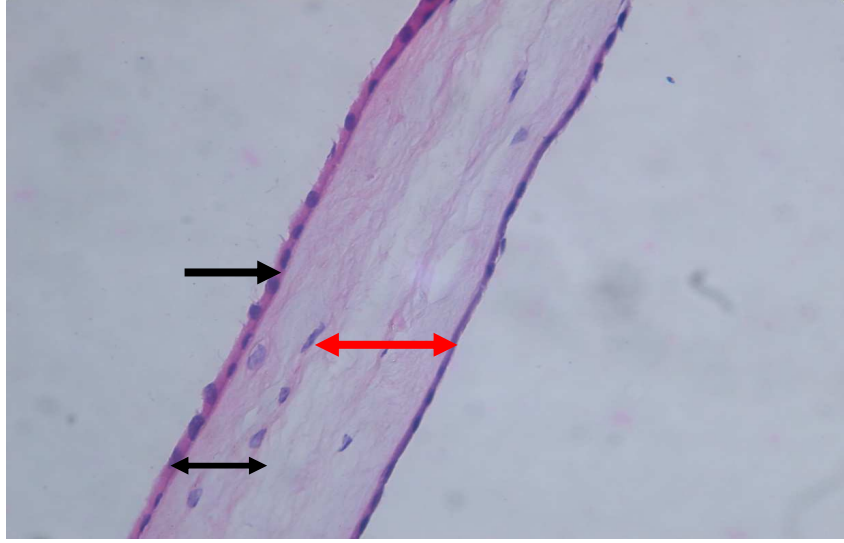
Amniotik membran transplantasyonu ilk kez 1910 yılında Davis tarafından deri grefti olarak kullanılmıştır.<sup>50</sup> Oftalmolojide ilk kez kullanımı ise 1940 yılında De Rotth tarafından gerçekleştirilmiş; taze şekilde ve koriyon tabakası ile birlikte konjonktival yüzey rekonstrüksiyonunda kullanılmış fakat başarılı olmamıştır.<sup>51</sup> 1946 ve 1947 de Sorsby ve arkadaşları gözün kostik yanıklarında AZT uygulamışlar ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.<sup>52,53</sup> 1992 yılından sonra AZT ile ilgili çalışmalar hızlanmıştır ve 1995 yılında Tseng ve Kim tavşanlarda korneal yüzey epitelinin tamamen soyulması ve oküler yüzeyin AZT ile yeniden oluşturulmasını içeren çalışmalar yapmışlardır.<sup>8</sup> 1997 yılında Lee ve Tseng amnion zarının saklama ve depolama yöntemlerini geliştirmişlerdir.<sup>54</sup> Sonraki yıllarda birçok klinik ve deneysel çalışma yapılarak amnion zarının özellikleri ve yara iyileşmesi üzerine etkileri daha iyi anlaşılmıştır.

### **2.5.2. Amnion Zarının Histolojik Yapısı**

Amnion zarı plasentanın en iç kısmında bulunan tabakasıdır ve histolojik olarak 0.02-0.05 mm kalınlığındadır. Amnion zarı 3 tabakadan oluşur (şekil 1).

- Tek sıralı epitel tabakası
- Kalın bazal membran tabakası
- Avasküler, hiposellüler stromal matriks

Epitel tabakası apikal yüzeyinde çok sayıda mikrovilluslar bulunan tek katlı küboidal şekildedir. Bazal membran retiküler liflerden oluşan ince bir tabakadır ve histokimyasal olarak konjonktiva bazal membranı ile benzerlik gösterir. Bazal membran ile epitel tabakası arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. Stroma kompakt, fibroblast ve süngerimsi olmak üzere 3 tabakadan oluşmuştur. Kompakt tabaka hücrelerden yoksun retiküler ağlardan oluşan sıkı bir tabakadır. Fibroblast tabaka en kalın tabakadır ve stroma içine gömülmüş fibroblast hücrelerinden oluşur. En dıştaki süngerimsi tabaka ise amnion ile koriyon arasındaki tabaka olup musin içinde retikulum kolları içerir.<sup>55</sup>



**Şekil 1. Amnion zarının histolojik kesiti (HEX400)**

Epitel tabakası: —→  
Bazal membran: ↔  
Stroma: ↔

Makroskopik olarak bakıldığında; biri pürüzsüz, parlak, saydam ve yapışkan olmayan epitel yüz, diğeri mat ve yapışkan olan stromal yüzüdür. Üçgen sünger zara dokundurulduğunda yapıştığı taraf stroma diğeri ise epitelidir.

### **2.5.3. Amnion zarının özellikleri**

#### **2.5.3.1. Amnion zarının yapısal özellikleri**

Amnion zarının epitel hücrelerinin nukleolusları büyük ve homojendir, nukleusta ise nukleer membranın yaptığı çentiklerden dolayı düzensiz bir yapı vardır. Bu hücrelerde, hücre içi filamanlar sağlam bir hücre içi iskeleti oluşturur.<sup>56</sup> Amniotik membran hücrelerinin apikal yüzeyinde çok sayıda mikrovillus bulunur. Bunlar hem yüzey alanını genişletirler, hem de amnion sıvısına besin, mineral ve düzenleyici proteinlerin dengeli bir şekilde geçişini sağlarlar. Bu hücreler arasında sıkı bağlantı noktaları olmamasına rağmen alttaki bazal membrana hemidesmozomlarla bağlıdır. Amnion bazal membranı, insan vücudundaki en kalın bazal membrandır; bu, – 80° de zarın dondurulup aylarca saklanması ve böylece epitel hücrelerinin uzun süre korunarak canlı kalmasını sağlar.

Bazal membran proteoglikan ve özellikle heparin sülfattan zengindir. Bu proteoglikanlar amnion zarında bariyer vazifesi görür. Bu epitel sekretuar, intrasellüler, transsellüler transport için özelleşmiştir. Amnion bazal membranında kornea ve konjonktiva bazal membranında da bulunan tip IV ve tip VII kollajen, laminin-1, laminin-5, fibronektin tespit edilmiştir. Yalnız tip IV kollajen konjonktiva ve amnion bazal membranında aynı iken,

kornea ile amnion bazal membranında farklılıklar gösterir.<sup>57</sup> Amnion zarının stroma tabakası avasküler ve düşük hücre yoğunlukludur. Stromanın kompakt kısmında bulunan retiküler fibriller amnion zarının gerilim kuvvetini sağlar. Amnion zarı stromasında tip I, III, IV ve VII kollajenler, laminin ve fibronektin bulunmaktadır. Ayrıca amnion zarı stroması hyaluronik asitten zengindir.

#### **2.5.3.2. Amnion zarının biyokimyasal, immunolojik ve immunosupresif özellikleri**

Amnion bazal membranının, biyokimyasal özellikleri tam olarak açıklanamamış olsa da epitel hücrelerinin göçünü hızlandırdığı, epitelin farklılaşmasını desteklediği, hücreleri apoptozisten koruduğu kabul edilmektedir.<sup>54</sup> Amnion zarının stromasında epidermal büyüme faktörü, keratinosit, hepatosit ve fibroblast büyüme faktörleri bulunmaktadır.<sup>58</sup> Ayrıca amnion zarının stromasının, oküler yüzey epitelinden salgılanan IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskıladığı gösterilmiştir.<sup>59</sup>

Amnion zarının enflamasyonu baskılayıcı, anjiyogenezisi baskılayıcı, skar önleyici, antimikrobik ve nörotrofik etkileri önemlidir. Çok az immunolojik özellik gösterdiğine inanılan amnion zarı epitel hücre yüzeyinde insan lökosit antijenlerinden olan HLA-A,B,C ve DR ve  $\beta$ 2 mikroglobulin bulunmaz.<sup>60</sup> AZT uygulanmış hastaların hiçbirinde akut red reaksiyonunun klinik belirtileri görülmemiş ve HLA antijenlerine karşı antikor üretimi olmamıştır. Literatürde AZT sonrası hipopiyonlu iritis gelişen vaka bildirileri mevcut olmasına rağmen bunun amnion zarına bağlı immunolojik reaksiyon olduğuna dair bir kanıt yoktur.<sup>61,62</sup> İn vitro amnion epitel hücre kültüründe yapılan bir çalışmada amnion epitel hücrelerinin nötrofil ile makrofajların kemotaktik aktivitelerini inhibe ettiği ve B ile T lenfositlerinin proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir.<sup>63</sup>

#### **2.5.4. Amnion Zarının Etkileri**

##### **2.5.4.1. Enflamasyonu baskılayıcı etkisi**

Kim ve arkadaşları tavşan gözlerinde alkali disklerle oluşturdukları kornea epitel defektlerinde AZT uygulamasının proteinaz ve matriks metalloproteinaz aktivasyonunu baskıladığını, hızlı epitelizasyon sağladığını ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azalttığını göstermişlerdir.<sup>64</sup> Ayrıca enflamasyon inhibitörleri olan IL-1 reseptör antagonisti ve IL-10 hem amnion membranın epitelinde hem de mezenkimal hücrelerde gösterilmiştir.<sup>65</sup> Amnion zarı stromasında büyüme faktörleri<sup>66</sup>, antianjiyogenik ve antienflamasyon proteinleri<sup>67</sup>, ve çeşitli proteazların inhibitörleri vardır<sup>68</sup> ve limbus epitel

hücrelerinde enflamasyonu arttıran IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ekspresyonu baskılanır<sup>59</sup>, istenmeyen keratosit apoptozisini azaltır<sup>69</sup> ve sentezlenen hücre dışı matriksi azaltır.<sup>70</sup> Dolayısıyla, amnion zarının enflamasyonu baskılayıcı etkisinin yanı sıra doğrudan nedbeleşmeyi önleyici etkisi de mevcuttur.<sup>71</sup>

#### **2.5.4.2. Anjiogenezi baskılayıcı etkisi**

Amnion zarının stroması normalde avaskülerdir ve yeni damar oluşumunu önlediğine inanılmaktadır.<sup>72</sup> Amnion zarı, güçlü bir endotel büyüme faktörü inhibitörü olan endostatin ve anjiyogenezi baskılayıcı doku metalloproteinaz inhibitörü 1, 2, 3, 4 (TIMP 1, 2, 3, 4) sentezlemektedir.<sup>73</sup> Ayrıca anjiogenezi baskılayıcı etkisi olan trombospondin-1 de amnion epitel hücrelerince sentezlenmektedir.<sup>65</sup> Kobayashi ve arkadaşları amnion zarı hücre kültürünün güçlü bir şekilde yeni damar oluşumunu baskıladığını göstermişler ve bunu amnion membran hücrelerinin vasküler endotel hücrelerinde büyüme ve migrasyonu inhibe etmelerine bağlamışlardır.<sup>74</sup>

#### **2.5.4.3. Skar önleyici etkisi**

Amnion zarı içerdiği matriks metalloprotein-3 ile proteaz aktivitesini inhibe eder.<sup>75</sup> Dokudaki yara iyileşmesi sırasında transforming büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) tarafından aktive olan fibroblastlar skar oluşumundan sorumludur. Amnion zarının fibroblastik aktivasyondan sorumlu olan TGF- $\beta$  sinyalini azalması yönünde indüklediği gösterilmiştir.<sup>76</sup> Böylece kornea myofibroblastlarının fibroblastlara dönüşümünü ve konjonktiva fibroblastlarının proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu önleyerek skar oluşumunu önlemiş olur. Tseng ve arkadaşları insan kornea ve konjonktiva fibroblastlarını amnion matriksine yerleştirmişler ve TGF-  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 izoformları, TGF- $\beta$  tip 2 reseptörleri ve miyofibroblast farklılaşmasının baskılandığını göstermişlerdir.<sup>77</sup> Amnion zarı stromal matriksi IL-1 $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-8, INF  $\gamma$ , TNF, FGF, gibi oküler yüzey epitelinden köken alan enflamatuar sitokinlerin salınımını baskılar ve konjonktival skar oluşumu, neovaskularizasyon ve fibrozisin önlenmesinde anahtar rol oynar.<sup>59</sup>

#### **2.5.4.4. Mikrobik ajanlara karşı etkisi**

Talmi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, in vitro ortamda amnion zarının mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>78</sup> Robson ve Krizek pseudomonas ile enfekte tam kat deri yanıkları olan sıçanları, AZT yapılan grup, deri



grefti yapılan grup ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Bu 3 grubu karşılaştırdıkları çalışmada amnion zarının diğer gruplara göre bakteri sayısını anlamlı derecede azalttığını göstermişlerdir.<sup>79</sup> Rao ve Chandrasekharam tavşanlarda anestezi altında derin yanıklar oluşturmuşlar, 5 gün sonra skar dokusunu uzaklaştırıp yaranın yarısını amnion zarı ile örtmüş, diğer yarısını kontrol amacıyla açık bırakmışlardır. Amnion zarı ile kaplı yaradan yapılan kültürlerde üreme olmamış, kontrol olarak açık bırakılan yaradan yapılan kültürlerde ise koagülaz (+) stafilokoklar ve psödomonas pyocyanea üretilmiştir.<sup>80</sup>

#### **2.5.4.5. Nörotrofik etkisi**

Schroeder ve arkadaşları in vitro ortamda nöron hücrelerinin, amnion zarının stromasında ve bazal yüzeyinde büyüdüğünü, dolayısıyla amnion zarının nöron büyümesinde etkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>81</sup>

#### **2.5.4.6. Biyolojik bandaj ve epitelizasyonu sağlayıcı etkisi**

Amnion zarı oftalmolojide iyileşmeye olan katkıları nedeniyle ve aynı zamanda ağrı ve rahatsızlık hissini azalttığı için kullanılır. Amnion zarının enflamasyonu baskılayıcı ve nörotrofik etkileri, biyolojik bandaj etkisi, epitelizasyonun sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. Salgıladığı büyüme faktörlerinin etkisiyle reepitelizasyonu uyarır. Fakat uzun süre saklama ile bu faktörlerin miktarında azalma olur.<sup>82</sup> Çevreden üzerine epitelyal hücre göçünü kolaylaştıran iyi bir zemin olma özelliği vardır.<sup>83</sup> Amniotik bazal membran epitel hücrelerinin adezyonunu güçlendirir.<sup>84</sup> Epitelyal hücrelerin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu kolaylaştırır, orijinal epitelyal fenotipin devamına destek olur ve goblet hücrelerinin de diferansiyasyonunu kolaylaştırır.<sup>85</sup>

#### **2.6. Amnion zarının hazırlanması**

Amnion zarı göz bankalarından donmuş olarak hazır temin edilebilir ya da taze olarak kullanılabilir. Donmuş amnion zarı hazırlamak için HIV, Hepatit B, C ve Sifiliz açısından seronegatif gebelerden elektif sezaryen sırasında steril şartlarda plasenta alınır ve laminar akım altında, penisilin 50 µg/ml; streptomisin 50 µg/ml; neomisin 100 µg/ml; amfoterisin B 2,5 µg/ml içeren fosfat tamponlu steril fizyolojik tuzlu su solusyonu ile kan pıhtılarından temizlenir. Amnion, koryonun geri kalan kısmından künt diseksiyon ile ayrılır (şekil 2) ve bir nitrosellüloz kağıt üzerine, epitelyal yüz yukarıda, stromal matriks ise kağıt yüzeye yapışık olacak şekilde yayılır. Nitrosellüloz kağıt ve üzerine yapışan

amnion zarı, 3x3 cm boyutlarında kesilir ve transplantasyon yapılana kadar –80°C’de hacim olarak 1:1 oranında Dulbecco modifiye Eagle solusyonu ve gliserol içeren şişelerde muhafaza edilir. Ameliyat öncesi amnion zarı oda ısısında bekletilerek buzları çözülür ve 24 saat içinde kullanılabilir.



**Şekil 2. Amnion zarının Korion tabakasından ayrılması**

Taze amnion zarı Hepatit B, C, sifiliz ve HIV açısından doğumdan 6 ay önce ve doğum sırasında seronegatif olan gebelerden elektif sezeryan sırasında steril şartlarda alınır ve künt diseksiyonla koryon dokusundan ayırdıktan sonra 50 µg/ml gentamisin içeren steril fizyolojik tuzlu su solüsyonu ile yıkanmak suretiyle hazırlanır, 30 dakika aynı solüsyon içinde bekletildikten sonra kullanılır.<sup>86,87</sup> Amnion zarı oftalmolojide ilk kez 1940 yılında De Rotth tarafından kullanılmış; taze şekilde ve korion tabakası ile birlikte konjonktival yüzey rekonstrüksiyonunda kullanılmış fakat başarılı olmamıştır.<sup>51</sup> Yapılan çalışmalarda dondurulmuş ve taze amnion zarındaki canlı epitel hücreleri yoğunlukları arasında herhangi bir fark bulunamamıştır.<sup>88</sup> Taze amnion zarının kullanımındaki en önemli sakınca, kanda rutin testlerde tespit edilemeyen yani pencere döneminde olan hepatit gibi viral hastalıkların iletilmesine sebep olabilmesidir.<sup>89</sup> Tedavi edici etkinliği açısından bakıldığında, taze ve dondurulmuş amnion zarı arasında herhangi bir fark bulunmamıştır.<sup>88</sup>

## **2.7. Amnion zarının Kullanım Alanları**

### **2.7.1. Persistan Epitel Defektlerinde AZT**

Persistan epitel defekti nörotrofik keratit, kuru göz gibi oküler yüzey hastalıkları, Stevens-Johnson Sendromu, Oküler Skatrisyel Pemfigoid gibi kronik inflamatuvar hastalıklar, kısmi veya total LKH yetersizliği sonucunda gelişebilir. Persistan epitel defektlerinin tedavisinde amaç enflamasyonu baskılamak ve oküler yüzeyin bütünlüğünü sağlamaktır. Öncelikle varsa kullanılan toksik ilaçlar kesilir, yapay gözyaşı verilir ve gerekirse punktum tıkaçları, bandaj kontakt lens veya tarsorafi yöntemlerinden uygun olanı seçilir. Bu yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda amnion zarı epitelizasyonu arttırmakta başarılı bulunmuştur.<sup>54</sup> Ayrıca amnion zarının yenilenen hassas epiteli göz kapaklarının hareketi ile oluşabilecek sürtünmelere karşı da koruduğu düşünülmektedir.<sup>89</sup> Yalnızca epitel defekti olan olgularda tek kat uygulanabileceği gibi stromal incelme veya perforasyon olan olgularda çok kat uygulanarak acil keratoplastiye alternatif olabilir.<sup>90</sup>

### **2.7.2. Desmatosel Oluşumu ve Kornea Perforasyonunda AZT**

Ülserlerde olduğu gibi oküler yüzeyde devam eden enflamasyon varlığı keratoplastinin red edilmesine sebep olabilir. Amnion zarı kullanılması ile enflamasyonun baskılanacağı, ayrıca amnion zarının bazal membran ve kollajen içerirken, immun reaksiyon oluşturmaması sayesinde ileride uygulanacak penetran veya lameller keratoplastilerin başarı şansını arttıracığı savunulmaktadır.<sup>91</sup> Kornea perforasyonu veya desmatosel olan olgularda kat kat yerleştirme ve üzerine tek kat örtü şeklinde çok katlı AZT yapılarak, %67 olguda başarı elde edilmiş, başarısız olunan gözlerde de ya LKH yetersizliği ya da otoimmun hastalık olduğu gözlenmiştir.<sup>92</sup> Siyanoakrilat içerikli doku yapıştırıcıları ile birlikte kullanıldığında ise amnion zarı yapıştırıcının ihtiyaç duyduğu kuru ortamı sağlar ve perforasyon yeri beyaz bir skar dokusu ile iyileşir.<sup>93</sup>

### **2.7.3. Sklera Perforasyonunda AZT**

Küçük sklera perforasyonunda amnion zar uygulaması yapan çalışmalar vardır. Hanada ve arkadaşları tarafından biri mitomisin C kullanılarak pterjium çıkarımı sonrasında, diğeri de yabancı cisim ile ilişkili olarak gelişen iki sklera

mikroperforasyonunun tedavisinde aynı hastaların tenon kapsül dokusu ile ülser doldurulup üzeri amnion zarı ile kapatılmış ve sonuç başarılı olmuştur.<sup>92</sup>

#### **2.7.4. Limbal Kök Hücre Transplantasyonu ile birlikte AZT uygulaması**

Kimyasal veya termal yaralanmalar, limbal bölgeyi içine alan geçirilmiş çok sayıda cerrahi, Stevens-Johnson Sendromu, allerjik konjonktivitler, skatrisyel pemfigoid gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda limbus epitelinin hasarlanmasına bağlı olarak LKH yetmezliği gelişebilir. Bunun sonucunda korneada iyileşmeyen epitel defektleri, konjonktivalizasyon, kronik enflamasyon, neovaskülarizasyon, skarlaşma, kalsifikasyon, ülserasyon, incelme ve perforasyon ortaya çıkabilir.<sup>94</sup>

Anderson ve arkadaşları kısmi LKH yetersizliklerinde, AZT'nun in vivo olarak mevcut limbal epitel kök hücrelerinin saklanması ve genişletilmesi için uygun bir matriks sağladığı düşüncesinden yola çıkarak bu hastalara AZT uygulamışlardır. AZT'nun uzun dönemde stabil ve sağlam kornea epitel yüzeyi oluşturduğu gözlemiş ve bunun beraberinde sistemik immunosupresyona da gerek kalmadığı için sistemik yan etkilerden sakınıldığını bildirmişlerdir.<sup>95</sup> Tseng ve arkadaşları kısmi LKH yetersizliklerinde AZT'nun tek başına yeterli olduğunu göstermişler, ancak total LKH yetersizliği durumunda AZT'nun tek başına yeterli olmadığını ve bu durumda LKH nakline AZT'nun eklenmesi gerektiğini vurgulamışlardır.<sup>96</sup> Sangwan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada LKHY gelişmiş 86 hastanın 88 gözüne amnion zarı üzerinde çoğaltılmış otolog limbal kök hücre nakli yapmışlardır. Hastalar ortalama 18,3 ay takip edilmişlerdir. Sonuç olarak 57 göz de konjonktivalizasyon olmaksızın oküler yüzey stabilitesi başarıyla sağlanmış, 21 göz de başarı elde edilememiş ve 10 hasta da takipten çıkmıştır. Yazarlar LKHY tedavisinde amnion zarı üzerinde çoğaltılmış otolog limbal kök hücre naklinin başarılı olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>97</sup> AZT'nun, aynı anda veya farklı zamanlarda yapılsa da, epitelizasyonu arttırıcı ve enflamasyonu baskılayıcı etkilerinin LKH naklinin başarısını arttırıcı bir ortam sağladığı düşünülmektedir.

### **2.7.5. Kimyasal ve Termal Yanıklarda AZT**

Kimyasal ve termal yanıklar sonrasında konjonktiva ve kornea epitelinde hasar ve enflamasyon gelişir. AZT erken dönemde uygulandığında enflamasyonda azalma, epitelizasyonda hızlanmanın yanında, semblefaron gelişimini önlemekte ve limbal kök hücre hasarını azaltmaktadır.<sup>98,99</sup> AZT kimyasal ve termal yanıkların kronik fazında oküler yüzeyin yapılanmasında, semblefaron tamirinde kullanılmaktadır.

Ülkemizde Uçakhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut kimyasal yanığa bağlı persistan epitel defekti olan 5 göze ve geçirilmiş kimyasal yanığa bağlı limbal kök hücre yetmezliği olan 4 hastaya saklanmamış taze amnion zarı kullanılarak AZT yapılmış. AZT'nun persistan epitel defekti olan olgularda epitel iyileşmesini sağladığı semptomları, enflamasyonu, damarlanmayı azalttığı, epitel defekti nüksünü ve aşırı fibrozisi önlediği bildirilmiştir. Limbal kök hücre yetmezliği olan olgularda ise limbal otogreft transplantasyonu ile birlikte veya tek başına oküler yüzey rekonstrüksiyonunu sağladığı bildirilmiştir.<sup>100</sup>

### **2.7.6. Konjonktival Yüzey Rekonstrüksiyonunda AZT**

Konjonktiva hasarlarının tamirinde ve küçük defektlerinde konjonktiva primer olarak kapatılabilir ancak geniş defektlerde amnion zarı konjonktival otogreft ya da mukozal otogreft yöntemine alternatif olarak kullanılabilir.<sup>101</sup>

### **2.7.7. Glokom Cerrahisinde AZT**

Rauscher ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrolü çalışmada sızıntılı blebleri olan 30 olguya bleb tamiri amacıyla amnion zarı uygulanmış ve amnion zarının konjonktiva fleplerine alternatif olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>102</sup>

### **2.7.8. Pterjium Cerrahisinde AZT**

Pterjium cerrahisi sonrasında nüks sık gelişmektedir. Nüksü azaltmak amacıyla antifibrotik ajan olarak mitomisin C kullanımı ve konjonktival otogreftleme kullanılan yöntemler arasındadır. AZT'nun konjonktiva otogreftine avantajı bulber konjonktivanın korunmasını sağlaması, mitomisin-C'ye avantajı ise sklera incilmesi gibi ciddi komplikasyonlara neden olmamasıdır.<sup>103,104</sup> Özer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada pterjium cerrahisini 48 göze çıplak sklera tekniği, 63 göze limbal-konjonktival

otogreft tekniği ve 52 göze de amniotik zar greft tekniği kullanarak uygulamışlardır. Çıplak sklera tekniği uygulanan 48 gözden 19'unda (%39,58), limbal-konjonktival otogreft tekniği uygulanan 63 gözden 11'de (%14,29), amniotik zar greft tekniği uygulanan 52 gözden 12'sinde (%23,08) nüks tespit etmişlerdir. Pterjium eksizyonundan sonra nüks oranlarındaki azalma yönünden limbal-konjonktival otogreft tekniğinin, çıplak sklera ve amniotik zar greft tekniğinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.<sup>105</sup> Alpay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çıplak sklera tekniği uygulanan 21 göz (hepsi primer pterjium), Mit C uygulanan 20 göz (16'sı primer, 4'ü nüks pterjium), konjonktival flep rekonstrüksiyonu uygulanan 18 göz (17'si primer ve 1'i nüks pterjium), konjonktival otogreft tekniği uygulanan 18 göz (9'u primer ve 9'u nüks pterjium) nüks açısından karşılaştırılmıştır. Çıplak sklera tekniği uygulanan gözlerden 8'inde (%38,09), mit C uygulanan gözlerden 5'inde (%25), konjonktival flep rekonstrüksiyonu uygulanan gözlerden 6'sında (%33,33) ve konjonktival otogreft uygulanan 3 gözde nüks tespit edilmiştir. Nüks oranı çıplak sklera tekniği uygulanan gözlerde en yüksek iken, konjonktival otogreft ve mit C uygulanan gözlerde en düşük tespit edilmiştir.<sup>106</sup> Amnion zarının özellikle enflamasyonu baskılayıcı ve skar önleyici etkileri gibi oküler yüzey iyileşmesine olumlu katkıları pterjium cerrahisinde kullanılmasına yol açmıştır.

#### **2.7.9. AZT'nun Diğer Kullanım Alanları**

Semleferonda bulbar ve palpebral konjonktivalar eksize edilerek amnion zarı ile yeni bir forniks oluşturulabilir. Geniş konjonktival eksizyon sırasında oluşan konjonktival defektlerin rekonstrüksiyonunda da membranın başarılı kullanımı bildirilmektedir.<sup>107</sup> Bir çalışmada amnion zarının semptomatik büllöz keratopati ve kötü görme potansiyeli olan hastalarda kozmetik görünümü sağlamak, epitelyal iyileşmeyi ilerletmek, ağrıyı azaltmak amacıyla konjonktival fleblere iyi bir alternatif olabileceği bildirilmiştir.<sup>108</sup> Ağır vernal konjonktivit olgularında, amnion membranı kalkan ülserlerinde ya da dev papillaların rezeksiyonundan sonra tarsal konjonktiva onarımında kullanılabilir.<sup>109</sup> Amnion zar transplantasyonu konjonktivaşalaziste konjonktiva rezeksiyonundan sonra gelişen geniş konjonktiva defektlerinin onarımında kullanılabilir. Meller ve arkadaşları tıbbi tedaviye dirençli ve semptomatik konjonktivaşalazisi olan 40 olgunun 47 gözüne bu yöntemi uygulamışlar ve epiforanın azaldığını; dolgunluk hissi, ağrı, kızarıklık, kaşıntı, görmede bulanıklık, yabancı cisim hissi gibi semptomlarda iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir.<sup>110</sup>

Excimer lazer ile, özellikle yüksek dereceli refraktif kusurların düzeltilmesi sonrasında, korneanın şeffaflığında bozulma, bulanıklık ve görme keskinliğinde azalma gelişebilir. Excimer lazer fotorefraktif keratektomi sonrası AZT uygulanan tavşanlarda epitel iyileşmesinde hızlanma, inflamatuvar cevapta azalma ile daha az stroma infiltrasyonu ve keratosit kaybı olduğu, biyomikroskopik olarak daha az bulanıklık ve kornea lamellalarında daha düzenli dizilim gözlenmiştir.<sup>111</sup>

Poonyathalang ve arkadaşları forniks yetmezliği olan ve protez takamayan 20 olgunun göz soketlerinin rekonstruksiyonunda amnion zarını kullanmışlar ve olguların %80'inde başarı sağlamışlardır.<sup>112</sup> Ti ve arkadaşları skatrisyel entropionu olan 25 göze tarsal strip ve vertikal ön lamella repozisyonu ile açıkta kalan tars yüzüne amnion zarı uygulamışlar ve amnion zarının tarsta hızlı bir epitelizasyon ve iyi bir kozmetik sonuç sağladığını bildirmişlerdir.<sup>113</sup>

#### **2.7.10. Limbal Epitel Populasyonunun Ex Vivo Genişletilmesi**

Limbal kök hücre yetersizliğinde LKH nakli için aynı veya karşı taraf gözden sağlıklı limbal dokudan otolog doku elde edilebilir. Bu sağlanamaz ve akrabadan limbal kök hücre nakli yapılırsa immun red riski taşır ve immunsupresyon gerektirir.

Oküler yüzey hastalıklı kişilerde amniotik membran limbal epitelyal hücrelerin ex vivo geliştirilmesi için kullanılmıştır.<sup>114</sup> Ex vivo ortamda limbal dokunun genişletilmesinin avantajı daha az miktarda dokunun kullanılarak sağlıklı donör gözde limbal yetmezlik riskinin azalmasıdır. Ancak kültür edilen dokular oldukça frajildir ve manipülasyonu güçtür. Sangwan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada LKHY gelişmiş 86 hastanın 88 gözüne amnion zarı üzerinde çoğaltılmış otolog limbal kök hücre nakli yapmışlardır.<sup>97</sup>

#### **2.8. Amnion Zarının Transplantasyon Teknikleri**

Amnion zarının kullanım şekillerinde üç teknik kullanılmaktadır. Defektli bölgeyi kapatacak şekilde içe yerleştirilen "inlay" (greft) tekniği, kornea ve limbusu kapatacak şekilde üzerine yerleştirilen örtü "overlay" (yama) tekniği ve incelmış bölgeyi kapatacak şekilde doldurma (tıkaç) tekniğidir.

### **2.8.1. Greft (inlay) tekniği**

Bu yöntemde epitelizasyon, amnion zarının üstünde gerçekleşir ve epitel amnion zarı ile birleşir. Kornea epiteli üzerine amnion zarının stroması temas eder, amnion zarının epitel yüzü dışa dönük olur. Genellikle kornea epitelinin bazal membranında hasar olan durumlarda tercih edilen bu yöntemde amnion zarı defekt alanından biraz daha büyük yerleştirilir. Burada amnion zarı bazal membran görevi görür ve üzerinde yeni kornea epiteli büyüyebilir.<sup>86</sup> Amnion zarı büyüyen kornea epiteli altında kalacağı için korneanın saydamlığı en azından geçici bir süre bozulacaktır, bu sebeple epitel defekti iyileştiğinde tam görmeye kavuşması beklenen kişilerde bu yöntem kullanılmamalıdır.<sup>86</sup>

Persistan epitel defekti veya steril ülserasyon olgularında çevredeki zayıf epitelin debridmanı yapılmalıdır. Amnion zarını korneaya sütüre edebilmek amacıyla 10-0 naylon sütür kullanılabilir. Naylon sütürlerin alınması sırasında epitelin ayrılmaması için düğümlerin kısa kesilmesi ancak gömülmemesi önerilmektedir.<sup>115</sup>

### **2.8.2. Örtü (overlay) tekniği**

Bu yöntemde amnion zarı biyolojik bir kontakt lens gibi davranır<sup>116</sup> ve alıcı dokusu ile sonunda ayrılır. Örtü tekniğinde amniotik zar kornea, limbus, ve perilimbal alanı kaplayacak şekilde uygulanmaktadır.<sup>117</sup> Bu uygulamada stromal yüz üstte ve epitel yüzü oküler yüzey ile temas halinde olmalıdır. Örtü tekniğinde amnion zarı altında epitelizasyon oluştuktan sonra amnion zarının oküler yüzeyden ayrılması sonucu net görmeye derhal kavuşulur. Amnion zarının oküler yüzeyde kalış süresi uzadıkça epitelizasyon daha başarılı olmaktadır. Ancak bu yöntemde bazı hastalarda kornea epitelizasyonu tamamlanmadan amnion zarında ayrılma olabilmektedir.<sup>86</sup> Amnion zarı çevre konjonktiva ve episkleraya 8-0 poliglaktin sütürlerle tutturulur. Bazı olgularda amnion zarı aynı göze her iki teknik beraber kullanılarak uygulanabilir. Yani içe yerleştirilen greftin üzeri amnion zarı ile kapatılış olur.

### **2.8.3. Doldurma (tıkaç) tekniği**

Özellikle derin stromal kornea ülserlerinde stromal defekte amnion zar parçaları doldurularak veya katmanlar halinde konularak tıkaç yapılır en son daha büyük bir amnion grefti yüzeye yerleştirilerek sütüre edilir.



Derin tabakalarda zarın yerleşim yönü önemli değildir; ancak en üst tabaka epitel katı üstte olacak şekilde yerleştirilerek yerine sütüre edilir. Cerrahi sonrasında bandaj kontakt lens yerleştirilir. Örtü(overlay) tekniği kullanıldığında amnion zarı kornea üzerinde haftalar veya aylar içerisinde dağılır. İçe yerleştirildiğinde defektin üzerinin epitelize olmasını arttırır ve daha uzun zaman süresince genellikle amnion zarı yerinde kalır.<sup>118</sup>

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Ocak 2004-Şubat 2009 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve farklı oküler yüzey hastalıkları nedeniyle AZT uygulanan 80 hastanın 80 gözü çalışmaya alındı. Çalışma geriye dönük olarak hasta dosyaları taranarak yapıldı.

Hastaların ilk muayenelerinde ayrıntılı anamnez alındıktan sonra Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ölçüldü ve oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Muayenelerinde göz kapakları; trikiazis, entropion, ektropion gibi patolojiler açısından, konjonktiva enflamasyon, hiperemi, semblefaron varlığı açısından ve kornea da epitel defektleri, vaskülarizasyonlar, korneal patolojiler ve ön kamarada hücre varlığı açısından, hipopiyon ve hemoraji açısından değerlendirildi. Göz içi basınç ölçümü ve arka segment aydınlanıyorsa fundus muayenesi yapıldı. Arka segmenti aydınlanmayan hastalara oküler ultrasonografi yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ondalık sisteme göre hesaplandı. Gerekli görülen hastalarda göz yaşı fonksiyon testleri, korneal ülser olgularında kültür örnekleri ve sitoloji için kazıma materyali alındı.

Hastalardan korneal ülser, incelme ve desmatoseli olanlarda ilk AZT uygulamasından sonra epitelizasyonun tamamlanıp amnion zarının eridiği ve böylece oküler yüzey bütünlüğünün sağlandığı süre, iyileşme süresi olarak kabul edildi. Büllöz keratopatili hastalar epitelizasyonun sağlanarak özellikle batma, sulanma gibi şikayetlerde azalma olup olmaması açısından değerlendirildi. Hastalara uygulanacak cerrahi, sonuçları ve riskleri hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam belgesi alındı.

#### **3.1. İstatistiksel analiz**

Veriler SPSS 16 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama± standart sapma, median ve (min,max) değerleri ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlenmiştir. Sürekli değişkenlerin ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney testi,

ameliyat öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırmasında Wilcoxon testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin 3 veya daha fazla grup değerlerinin karşılaştırması için Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Ki-Kare testi kullanılmıştır.

### 3.2. Cerrahi Teknik

Tüm hastalar ameliyathane şartlarında genel veya lokal anestezi altında opere edildiler. Ameliyat sahası %10 povidon iyot ile temizlendi, kornea perforasyonu olmayan hastaların oküler yüzeyine %5'lik povidon iyot damlatıldıktan sonra uygun örtme işleminin ardından operasyona başlandı.

Korneal ülser ya da büllöz keratopati gibi lezyonlarda öncelikle üçgen sünger ya da bistüri yardımıyla gevşek, nekrotik epitel debride edildi. Patolojinin durumuna göre greft veya örtü tekniği tek başına ya da tıkaç tekniği ile birlikte kullanıldı. Graft tekniğinde amnion zarının epitel yüzü üstte olacak şekilde, tek kat veya çok katlı olarak defektli alanın üzerine yerleştirilerek 10/0 naylon ile korneaya sütüre edildi. Örtü tekniğinde konjontiva 360° peritomi ile açıldıktan sonra amnion zarı tüm korneayı örtecek şekilde perilimbal olarak 8/0 poliglaktin sütür ile gergin olarak sütüre edildi. Konjonktiva limbusta amnion zarını örtecek şekilde yine 8/0 poliglaktin ile sütüre edildi. Semblefaron ve konjonktival kitle gibi lezyonlar genişçe eksize edildikten sonra defektli bölgeye uygun amnion zarı 8/0 poliglaktin ile konjonktivaya sütüre edildi.

Korneaya yapılan tüm amnion zar transplantasyonlarında terapötik kontakt lens kullanıldı. Terapötik kontakt lensin gözde kalma süresi ortalama  $4,07 \pm 1,23$  hafta (2-8) idi. Ameliyat sonrası tüm hastalara topikal antibiotik (5x1) ve prezervan içermeyen yapay gözyaşları verildi. Ayrıca kornea ülserlerinde etken tespit edildiyse etkene uygun topikal antibiotik ya da topikal ve sistemik antifungal, tespit edilemediyse 4. kuşak florokinolonlar ya da güçlendirilmiş sefalosporin (Cefamezin), güçlendirilmiş gentamisin tedavisi uygulandı. Vernal konjonktivitli bir olguya ise topikal siklosporin-A (Restasis 4x1) tedavisi uygulandı.

Hastalar ameliyat sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve sonrasında yıllık rutin kontrole çağrıldı. 1.ayda sütürler alındı. Kontrollerde amnion zarının durumu, kornea epitelinin, stromal incelmenin, desmatoselin durumu, enfeksiyon ve enflamasyonun olup olmadığı değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Olguların %37'si (%46,3) erkek, 43'ü (%53,8) kadın idi. Ortalama yaş  $51,8 \pm 20,07$  idi (2-87).

Olguların etiyolojilerine bakıldığında 26'sında kornea ülseri, 17'sinde korneal incelme, 11'inde desmatosel, 8'inde büllöz keratopati, 7'sinde semblefaron, 2'sinde kimyasal yanık, 2'sinde konjonktival kitle, 2'sinde implant açığa çıkması, bir hastada sklera ve bir hastada da kornea penetrasyon tamiri sonrası olmak üzere 2 hastada oküler yüzey rekonstrüksiyonu, 1'inde nörotrofik keratit, 1'inde korneal amiloidoz, 1'inde sızdıran bleb mevcuttu. Olguların etiyolojiye göre dağılımı tablo-1'de verilmiştir.

Olguların 10'nuna (%12,5) tek kat amnion zarı, 70'ine (%87,5) çok katlı ( 2 olguda tıkaçla birlikte) amnion zarı uygulandı. 28 olguya (%35) örtü tekniği, 52 olguya (%65) greft tekniği uygulandı.

Hastalardan 46'sının (%57,5) dosya kayıtlarında iyileşme süresi (epitelizasyonun tamamlanıp amnion zarının tam olarak eridiği süre) kayıtlı iken 34 hastanın (%42,5) dosya kayıtları çeşitli nedenlerden (hastanın kontrollere gelmemesi, başka merkezlere gitmesi... gibi) eksikti. İyileşme süresi hakkında bilgi kaydı bulunan 46 hastadan 2'sinde 1 ay (%4,3), 1'inde 2 ay (%2,2), 24'ünde 3 ay (%52,2), 15'inde 4 ay (%32,6), 2'sinde 6 ay (%4,3) ve 2'sinde 8 ay (%4,3) sonunda epitelizasyonun tamamlanıp amnion zarının eridiği görüldü.

**Tablo-1. Olguların etiyolojiye göre dağılımı**

| Etiyoloji                                                                                  | Göz sayısı | %    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|
| Kornea ülseri                                                                              | 26         | 32,5 |
| Korneal incelmeye                                                                          | 17         | 21,3 |
| Desmatosel                                                                                 | 11         | 13,8 |
| Büllöz keratopati                                                                          | 8          | 10,0 |
| Sembelfaron                                                                                | 7          | 8,8  |
| Kimyasal yanık                                                                             | 2          | 2,5  |
| Konjonktival kitle                                                                         | 2          | 2,5  |
| İmplant ekspozur                                                                           | 2          | 2,5  |
| Bir kornea ve bir sklera<br>penetrasyon tamiri sonrası<br>oküler yüzey<br>rekonstrüksiyonu | 2          | 2,5  |
| Nörotrofik keratit                                                                         | 1          | 1,3  |
| Korneal Amiloidoz                                                                          | 1          | 1,3  |
| Sızdıran bleb                                                                              | 1          | 1,3  |
| TOPLAM                                                                                     | 80         | 100  |

Çalışmaya alınan 80 hastanın 47'sine(%58.75) PPK planlandı. 8 hastaya(%10) 2. ameliyat olarak AZT ya da AZT ile kombine olarak korneal yama uygulandı. 2(%2,5) hastaya enükleasyon uygulandı.

Preoperatif görme keskinliği  $0,054 \pm 0,153$  iken postoperatif görme keskinliği  $0,070 \pm 0,178$  (p 0,344) idi. Preoperatif ve postoperatif görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

#### **4.1. Kornea Ülserlerinde AZT**

Medikal tedaviye dirençli, progresyon gösteren kornea ülserli 26 (%32,5) hastaya AZT uygulandı. Hastaların 14'ü erkek, 12'si kadındı. Ortalama yaş  $54,5 \pm 22,84$  (2-81) idi. Ortalama iyileşme süresi  $3 \pm 1,14$  (1-6) ay idi.

Hastaların kültürleri ve sitoloji yaymaları alındıktan sonra etkene yönelik güçlendirilmiş antibiyotik veya antifungal tedavi başlandı. Hastaların 7'sinde kültür sonuçlarında üreme oldu. 2'sinde *Pseudomonas aeruginosa*, 3'ünde *Staphylococcus epidermidis*, 1'inde  $\alpha$ -hemolitik streptococcus ve *Citrobacter koseri*, 1'inde *Enterococcus faecalis* üredi. Sitoloji yaymalarında 3 hastada immunositokimyasal yöntemle epitel hücrelerinde HSV tip I pozitif iken, bir hastada mantar hifleri görüldü. Geriye kalan 22 hastanın 11'inde sitolojik yaymalarda polimorf nüveli lökosit ve çok katlı yassı epitel hücreleri tespit edildi. Medikal tedaviye rağmen klinik olarak progresyon gösteren hastalara AZT planlandı.

Amnion zarı 15 hastaya çok katlı yerleştirilerek greft tekniği ile transplante edildi. Bu hastalardan Herpetik keratit tanısıyla takip edilen ve korneal incelme gelişen bir hastaya tıkaç tekniği ile birlikte çok katlı amnion zarı greft şeklinde uygulandı. Hastaların 11'ine 360° peritomi yapılarak çok katlı amnion zarı örtü şeklinde uygulandı.

AZT yapılan 26 hastadan 1'ine enükleasyon uygulandı, 1'inde ise fitizis bulbi gelişti. Bu 2 hastadan mantar keratiti tanısı olan bir hastaya, 1 ay ara ile 2 kez amnion zarı transplantasyonu yapılmasına rağmen görme keskinliği el hareketleri seviyesinden persepsiyon düzeyine geriledi ve korneal erime oluştu. Hastaya enükleasyon yapıldı ve primer implant konuldu. Kornea penetrasyon tamiri yapılan, kornea ülseri ve endoftalmi tanısı olan 2 yaşındaki hastada fitizis bulbi gelişti. Geriye kalan 24 hasta kornea ülseri sonrası AZT ile iyileşti ancak bu hastalardan lökomu olupta görmesi bozulan 18 (%75) hastaya PPK planlandı. Bu hastalardan yalnızca biri dış merkezde PPK operasyonu oldu. Bu 24 hastadan, 6 hasta görme beklentisi olmadığı için sadece takibe alındı.

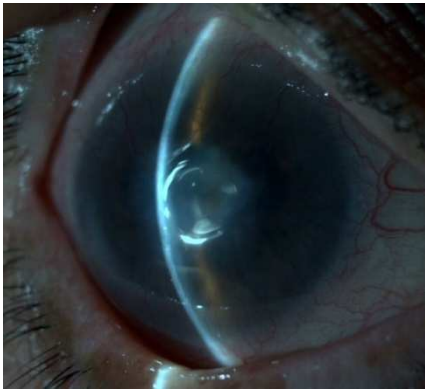
Preoperatif görme keskinliğinde postoperatif görme keskinliğine göre artış saptandı ( $p=0,03$ ).

#### **4.2. Korneal İncelmede AZT**

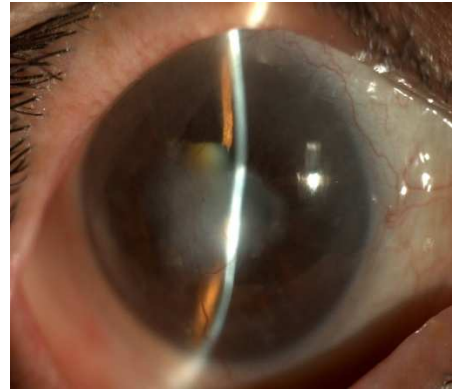
Korneal incelme ve persistan epitel defekti birlikte olan 17(%21,3) hastaya AZT uygulandı. Hastaların 5'i erkek, 12'si kadındı. Ortalama yaş  $55\pm14,28$  (29-87) idi. İyileşme süresi  $4\pm1,53$  (3-8) ay idi.

Korneal incelmeye neden olan patolojilere bakıldığında hastaların 1'inde Romatoid Artrite bağlı kuru göz, 1'inde ise Herpetik keratite ikincil gelişen korneal incelme

mevcuttu. Bir hastada çocukluğunda geçirdiği bir travmaya bağlı, geriye kalan 14 hastada ise önceden geçirilmiş korneal hadiselerle ilgili oluşan l komla birlikte stromal incelme mevcuttu ( ekil 3 ve  ekil 4). Bu 17 hastanın 2'sinde korneal perforasyon da mevcuttu. Bunların birinde sızıntı vardı. Diğ erinde ise perforasyon yeri iris ile kapanmıştı. Korneal incilmesi olan olguların 4' ne amnion zarı 360  peritomi yapılarak çok katlı olacak şekilde örtü tekniğı ile transplante edildi. 13 olguya greft tekniğı, bir olguya da tıkaç ve greft tekniğı kombine uygulandı.



**Şekil 3. Kornea santralinde incelme  
(TKL uygulanmış)**

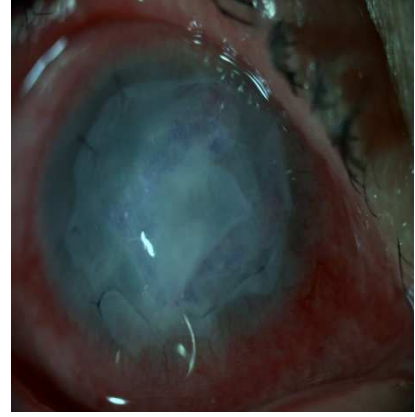


**Şekil 4. AZT'dan 2 ay sonra stromal  
incelme alanında iyileşme**

AZT uygulanan 3 hastaya ikinci ameliyat uygulandı. Bu hastalardan greft tekniğı ile çok katlı AZT yapılan bir hastaya, korneal incilmesi devam ettiğı için 1 ay sonra tekrar AZT uygulandı. Perforasyonla gelen ve yara yeri iris ile kapanmış olan 2. hastaya ise 360  peritomi yapılarak örtü tekniğı ile çok katlı AZT uygulandı. Aynı hastaya bir ay sonra korneal yama ve üzerine amnion zarı greft yöntemiyle yerleştirilerek defektin kapanması sağılandı. Görme keskinliğı persepsiyon negatif düzeyinde olduğı için hastaya başka ameliyat önerilmedi ve hasta takibe alındı. Kornea perforasyonu ile başvuran 3. hastaya ise amnion zarı üzerine doku yapı tırıcısı uygulandı ve üzerine tekrar greft tekniğı ile son amnion zarı katı örtülerek 10/0 naylon ile sütür konuldu ( ekil 5,  ekil 6 ve  ekil 7).



**Şekil 5. Kornea parasantralde perforasyon gelişen kornea incelmesi**



**Şekil 6. AZT sonrası 1. gün amnion zarının görünümü**



**Şekil 7. AZT sonrası 1.ay amnion zarının ve doku yapıştırıcısının görünümü**

Korneal incelme nedeniyle AZT uygulanan 17 hastadan 13'ünde (%76,5) ilk AZT sonrası stromal kalınlaşma ve epitelizasyon sağlandı ve bu hastalara PPK planlandı.

Preoperatif ve postoperatif görme keskinliğinde istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

#### **4.3. Desmatoselde AZT**

Desmatoseli olan 11(%13,8) hastaya AZT uygulandı. Hastaların 7'si erkek ve 4'ü kadındı. Ortalama yaş  $51 \pm 18,8$  (16-68) idi. İyileşme süresi  $3 \pm 1,82$  (3-8) ay idi.

Desmatosele neden olan patolojilere bakıldığında, 11 hastadan 1'inde trikiyazis, 3'ünde geçirilmiş kornea ülseri ve 1'inde de herpetik keratite ikincil gelişmişti. Geriye

kalan 6 hasta dış merkezlerde takip edildikten sonra, kliniğimize refere edildikleri için desmatosel etiyojisi hakkında kesin bilgilere ulaşılamadı. Desmatosel nedeniyle AZT yapılan 11 hastanın hepsinde tansiyon okuler elle normal olarak değerlendirildi.

Desmatoseli olan hastalardan 2'sine peritomi yapılarak (1'ine tıkaçla birlikte) örtü tekniği ile çok katlı AZT uygulandı. 9 hastaya ise greft tekniği ile çok katlı AZT uygulandı. Desmatosel nedeniyle AZT uygulanan 11 hastadan 2'sine birden fazla ameliyat uygulandı. Bu 2 hastadan birine AZT'dan 4 ay sonra korneal yama ve üzerine de AZT greft şeklinde uygulandı. Diğer hastaya ise greft yöntemiyle çok katlı AZT yapıldıktan 3 ay sonra, örtü yöntemiyle çok katlı AZT tekrar yapıldı, ancak aynı hastada 2 ay sonra desmatoselin tekrar ortaya çıkması üzerine korneal yama ve üzerine çok katlı amnion zarı örtü tekniği ile yerleştirildi ve bu hastada 4 ay sonra kornea yüzeyinin bütünlüğü sağlandı. Görme keskinliği persepsiyon pozitif düzeyinde olan 3 hastaya ikinci ameliyat önerilmedi ve hastalar takibe alındı. Ayrıca trikiyazisi olan hastanın kirpiklerine krioterapi uygulandı. Desmatosel nedeniyle AZT yapılan 11 hastanın 6'sına ikinci ameliyat olarak PPK planlandı, bir hastaya ise 2 kez AZT ve bir kez de AZT ve korneal yama kombine şekilde uygulandıktan sonra PPK planlandı.

Preoperatif görme keskinliğinde, postoperatif görme keskinliğine göre istatistiki olarak artış saptandı ( $p=0,03$ ).

Korneal incelme, ülser ve desmatosel nedeniyle AZT yapılan hastalar greft ve örtü tekniğinin iyileşme süresinin istatistiki olarak karşılaştırılması için sayı bakımından yeterli bulunmadı, 3 grup birleştirilerek istatistik yapıldı. Graft tekniği uygulanan hastaların iyileşme süresi  $3,59 \pm 1,37$  (1-8) ay, örtü tekniği uygulananların iyileşme süresi  $4 \pm 1,41$  (3-8) ay idi. İstatistiki açıdan her iki teknik arasında iyileşme süreleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı ( $P=0,413$ ).

#### **4.4. Büllöz Keratopatide AZT**

Büllöz keratopatili 8(%10,0) hastaya AZT uygulandı. Hastalardan 1'i erkek, 7'si kadındı. Ortalama yaş  $67 \pm 13,9$  (42-80). İyileşme süresi  $3 \pm 0,8$  (1-4) ay idi.

Büllöz keratopati gelişen hastaların hepsi psödo fakikti ve hepsinde arka kamara göz içi lensi mevcuttu. Tüm hastalarda ağrı, sulanma ve batma şikayeti mevcuttu.



Glokom nedeniyle trabekülektomi ve Ahmed glokom valvi implantasyon cerrahisi geçiren bir hastada konjonktiva açılmadan kornea üzerine çok katlı amnion zarı yerleştirildi. Diğer 7 hastaya peritomi yapılarak çok katlı amnion zarı, örtü tekniğiyle yerleştirildi. Tüm hastaların epiteli debride edildikten sonra AZT yapıldı. Sonuçta 6 hastanın batma ve ağrı şikayetlerinde preoperatif döneme göre azalma görüldü. 2 hastanın şikayetlerinde ise preoperatif döneme göre belirgin bir değişiklik görülmedi.

Görme beklentisi olmayan ve glokom nedeniyle trabekülektomi ve Ahmed glokom valv implantasyon cerrahisi geçiren hastaya takip önerildi. 7 hastaya PPK planlandı.

Preoperatif ve postoperatif görme keskinlikleri karşılaştırıldığında genel olarak artış olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

#### **4.5. Semblefaron Ayrılmasında AZT**

Semblefaronu olan 7(%8,8) hastaya AZT yapıldı. Hastaların 5'i erkek, 2'si kadındı. Ortalama yaş  $56 \pm 24,7(13-70)$  idi.

Semblefaron nedenlerine bakıldığında 4 hastada nüks pterjium, 1 hastada alkali yanık, 1 hastada Xeroderma pigmentozum, 1 hastada vernal konjonktivit sonrası limbal yetmezliğe bağlı olduğu görüldü. Tüm hastalarda göz hareketlerinde çeşitli derecelerde kısıtlılık mevcuttu. Nüks pterjiuma bağlı semblefaron gelişen hastalarda diplopi mevcuttu. Bu hastalardan 1'inde primer pozisyonda, diğer 3 hastada laterale bakışta diplopi mevcuttu. Nüks pterjiumu olan 4 hastada medial konjonktivadaki semblefaronlar eksize edildi ve medial rektus kası etrafındaki fibrotik doku temizlenerek göz hareketlerinde rahatlatma sağlandı. Konjonktiva kenarına %0,04 mitomisin C emdirilmiş süngerler 3 dakika bekletildikten sonra irrigasyon yapıldı ve doku defekti tek kat amnion zarı ile kapatıldı. Alkali yanık, Xeroderma pigmentozum ve vernal konjonktivite bağlı semblefaron gelişen olgularda ise semblefaron ayrılarak doku defekti amnion zarı ile kapatıldı. Nüks pterjiuma bağlı semblefaron cerrahisi geçiren hastalarda diplopi düzeldi.

Bir hastada postoperatif 2. ayda (nüks pterjiuma bağlı gelişen semblefaron), diğer 5 olguda ise postoperatif 3. ayda tekrar semblefaron gelişti. Nüks pterjiuma bağlı semblefaron gelişen olguların postoperatif 4.ay kontrollerinde minimal semblefaron gelişmiş olmasına rağmen göz hareketlerinde cerrahi öncesi döneme göre rahatlatma devam etmekte idi. Bu hastaların takiplerine devam edilmesine karar verildi.

Alkali yanık nedeniyle semblefaron gelişen 1 hastaya ve Xeroderma pigmentozuma bağlı semblefaron olan olguya nüks sonrası tekrar AZT planlandı. Vernal konjonktivite bağlı limbal yetmezlik ve nüks gelişen olgu takip kontrollerine gelmedi.

#### 4.6. Konjonktival Kitle Eksizyonu Sonrası AZT

Konjonktiva kitlesi olan 2(%2,5) hastaya konjonktival kitle eksizyonundan sonra AZT uygulandı. Hastaların 2'si erkekti. Ortalama yaş  $47 \pm 39,5(19-75)$  idi.

Konjonktival kitlesinde malignite şüphesi bulunan hastaya 2 kür % 0,02'lik topikal mitomisin C uygulamasından sonra kitle eksizyonu ve krioterapi uygulandı. Oluşan defekt amnion zarı ile kapatıldı. Hastanın cerrahi sonrası histopatolojik tanısı Epidermoid karsinom olarak tespit edildi. Diğer hastanın ise 6x4 mm boyutlarında hiperpigmente kitlesi mevcuttu (şekil 8).



Şekil 8. 6x4 mm boyutlarında

hiperpigmente görünümde kitle



Şekil 9. Kitle eksizyonu ve AZT sonrası

1. gün görünüm

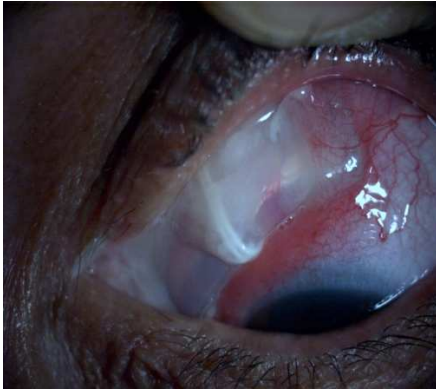
Kitle eksizyonunu takiben oluşan konjonktiva açıklığı tek kat amnion zarı ile kapatıldı (şekil 9). Hastanın cerrahi sonrası histopatolojik tanısı Kompound nevüs olarak tespit edildi.

Patoloji sonucu Epidermoid karsinom ile uyumlu olan hastada 7 ay sonra orbital MR görüntülemesinde skleral invazyon gelişmesi üzerine enükleasyon yapıldı. Diğer hastada fonksiyonel ve kozmetik açıdan olumlu sonuç alındı.

#### 4.7. İmplant Açığa Çıkmasında AZT

İmplant açığa çıkması olan 2(%2,5) hastaya AZT uygulandı. Hastalardan 1'i erkek, diğeri kadındı. Ortalama yaş  $46,5 \pm 2,12$  (45-48) idi.

Hastaların 2'si de kliniğimizde retina dekolmanı nedeniyle konvansiyonel dekolman cerrahisi geçirmişti. İki hastada da postoperatif 1 ay sonra implant açığa çıkmıştı. Hastalardan 1'inde açığa çıkan ray implantın üzeri çok katlı amnion zarı ile örtüldü ve üzerine konjonktiva kapatıldı. 3 yıllık takibinde nüks izlenmedi (şekil 10, şekil 11).



Şekil 10. Üst nazalde açığa çıkmış ray implant



Şekil 11. AZT sonrası 1. gün

ray implant ve kapatılmış

konjonktival defektin görünümü

Diğer hastanın da açığa çıkan ray implantının üzeri çok katlı amnion zarı ile kapatıldıktan 1 ay sonra nüks tespit edildi. Fascia lata ile implantın üzeri kapatıldı. 2 yıllık takiplerinde nüks izlenmedi.

#### 4.8. Kimyasal Yanıklarda AZT

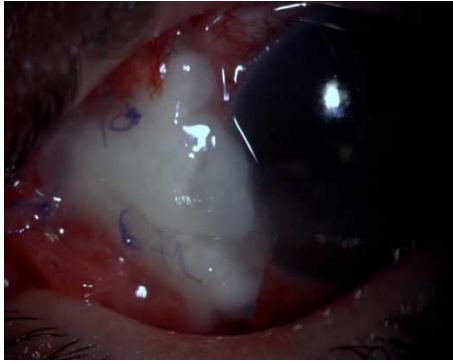
Kimyasal yanık sekeli olan 2 hastaya AZT uygulandı. Hastalardan 1'i erkek, 1'i kadındı. Ortalama yaş  $59 \pm 8,48$  (53-65) idi. Hastaların 2'sinde de alkali yaranlanmadan bir ay sonra AZT uygulandı.

AZT uygulanan hastalardan 1'ine persistan epitel defekti nedeniyle peritomi yapılarak çok katlı amnion zarı örtü yöntemiyle uygulandı. Takiplerinde hipopiyon geliştiği tespit edilen hasta kontrole gelmek istemediği için takipten çıktı. Diğer hastaya ise

persistan epitel defekti nedeniyle peritomi yapılarak çok katlı amnion zarı örtü yöntemiyle uygulandı. 3 ay sonra epitelizasyon tamamlanarak amnion zarı eridi.

#### 4.9. Amnion Zarının Diğer Kullanım Alanları

Dış merkezde sklera penetrasyon tamiri yapılan bir hasta ve kornea penetrasyon tamiri yapılan bir hasta olmak üzere 2 hastaya penetrasyon tamiri sonrası oküler yüzey rekonstrüksiyonu amacıyla AZT uygulandı. Ortalama yaş  $42,5 \pm 7,77$  (37-48) idi. Hastalardan 1'ine başka merkezde perikard grefti ile sklera penetrasyon tamiri yapılmıştı (şekil 12). Perikard greft eksizyonu yapılarak tek kat amnion zarı ile konjonktival defekt kapatıldı (şekil 13). Diğer hastaya ise başka merkezde kornea penetrasyon tamiri ve AZT uygulanmıştı ancak amnion zarının lokalize olmadığı görüldü. Kliniğimizde hastaya tekrar çok katlı AZT uygulandı ve ikinci ameliyat olarak PPK önerildi.



**Şekil 12. Perikard grefti ile sklera penetrasyon  
tamiri sonrası görünüm**



**Şekil 13. Perikard greft eksizyonu  
ve AZT sonrası 1. gün  
görünüm**

Nörotrofik keratitli 50 yaşında bir erkek hastaya AZT uygulandı. Hastada persistan epitel defekti mevcuttu. Peritomi yapılarak çok katlı AZT örtü tekniği ile uygulandı. Ameliyattan 4 hafta sonra epitel defekti tekrarladı ancak AZT öncesine göre daha küçük bir alanda epitel defekti olduğu tespit edildi. Terapötik kontakt lens ve yapay gözyaşı tedavisi ile hasta takibe alındı.

Korneada amiloid birikimi olan 14 yaşındaki bir hastaya AZT uygulandı. Şiddetli batma ve sulanması olan hastaya yüzeysel keratektomi sonrası çok katlı amnion zarı peritomi yapılarak örtü tekniği ile uygulandı. Hastanın şiddetli batma ve sulanma şikayetlerinde postoperatif 5 ay boyunca rahatlama olduğu izlendi. Ancak postoperatif 5.

aydan sonra korneada amiloid birikintileri oluşmaya başlayınca şikayetleri tekrar başladı. Yapay gözyaşı tedavisi ve terapötik kontakt lens uygulanan hastaya PPK planlandı.

Sızdıran blebi olan 18 yaşında bir kadın hastaya AZT uygulandı. Sızdıran blebin üzeri tek kat amnion zarı ile bleb alanını kapatacak şekilde örtüldü ve post operatif takiplerinde sızıntının durduğu izlendi. Postoperatif 6. aya kadar olan kontrollerinde tansiyon okuler 12-16 mm Hg Appl. düzeyleri arasında seyretti.

## 5. TARTIŞMA

Oküler yüzey kornea, limbus ve konjonktiva epiteli ile kaplanmıştır. Çeşitli hastalıklar ve travmalar sonrası oküler yüzeyde oluşan patolojilerin cerrahi tedavi seçeneklerinden biri de AZT'dur. Amnion zarının, oküler yüzey hastalıklarında uygulanması fikri ilk olarak 1940'ta ortaya atılmış olmasına rağmen birçok özelliği son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya çıkmış ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Amniotik zar epitelizasyonu hızlandırır, normal epitel fenotipini korur ve enflamasyonu, skatrizasyonu, neovaskülarizasyonu azaltır. Bu özellikleri amniotik zarın antiproteaz etkisi ile enflamasyonu baskılamasına, IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'yı arttıran lipopolisakkaritleri baskılamasına, TGF- $\beta$  sinyal sistemini ve myofibroblastların fibroblasta dönüşümünü azaltarak skar oluşumunu azaltmasına, epitelyal progenitör hücrelerin yaşam sürelerini ve koloni oluşturmalarını, hem bazal membran görevi görerek hem de içerisinde taşıdığı birçok büyüme faktörü ile artırmasına bağlıdır.<sup>77,85</sup> Amnion zarı bandaj kontakt lens gibi davranarak epiteli göz kapağı hareketlerinden korur.<sup>85</sup> Korneada perforasyon riski taşıyan olgularda derin ülserasyonların ve desmatosellerin tedavisi için gerekli olan büyüme faktörlerinin amnion zarında mevcut olduğu, amnion zarının kullanılması ile enflamasyonun baskılanacağı, ayrıca amnion zarının bazal membran ve kollajen içerirken allojenik hücre içermemesi sayesinde ileride uygulanacak penetran veya lameller keratoplastilerin başarı şansını arttıracığı savunulmaktadır.<sup>91</sup> HLA antijenlerinden A, B ve DR taşımadığı için immunojenik değildir. Örtü yöntemi uygulandığında mikroorganizmalara ve gözyaşındaki inflamatuvar maddelere karşı mekanik bariyer oluşturur.

Çalışmamızda kliniğimizde AZT uygulanmış 80 hastanın dosyasını geriye dönük tarayarak, oküler yüzey hastalıklarında amnion zarının etkinliğini araştırdık. 80 hastanın 80 gözünün alındığı çalışmada olguların 26'sında kornea ülseri, 17'sinde korneal incelme, 11'inde desmatosel, 8'inde büllöz keratopati, 7'sinde semblefaron, 2'sinde kimyasal yanık, 2'sinde konjonktival kitle, 2'sinde implant açığa çıkması, 2'sinde penetrasyon tamiri sonrası oküler yüzey rekonstrüksiyonu, 1'inde nörotrofik keratit, 1'inde korneal amiloidoz, 1'inde ise sızdıran bleb mevcuttu.

### 5.1. Kornea Ülserlerinde AZT

Kornea ülserleri iyileşmeyen epitel defektlerine, korneada incelmeye ve perforasyona yol açarak ya da lökomlara neden olarak görme kaybı yapabilirler. Patojen mikroorganizmalar korneada direkt invazyonla veya toksin ve enzimler üreterek ya da her iki yolu birlikte kullanarak keratit oluştururlar.<sup>119,120</sup> Ülserasyon alanında bulunan polimorfonükleer lökositler ve hasarlı epitel hücreleri ile keratositlerden salınan proteazların artmış aktiviteleri, stroma yıkımına katkıda bulunur. Amnion zarının proteaz inhibitörü etkisi tavşan alkali yanık modelinde gösterilmiştir.<sup>121</sup>

Uygulanan medikal tedaviye cevap alınamadığı takdirde kornea ülserasyonu ilerleyerek perforasyonlara neden olabilir. Bu durumda kullanılan cerrahi teknikler arasında penetran keratoplasti, lameller keratoplasti, konjonktival fleb ya da greft, korneal yama yer almaktadır. Kornea ülserli hastalara yapılan PPK'nin başarı şansı inflamasyon nedeniyle düşüktür. Kornea ülserli hastalara AZT uygulanması hem ülserin iyileşmesini sağlamakta hem de yapılacak PPK'nin başarı şansını artırmaktadır.

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 21 infeksiyöz korneal ülserli hastaya AZT uygulanmış ve *acanthamoeba* keratiti de dahil tüm hastalarda epitelizasyon sağlanmıştır. Çalışmada amnion zarı etken mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotikli solüsyonda bir süre bekletildikten sonra uygulanmış ve böylece amniotik zarın uzun süreli ilaç etkinliğini sağladığı bildirilmiştir.<sup>122</sup>

Gicquel ve arkadaşları yaptığı çalışmada ciddi bakteriyal keratitli 12 hastaya antibiyotik tedavisi başladıktan 2 gün sonra AZT uygulamışlar ve tüm hastalarda epitelizasyon sağladıklarını bildirmişlerdir. AZT 'nin ağrıyı azalttığı, topikal antibiyotiklerin toksik etkisine karşı korneayı koruduğu ve tedavide erken dönemde topikal steroidlerin kullanılmasına olanak sağladığı bildirmişlerdir.<sup>122</sup>

Solomon ve arkadaşları çeşitli tanılara sahip kornea perforasyonu veya desmatosel eşlik etsin ya da etmesin derin kornea ülseri olan 33 olgunun 34 gözüne AZT uygulamışlar ve 28 (%82.3) gözde başarılı sonuç elde etmişlerdir. Bu başarıyı 22 (%64.7) gözde bir kez, 5 (14.7) gözde 2 kez AZT uygulayarak sağlamışlardır.<sup>91</sup>

Çalışmamızda mantar keratiti olan bir hastaya korneal erime gelişmesi üzerine enükleasyon uygulandı, kornea penetrasyonu ile başvuran ve penetrasyon tamiri yapılan,

korneal abse ve endoftalmi tanısı olan diğer hastada fitizis bulbi gelişti. AZT uygulanan 26 gözden 24'ünde (%92,30) kornea ülserinde iyileşme sağlanarak başarılı olunmuştur. Bu başarı 23 (%88,4) gözde bir kez ve 1 (%3,84) gözde 2 kez AZT uygulanarak elde edilmiştir. 18 (%69,23) hastaya PPK planlandı. 6 hasta görme beklentisi olmadığı için sadece takibe alındı.

Kornea ülserinde amnion zarı, stromal defektin dolmasına ve bazal membran gibi görev görerek epitelizasyon sağlanmasına olanak verir. Çalışmamızda AZT uygulamasından sonra hastaların kornea ülserine bağlı ağrı başta olmak üzere rahatsızlık hislerinde azalma olduğu görüldü. Enükleasyon yapılan ve fitizis bulbi gelişen 2 hasta dışında tüm hastalarda oküler yüzey bütünlüğü sağlandı ve PPK planlanan hastalar bu ameliyat için hazır hale geldiler.

## **5.2. Korneal İncelmede AZT**

Çeşitli nedenlerle stromal incelme ve persistan epitel defekti gelişen 17 hastaya AZT uygulandı. Korneal incelmesi olan 4 olguya amnion zarı 360° peritomi yapılarak çok katlı olacak şekilde örtü tekniği ile transplante edildi. 13 olguya greft tekniği uygulandı. Graft tekniği uygulanan bir olguya da tıkaç ve greft tekniği kombine uygulandı.

Lee ve arkadaşları farklı nedenlere bağlı olarak PED veya ülseri olan 11 hastaya AZT uygulamışlar ve 10 hastada epitelizasyon sağlamışlardır. Romatoid artriti olan bir hastada başarı sağlanamamış ve başarı %90 olarak bulunmuştur.<sup>54</sup>

Prabhasawat ve arkadaşları çeşitli nedenlerle PED gelişen 28 olgunun 28 gözünü yalnız PED olan 10 göz, stroma incelmesinin eşlik ettiği 13 göz ve kornea perforasyonu gelişen 5 göz olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Yalnız PED olan grupta tek kat, diğer 2 grupta çok katlı amnion membranı uygulamışlardır. Yazarlar yalnız PED olan grupta (8/10 göz) %80, stroma incelmesinin eşlik ettiği grupta (11/13 göz) %84,6 ve kornea perforasyonu gelişen grupta (4/5 göz) %80 başarı elde etmişlerdir. Yirmisekiz olgunun 8'inde (%18,9) görme keskinliğinde düzelme saptamışlardır.<sup>90</sup>

Çalışmamızda hastaların tümünde stromal incelme ve PED birlikte mevcuttu. Bu hastaların hepsine amnion zarı çok katlı yerleştirildi. 17 hastadan 14'ünde (%82,35) ilk AZT sonrası stromal kalınlaşma ve epitelizasyon sağlandı. 3(%17,64) hastaya 2. kez AZT yapıldı. 13 hastaya PPK planlandı. Çalışmamızda bu grupta Romatoid Artrite bağlı korneal incelmesi olan bir hastada AZT ile epitelizasyon sağlandı ve görmede bir



sıralık artış elde edildi. Hastada RA bağlı kuru göz için tedaviye AZT uygulamasından önce ve sonra prezervansız yapay gözyaşı ve jellerle devam edildi. Ancak bu hastalarda tekrarlayan epitel defektleri olabileceği unutulmamalıdır. Kornea perforasyonu ile başvuran 2 hasta mevcuttu. Bu hastalardan birine ise amnion zarı üzerine doku yapıştırıcısı uygulandı ve üzerine tekrar greft tekniği ile son amnion zarı katı örtülerek 10/0 naylon ile sütür konuldu. Böylece amnion zarı doku yapıştırıcısı için gereken kuru yüzeyi sağlamış oldu.

### **5.3. Desmatoselde AZT**

Perforasyon riski bulunan kornealarda uygulanan yöntemlerden biri de konjonktiva örtmesidir ancak bu yöntem sonucunda gelişebilen vaskülarizasyon, fibrozis ve anormal epitel çoğalması ileride planlanacak keratoplasti ameliyatının başarı şansını azaltmaktadır.<sup>123</sup> Ülserlerde olduğu gibi oküler yüzeyde devam eden inflamatuvar olaylar kornea greftlerinin erken reddedilmesine sebep olabilir. Oküler yüzeyin yeniden yapılanması için ülser yatağı yeni kollajen ile dolularak stromal defekt kapanmalı, epitelizasyonun sağlanması için bazal membran görevi gören bir yüzey olmalı ve ortamdaki enflamasyon baskılanmalıdır. Amnion zarı bu özelliklere sahip, oküler yüzeyin yeniden yapılanmasını sağlayan ideal bir materyaldir.

Çalışmamızda desmatoseli olan 11 hastaya AZT yapıldı. 2 (%18.1) hastaya ikinci ameliyat ameliyat olarak tekrar AZT ya da AZT ve korneal yama kombine şekilde uygulandı. Hastaların hiçbirinde perforasyon izlenmedi ve PPK yapılanı kadar oküler yüzey stabilitesi sağlanmış oldu. 7 hastaya PPK planlandı. Çalışmamızda trikiyazis nedeniyle desmatosel gelişen bir hastaya krioterapi uygulandı. Bu şekilde mekanik kapak problemleri sonucu desmatosel gelişen hastalarda bu problemlerin çözülmesi desmatoselin tekrarlamaması açısından önemlidir.

### **5.4. Büllöz Keratopatide AZT**

Büllöz keratopati çeşitli sebeplerle gelişen endotel yetmezliği sonrasında görülen, stromal ödem, epitel ve/veya subepitelyal bül oluşumu ile karakterize bir kornea patolojisidir. Görme kaybı ve ağrı en önemli sorundur. En sık etiyolojik neden katarakt cerrahisidir. Endotel yetmezliği sonrasında stromal hidrasyon gelişmekte bu durum keratosit kaybına, Bowman ve bazal membran hasarına, intraepitelyal ödeme, epitel bazal membran arasındaki bağlantıların zayıflamasına, persistan epitel defektlerine ve

ülserle sebep olmaktadır. Görme potansiyeli olan hastalarda kornea transplantasyonu en iyi seçenektir. AZT ile ağrının giderilmesinde %90-93 başarı ve görme keskinliği artışında %44 başarı bildirilmiştir.<sup>108,124</sup> Elmas ve arkadaşları semptomatik büllöz keratopati tanısıyla AZT uyguladıkları 13 gözün 12'sinde (%92,21), ameliyat sonrası ilk 2 hafta içinde ağrı ve yanma şikayetlerinde kalıcı düzelme gözlediklerini bildirmişlerdir.<sup>125</sup>

Pires ve arkadaşları görme umudu olmayan, epitel defekti ve büllere bağlı şiddetli ağrısı bulunan 50 büllöz keratopatili hastaya amniotik membran cerrahisi uygulamışlar ve sonrasında % 90 oranında ağrıda azalma ve epitel defektinde 3 hafta içinde iyileşme bildirmişlerdir.<sup>108</sup>

Çalışmamızda 8 hastaya AZT uygulandı. 6 hastanın batma ve ağrı şikayetlerinde azalma görüldü.

Amnion zarının hasarlı bazal membran yapısına destek sağlayarak epitel migrasyonunu artırma, adezyonu güçlendirme ve apoptozisi azaltma etkilerine bağlı olarak büllöz keratopatide etki ettiği düşünülmektedir.

Amnion zar transplantasyonu keratoplasti uygulanacak vakalarda bekleme döneminde ağrı ve batmayı azaltarak rahatlama sağlamak ve vaskülarizasyon ve ülser gelişimini önleyerek keratoplastinin başarı şansını arttırmaktadır. Görme beklentisi olmayan hastalarda da batma ve ağrıyı azaltarak hastalarda semptomatik bir rahatlama sağlamaktadır.

Korneaya yapılan tüm amnion zar transplantasyonlarında terapötik kontakt lens kullanıldı. Terapötik kontakt lensin gözde kalma süresi ortalama  $4,07 \pm 1.23$  hafta (2-8) idi. Terapötik kontakt lensler kornea iyileşmesini ve epitel rejenerasyonunu artırmak için kullanılan yumuşak, ince lenslerdir. TKL'ler ağrının azaltılmasında, korneanın hidrasyonunun korunması ve ödeminin azaltılmasında, epitelyal iyileşmenin hızlandırılmasında ve kapak bozukluklarından korneanın mekanik olarak korunmasında yardımcı unsurlardır<sup>126</sup>. TKL'ler kornea yüzeyinin iyileşmesine yeterli oksijen geçirgenlikleri sayesinde yardımcı olurlar. Ayrıca göz yüzeyini dış etkilere korumak amacıyla mekanik bir bariyer gibi kullanılabilirler. AZT'dan sonra inflamasyonun azalması ve reepitelizasyonun tamamlanmasına kadar TKL'ler kullanılabilir.<sup>127</sup>

## 5.5. Semblefaron Ayrılmasında AZT

Semblefaron, kimyasal yanıklar, oküler skatrisyel pemfigoid, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis, adenoviral membranöz konjonktivit, Sjögren Sendromu ve sarkoidoz gibi hastalıklardan sonra gelişebilen, fornikte bantlar ya da tüm globu ve kapakları tutan yapışıklıklar şeklinde görülebilen bir durumdur. Semblefaron kapakların ve globun hareketlerinde kısıtlılığa neden olabilir.

Çalışmamızda semblefaronu olan 7 hastaya AZT yapıldı. Semblefaron etiyolojisi 4 hastada nüks pterjium, 1 hastada alkali yanık, 1 hastada Xeroderma pigmentozum, 1 hastada vernal keratokonjonktivite bağlı gelişen limbal yetmezliğe bağlı idi. Pterjium eksizyonu sonrası gelişen semblefaronların eksizyonundan sonra tenon altında %0,04 mitomisin C emdirilmiş süngerler 3 dakika bekletildikten sonra irrigasyon yapıldı ve amnion zarı ile yüzey örtüldü. Nüks pterjiuma bağlı semblefaron cerrahisi geçiren hastalarda diplopi düzeldi. Nüks pterjiuma bağlı semblefaron gelişen olguların postoperatif 4.ay kontrollerinde minimal semblefaron olmasına rağmen göz hareketlerinde cerrahi öncesi döneme göre rahatlatma devam etmekte idi. Pterjium nüksleri yoktu. Bu hastaların takiplerine devam edilmesine karar verildi.

Yao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 7 hastanın 7 gözüne nüks pterjium eksizyonu sonrasında çıplak sklera üzerinde %0,02 mitomisin C 5 dakika bekletildikten sonra AZT ve limbokonjonktival otogreft yapılmış. 6 gözde nüks olmaksızın oküler hareket kısıtlılığı ortadan kalkmıştır, 1 gözde ise fibrovasküler dokunun tekrar oluştuğu ve cerrahi öncesi dönemden daha az olmak üzere hareket kısıtlılığının devam ettiği görülmüştür.<sup>128</sup>

Semblefaron çıkarılması sonrası konjonktivada oluşan defektler kendi hallerine bırakıldığında bu bölgede granülasyon dokusu oluşabileceği için bu bölgenin amnion zarı ile kapatılması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>129</sup>

## 5.6. AZT'nun Diğer Kullanım Alanları

Konjonktivadan kitle eksizyonu sonucu oluşan geniş doku defektlerini kapatmak için konjonktival otogreft ve oral mukoza transplantasyonları cerrahi seçenekler arasındadır. Ancak bu yöntemler komplikasyonlara neden olmaktadır. Son yıllarda bu amaçla amnion zar transplantasyonu uygulanmaya başlanmıştır.

Espana ve arkadaşları geniş konjonktiva tümörü olan 16 gözde total tümör eksizyonundan sonra oküler yüzey rekonstrüksiyonunda saklanmış amnion zarı kullanmışlar ve olguların tümünde ameliyat sonrası oküler yüzeyde hızlı bir iyileşme olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmalarda ameliyat sonrası izlemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmamış, yalnız 1 olguda tümör nüksü bildirilmiştir.<sup>130</sup>

Gündüz ve arkadaşları geniş konjonktiva tümörü olan 10 göze total tümör eksizyonundan sonra oküler yüzey rekonstrüksiyonu için taze amnion zarı kullanmışlar ve amnion zarının düzenli bir oküler yüzey sağlanmasında etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Ameliyat sonrası izlem süresince 1 olguda semblefaron gelişimi ve 2 olguda kısmi limbal kök hücre yetmezliği bildirmişlerdir.<sup>131</sup>

Çalışmamızda konjonktival kitlesinde malignite şüphesi bulunan hastaya 2 kür % 0,02'lik topikal mitomisin C uygulamasından sonra kitle eksizyonu ve krioterapi uygulandı. Oluşan defekt amnion zarı ile kapatıldı. Hastanın cerrahi sonrası histopatolojik tanısı Epidermoid karsinom olarak tespit edildi. Bu hastada 7 ay sonra orbital MR görüntülemesinde skleral invazyon gelişmesi üzerine enükleasyon yapıldı. Konjonktival epidermoid karsinomlar kendiliğinden ya da konjonktiva–korneal intraepitelyal neoplaziden gelişen malign tümörlerdir. Nadiren metastaz yapmakla birlikte sklera ve korneaya invaze olarak göz küresi içine ilerleyebilir. Sistemik morbiditesi bulunan konjonktival epidermoid karsinomlarda cerrahi sonrası nüks oranı % 15-52 arasında değişmektedir.<sup>132</sup> Temiz cerrahi sınırlarla kitlenin total eksizyonu tedavide altın standarttır ancak büyük tümörlerde, zor lokalizasyonlarda ve diffüz yayılımlarda bunu sağlamak her zaman mümkün değildir.<sup>133</sup> Antineoplastik ajanlar büyük kitlelerin ameliyat öncesi küçültülmesinde veya küçük kitlelerin de eradikasyonunda kullanılmaktadır. Diğer hastanın ise 6x3 mm boyutlarında hiperpigmente görünümdeki kitle eksizyonunu takiben oluşan konjonktiva açıklığı tek kat amnion zarı ile kapatıldı ve histopatolojik tanısı Kompound nevüs olarak tespit edildi ve hastada fonksiyonel ve kozmetik açıdan olumlu sonuç alındı. Yapılan çalışmalarda AZT konjonktival tümör eksizyonu sonrasında konjonktiva rekonstrüksiyonunda güvenli ve etkin bir yöntem gibi görünmektedir ancak bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle bu konuda kesin bir şey söylenememektedir.

Retina dekolmanı nedeniyle konvansiyonel cerrahi yapılan 2 hastada konjonktival erime nedeniyle açığa çıkan ray implantın üzeri amnion zarı ile örtüldü. Hastalardan

1'inde ray implant tekrar açığa çıktı ve fascia lata ile birlikte amnion zarı ile örtüldü ve her 2 hastada konjonktival rekonstrüksiyon sağlanmış oldu.

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. Limbal kök hücre yetmezliği korneada konjonktivalizasyon, vaskülarizasyon, kronik enflamasyon ve iyileşmeyen epitel defektlerine neden olur. Konjonktival hücrelerin ciddi zarar görmesi ise mukus eksikliği ve kuru göze, subkonjonktival enflamasyon ve fibrozise neden olur. Asit yapıdaki maddeler genelde derin penetrasyon göstermemekte, alkali yanıklar ise derin yapılara kadar infiltrasyon gösterebilmektedirler. Bu maddelerle karşılaşmayı takiben oluşan akut hasardan sonra dokuda gelişen enflamasyon da ayrıca hasar oluşturmaktadır. İnflamatuvar hücrelerden salınan serbest radikaller ve kollajenazlar yara iyileşmesini geciktirmekte ve steril korneal ülserlere hatta perforasyonlara sebep olabilmektedir. Medikal tedavide akut dönemde sistemik tetrasiklin ve topikal steroidler ve antibiyotikler kullanılır. Sert kontakt lenslerin kornea yüzeyine yapıştırılması (glued on-hard contact lens), doku yapıştırıcıları yanında tenoplasti ve keratoplasti gibi bir takım cerrahi uygulamalar ciddi yaralanmalarda kullanılmaktadır.<sup>134</sup> Meller ve arkadaşları alkali ve termal yanık olan 13 göze yaralanmadan itibaren 2 hafta içerisinde AZT uygulamışlar. Hafif ve orta derecedeki yanıklarda AZT'nin tek başına yeterli olduğunu ancak ciddi yanıklarda AZT'nin limbal stromal enflamasyonu azalttığını ancak limbal kök hücre yetmezliğini önleyemediğini ve bu vakalarda limbal kök hücre transplantasyonunun gerekli olduğunu belirtmişlerdir.<sup>98</sup> Kobayashi ve arkadaşları kimyasal yanık olan 5 göze AZT uygulamışlar hafif ve orta dereceli yanıklarda akut dönemde acil şekilde uygulanan AZT'nin oküler yüzey bütünlüğünün sağlanmasında başarılı olduğunu bildirmişlerdir.<sup>135</sup>

Çalışmamızda alkali yanığa bağlı persistan epitel defekti olan 2 hastaya alkali yaralanmadan bir ay sonra AZT uygulandı. Hastalardan 1'inde hipopiyon gelişmesi üzerine hasta tedaviyi kabul etmeyerek takipten çıktı ancak diğer hastada 3 ayın sonunda epitelizasyon tamamlanarak amnion zarı eridi. Das ve arkadaşları psödotakik büllöz keratopatili bir hastaya epitelial debridman ve anterior stromal puncture sonrası AZT uygulamışlar ve 4 hafta sonra fungal keratit geliştiğini bildirmişlerdir. Yazarlar

AZT'nin güvenli olmasına rağmen özellikle bozuk oküler yüzeylerde bu ameliyatın mikrobial enfeksiyon riski olduğunu bildirmişlerdir.<sup>136</sup>

Amiloidin kornea birikimi primer veya sekonder lokalize amiloidoz ve primer sistemik hastalık halinde görülür. Protein depozitleri primer sistemik amiloidoziste olduğu gibi immunoglobulin hafif zincirlerinden oluşabileceği gibi sekonder amiloidde olduğu gibi amiloid A proteininden, ailesel amiloidozda olduğu gibi albumin formlarından ve AP olarak bilinen proteinden oluşabilir. Histolojik tanı ekstrasellüler hyalin depozitlerinin Kongo kırmızısı ile boyanması veya özel amiloid proteinlerinin immunoflüoresan boyaması ile gösterilebilirler. Korneal amiloidozis tanısı ile takipli olan hastaya yüzeyel keratektomi ve amnion zar transplantasyonu uygulandı. Hastanın şiddetli batma ve sulanma şikayetlerinde postoperatif 5 ay boyunca rahatlama olduğu izlendi. Ancak postoperatif 5. aydan sonra korneada amiloid birikintileri oluşmaya başlayınca şikayetleri tekrar başladı. Yapay gözyaşı tedavisi ve terapötik kontakt lens uygulanan hastaya PPK planlandı. Ancak tüm tedavilere rağmen bu hastalarda nöksler olabileceği unutulmamalıdır.

Trigeminal sinirin oftalmik dalı (V1) korneanın, konjonktivanın, üst ve alt göz kapaklarının duysal innervasyonunu sağlar. Bu duysal innervasyonun sağladığı oküler duyarlılık göz yaşı sentezi, göz kırpma ve kapama reflekslerinin çalışmasına olanak sağlar ve oküler yüzeyin bütünlüğünün korunmasına yardım eder. Oftalmik sinirin herhangi bir yerde kesintiye uğraması korneal anesteziye neden olur. Göz yaşı sentezi ve göz kırpma refleksi azalır. Epitel yapısı bozularak iyileşmeyen epitel defektlerine ve korneal ülserlere neden olabilir. Chen ve arkadaşları 16 nörotrofik keratitli hastaya AZT uygulamışlar ve 12 hastada (%76) 3 hafta içerisinde epitelizasyon geliştiğini gözlemlemişlerdir.<sup>137</sup> Nörotrofik korneal ülserlerin en sık nedenleri arasında başta herpetik keratitler, diabetes mellitus, trigeminal siniri etkileyen tümörler, radyasyon ve ön segment cerrahisi yer alır. Nörotrofik kornea ülseri nedeniyle AZT uyguladığımız hastamızda geçirdiği kaza sonrası şikayetlerinin başlaması nedeniyle etiolojide travma olabileceği düşünüldü. Hastaya yapılan AZT sonrası 4. haftada epitel defekti tekrar ortaya çıktı ancak AZT öncesine göre epitelyum defektinde küçülme mevcuttu. Yapay gözyaşı ve TKL ile tedaviye devam edilmesine karar verildi.

Filtran cerrahi sonrası sızdıran bleb gelişimi cerrahi sonrası erken ya da geç dönemde oluşabilen bir komplikasyondur. Bu komplikasyonun gelişme riski özellikle

antimetabolitlerin (mitomisin-C, 5-florourasil) kullanılmasıyla artmaktadır. Sızıntılı kistik bleblerin onarımında en sık konjonktiva ve/veya tenonun ilerletilmesi ya da konjonktiva otogreftleri kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı görüşler yer almaktadır. Budenz ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif randomize kontrollü çalışmada sızıntılı blebleri olan 15 olguda bleb onarımı için amnion membranını uygulamışlar ve 15 olguda da konjonktiva ilerletme yöntemini kullanmışlardır. İki yıllık takip periyodu sonunda amnion zarı uygulanan grupta %46.7 (7/15), konjonktiva ilerletilmesi uygulanan grupta %100 başarı elde etmişler ve amnion membranının konjonktiva ilerletilmesine alternatif olamayacağını bildirmişlerdir.<sup>138</sup> Kee ve arkadaşları sızıntılı blebi olan 2 olguda bleb revizyonu için amnion membranını kullanmışlar ve her iki olguda da başarı elde etmişlerdir. Yazarlar amnion membranın sızıntılı bleblerin tamirinde alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>139</sup>

Bizim çalışmamızda AZT uyguladığımız tek hastada bleb yerinden sızıntı durmuş ve takiplerinde nüks izlenmemiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Amnion membranı hazırlanması ve saklanabilmesi kolay, taze kullanılabilen ve hazırlanması için yüksek maliyetler gerektirmeyen ucuz bir materyaldir.
- Amnion zarının yapısında insan lökosit antijenleri bulunmadığı için non immunojenik kabul edilir. Amnion zarının epitelizasyonu hızlandırması, enflamasyonu, skatrizasyonu ve neovaskülarizasyonu azaltması nedeniyle oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde önemli bir yere sahiptir.
- AZT hem kornea ülserlerinde iyileşme sağlamak ve hem de kornea nakli planlanıyorsa oküler yüzeyin sakınlaşması için zaman kazandırmaktadır. Çalışmamızda medikal tedaviye dirençli, progresyon gösteren kornea ülserli 26 (%32,5) hastaya AZT uygulandı. 24 hastada kornea ülserinde iyileşme sağlanarak başarılı olundu. AZT'nun medikal tedaviye dirençli kornea ülserlerinde etkin ve güvenilir bir seçenek olduğuna karar verildi.
- AZT korneal incelme ve desmatosellerin tedavisinde stromal defektin doldurularak epitelizasyon sağlanmasında başarılı bulunmuştur. Perfore desmatosellerde tek başına amnion zarının mekanik gücü yetersiz kaldığında korneal yamalarla kombine uygulaması da başarılı sonuçlar vermektedir.
- Büllöz keratopatili hastalarda amnion zarının hastaların şikayetlerini azaltarak semptomatik rahatlama sağladığı görülmüştür. Kornea yüzeyinde batma, ağrı yapabilecek epitel bozukluklarının, depozitlerin tedavisinde yüzeyel keratektomi ile birlikte AZT uygulaması başarılı sonuçlar vermektedir.
- Semblefaron ayrılması, konjonktival kitle eksizyonlarında amnion zarı hızlı bir iyileşme ve düzgün bir oküler yüzey oluşmasını sağlamaktadır. İstenilen boyutlarda uygulanarak geniş konjonktival defektlerin kapatılmasına olanak vermektedir.
- Sızıntılı bleblerde AZT sklera rekonstrüksiyonu ile birlikte kombine olarak ya da konjonktiva ilerletilmesine alternatif olarak kullanılabilir.
- İmplant açığa çıkan durumlarda amnion zarı tek başına ya da fascia lata gibi başka materyallerle birlikte kullanılabilir.
- Amnion zarının kullanımı ile ilgili deneyimler artmıştır ve zamanla amnion zarının kullanılacağı yeni alanlar ortaya çıkacaktır.



## 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**;91:1042-1047
2. **Kenyon K, Roberts C.** Noninfected corneal ulceration *Int Ophthalmol Clin* **1984**; 24: 179-97
3. **Donshik P.** Therapeutic contact lenses. *Ophthalmol clin North Am* **1989**; 2:229- 311
4. **Feder R, Krachmer J.** Conjunctival resection for treatment of the rheumatoid corneal ulceration. *Ophthalmology* **1984**; 91: 111-5
5. **Bessant D,Dart J.** Lamellar keratoplasty in the management of inflammatory corneal ulceration. *Eye* **1994**; 8: 22-8
6. **Donzis P, Mondino B.** Management of noninfectious corneal ulcers. *Surv Ophthalmol* **1987**;32: 94-110
7. **Portnoy S, Insler M, Kaufman H.** Surgical management of corneal ulceration and perforation. *Surv Ophthalmol* **1989**; 34: 47-58
8. **Kim JC, Tseng SC.** Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit comeas. *Cornea* **1995**; 14: 473-484.
9. **Sangwan V, Burman S, Tejwani S.** Amniotic membrane transplantation: A review of current indications in the management of ophthalmic disorders. *Indian J Ophthalmol* **2007**;55:251-60
10. **Doğru M, Tsubota K.** Survival analysis of conjunctival limbal grafts and amniotic membrane transplantation in eyes with total limbal stem cell deficiency. *Am J Ophthalmol* **2005**;40(2):305-306.
11. **Grueterich M, Espana EM, Tseng SCG.** Ex vivo expansion of limbal epithelial stem cells: amniotic membrane serving as a stem cell niche. *Surv Ophthalmol* **2003**;48:631-646.
12. **Gipson IK, Inatomi T:** Cellular origin of mucins of the ocular surface tear film. *Adv Exp Med Biol* 438:221-7, **1998**
13. *American Academy Of Ophthalmology. Fundamentals and principles Ophthalmology* . Section 2, pp. 45, **2005-2006.**
14. **McKown RL, Wang N, Raab RW.** Lacritin and other new proteins of the lacrimal functional unit. *Experimental Eye Research* **88**;2009 848-858.
15. **Zoukhri D.** Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res.* **2006**;82(5):885-898.
16. **Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC.** The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res.* **2004**;78:409-416.

17. **Dastjerdi MH, Dana R.** Corneal nerve alterations in dry eye-associated ocular surface disease. *Int Ophthalmol Clin.* **2009** Winter;49(1):11-20.
18. **Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME.** The diagnosis and management of dry eye. A twenty-five-year review. *Cornea.* **2000**;19(5):644-649.
19. **Rolando M, Zierhut M.** The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol.* **2001**;45(suppl 2):S203-S210.
20. **Dartt DA.** Neural regulation of lacrimal gland secretory processes. Relevance in dry eye diseases. *Progress in Retinal and Eye Research.* **2009**;28:155-177.
21. *American Academy Of Ophthalmology. External Disease and Cornea.* Section 8, pp. 8-9, **2005-2006.**
22. **Soong HK.** Corneal Epithelium. In: *Yanoff M, Duker JS, eds. Ophthalmology*, second ed. London, UK: Mosby, **1999**; section 5: 2;1-81
23. **Kylce SD Beuerman RW.** Structure and function of the cornea, in: Kaufman HE, Baron BA, McDonald MB, eds. *The Cornea*, second ed. Woburn, MA, ABD: Butterworth Heinemann, **1999**; Chapter 1: 1-58
24. **Fine BS, Yanoff M.** *Ocular Histology. A text and Atlas.* 2<sup>nd</sup> ed. Hagerstown, MD, Harper & Row Publishers, Inc, pp. 163-168, **1979.**
25. **Dua HS, Gones JAP, Singh A.** Corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol* **1999**;78: 401-408
26. **Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell E.** *Histology of the human eye.* WB Saunders **1971**;55:11.
27. **Fini EM.** Keratocyte and fibroblast phenotypes in repairing cornea. *Progress in Retinal and eye Research* **1999**;18:529-551.
28. **Williams PL, Warwick R.** *Gray's Anatomy*, 36<sup>th</sup> ed. Edinburgh. Churchill Livingstone, pp. 1152-1156, **1980.**
29. **Hogan MJ, Zimmerman LE.** *Ophthalmic Pathology.* Philadelphia-London: WB Saunders Company, pp. 200 -250, **1962.**
30. **Kim T, Palay DA.** Developmental abnormalities of the cornea: developmental corneal anomalies of size and shape. In: Kratchmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (eds). *Cornea*, St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., pp. 871-884, **1997.**
31. **Apple DJ, Rabb MF.** *Ocular Pathology*, 4<sup>th</sup> St Louis: Mosby Year Book, Inc. **1991.**
32. **Robert L. Legeais JM. Robert AM.** Corneal collagens. *Pathol Biol* **2001**;49:353-363
33. **Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, Edlerhauser HF,** Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res* **1985**;4:671-677
34. **William M.Hart.** *Adler's Physiology Of The Eye.* Ninth ed. pp. 29-70, **1992.**

35. **Dua HS, Blenco AA.** Limbal stem cell of corneal epithelium. *Surv ophthalmol* **2000**; 44:415-425
36. **Newell FW.** Anatomy of the cornea. *Ophthalmology , Principles and Concepts* **1992**; 13:8-13.
37. **Amenta PS, Martinez-Hernandez A, Treistad RL.** Repair and regeneration. In: Damjanov I, Linder J (eds). *Anderson's Pathology*, 10<sup>th</sup> ed, St. Louis: Mosby-Year Book, Inc, pp. 416-447, **1996**.
38. **Kruse FE.** Stem cells and corneal epithelial regeneration. *Eye* 8: pp. 170-183, **1994**.
39. **Zeiske JD, Bukusoglu G, Gipson IK.** Enhancment of vinculin synthesis by migrating stratified squamous epithelium. *J Cell*
40. **Zeiske JD, Gipson IK.** Agent that affect corneal wound healing; Modulation of structure and function. Albert DM, Jacobiec FA eds. *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia saunders, 1093-1099, **1994**.
41. **Zeiske JD.** Perpetuaton of stem cells in the eye. *Eye* 8: pp. 163-169, **1994**
42. **Zeiske JD, Bukuşoğlu G, Yankauckas MA.** Characterization of a potential marker of corneal epithelial stem cells. *Invest Ophthalmology Vis. Sci.* 33(1): pp. 143-151, **1992**.
43. **Ayyala RS, Leibowitz HM.** Disorders of the corneal limbus. In: *Corneal Disorders*. In: Leibowitz, Waring, ed. WB Saunders Co., Philadelphia, **1998**:394-431.
44. **Chung JH, Fagerholm pp.** Treatment of rabbit corneal alkali wounds with human epidermal growth factor. *Cornea* 8: **1989**.
45. **Tseng SCG, Hirst LW, Farozdoghi M, Green WR.** Goblet cell density and vascularization during conjunctival transdifferentiation. *Inves Ophthalmol Vis Sci* **1984**; 25:1168-1176
46. **Shapino Ms, Friend J, Thoft RA.** Corneal reepitelization from the conjonctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1981**; 21: 135-142
47. **Bourchard CS, Cameron JD, Schultz GS.** Pathologic responses of the cornea, sclera and ocular adnexa: Ocular immune respons, corneal reaction to injury, modulation of corneal wound healing. In: Kratchamer JH, Mannis MJ, Holland EJ (eds). *Cornea*, St. Louis: Mosby Year-Book, Inc., pp. 68-128, 163-198, **1997**.
48. **Kuwaboran T, Perkins DG, Cogan DG.** Sliding of the epithelium in experimental corneal wounds, *invest Ophthalmol Vis Sci* **1976**; 15: 4-14 Biol. 1989;109:571-6
49. **Lawton AW.** Structure and function of the eyelids and conjonctiva. in: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, eds. *The Cornea*, second ed. Woubum, MA, ABD: Butterworth-Heinemann, **1999**; Chapter 2: 23-31

50. **Davis JW:** Skin transplantation with a review of 550 cases at the Johns Hopkins Hospital  
*Johns Hopkins Med J* **1910**;15:307.
51. **De Rotth A.** Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane. *Arch Ophthalmol.*  
**1940**; 23: 522-525
52. **Sorsby A, Symons HM.** Amniotic membrane grafts in coustic burns of the eye. *Br J Ophthalmol* **1946**; 30: 337-345
53. **Sorsby A, Hythorne J, Reed H.** Futher experience with amniotic membrane grafts in coustic burns of the eye.  
*Br J Ophthalmol* **1947**; 31: 409-418
54. **Lee SH, Tseng SC.** Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol* **1997**; 123: 303-312
55. **Bourne GL.** The microscopic anatomy of the human amnion and chorion. *Am J Obstet Gynecol* **1960**;79:1070-1073.
56. **Van Herendaal BJ, Oberti C, Brosens I.** Microanatomy of the human amniotic membrane: a light microscopic transmission and scanning microscopic study. *Am J Obstet Gynecol* **1978**;131:872-880.
57. **Fukuda K, Chikama T, Nakamura M, Nishida T.** Differential distribution of sub-chains of the basement membrane components type IV collagen and laminin among the amniotic membrane, cornea and conjunctiva. *Cornea* **1999**;18:73-79.
58. **Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ.** Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res* **2000**;20:173-177.
59. **Solomon A, Rosenblatt M, Monroy D, Ji Z, Pflugfelder SC, Tseng SCG.** Suppression of interleukin 1 alpha and interleukin 1 beta in the human limbal epithelial cells cultured on the amniotic membrane stromal matrix. *Br J Ophthalmol* **2001**;85:444-449.
60. **Adinolfi M, Akle CA, McColl I.** Expression of HLA antigens, beta2- microglobulin and enzymes by human amniotic epithelial cells. *Nature* **1982**;295:325-327.
61. **Srinivasan R, T SS, Gupta A, Kaliaperumal S.** Hypopyon iritis after primary fresh amniotic membrane transplantation. *Cornea* **2007**;26:1275-1276.
62. **Gabler B, Lohmann CP.** Hypopyon after repeated transplantation of human amniotic membrane onto the corneal surface. *Ophthalmology* **2000**;107:1344-1346.
63. **Lee H, Niederkorn JY, Neelam S, Mayhew E, Word RA, McCulley JP, Alizadeh H.** Immunosuppressive factors secreted by human amniotic epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2005**;46:900-907
64. **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**; 70:329-337.
65. **Hao Y, Ma DH, Hwang DG.** Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea* **2000**;19:348-352.

66. **Akle CA, Adinolfi M, Welsh KI, et al.** Immunogenicity of human amniotic epithelial cells after transplantation in to volunteers. *Lancet* **1982**;2:1003-1005.
67. **Meller D, Tseng SCG.** Conjunctival epithelial cell differentiation on amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.***1999**; 40: 878886.
68. **Na BK, Hwang JH, Kim JC, Shin EJ, Kim JS, Jeong JM, Song CY.** Analysis of human amniotic membrane components as proteinase inhibitors for development of therapeutic agent of recalcitrant keratitis. *Trophoblast Res.* **1999**; 13:459-466.
69. **Park WC, Tseng SCG.** Modulation of acute inflammation and keratocyt death by suturing, blood and amniotic membrane in PRK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,**2000**; 41: 2906-2914.
70. **Woo H-M, Kim MS, Kweon O-K, Kim D-Y, Nam T-C, Kim JH.** Effect of amniotic membrane wound healing and stromal remodeling after excimer laser keratectomy in rabbit cornea *Br J Ophtalmol* **2001**; 85: 345-349.
71. **Wang MX, Gray TB, Parks WC, Prabhasawat P, Culbertson WW, Forster RK, Hana K, Tseng SCG.** Corneal haze and apoptosis is reduced by amniotic membrane matrix in excimer laser photoablation in rabbits. *J Cat Refract Surg* .**2001**;27:310-319.
72. **Dua HS, Azuara-Blanco A.** Amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol* **1999**; 83:748-752
73. **Dua HS, Gomes JA, King AJ, Maharajan VS.** The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* **2004**;49:51-77.
74. **Kobayashi N, Kabuyama Y, Sasaki S, Kato K, Homma Y.** Suppression of corneal neovascularization by culture supernatant of human amniotic cells. *Cornea* **2002**;21:62-67.
75. **Kim JS, Park SW, Kim jh, et al .** Temporary amniotic membrane graft promotes healing and inhibits protease activity in corneal wound induced by alkali burn in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1998**;39:s90.
76. **Tseng SCG, Li D-Q, Ma X.** Down-regulation of TGF- $\alpha$ 1,  $\alpha$ - 2,  $\alpha$ - 3, and TGG-  $\alpha$  receptor II expression in human corneal fibroblasts by amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1998**;39: 428.
77. **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**;179:325-335.
78. **Talmi YP, Sigler L, Inge E, Finkelstein Y, Zohar Y.** Antibacterial properties of human amniotic membranes. *Placenta* **1991**;12:285-288.
79. **Robson MC, Krizek TJ.** The effect of human amniotic membranes on the bacteria population of infected rat burns. *Ann Surg* **1973**;177:144-149.
80. **Zohar Y, Talmi Y.S, Shvili Y, et. al.** Use of amniotic membrane in otolaryngologic practice. *Laryngoscope* 97, pp. 978-980, **1987**.

81. **Schroeder A, Theiss C, Steuhl KP, Meller K, Meller D.** Effects of the human amniotic membrane on axonal outgrowth of dorsal root ganglia neurons in culture. *Curr Eye Res* **2007**;32:731-738.
82. **Sato H, Shimazaki J, Shimazaki N, et al:** Role of growth factors for ocular surface reconstruction after amniotic membrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1998**;39: 428.
83. **Terranova VP, Lyall RM:** Hemotaxis of human gingival epithelial cells to laminin: a mechanism for epithelial cell apical migration. *J Periodontol* **1986**;57:311-7.
84. **Khodadoust AA, Silverstein AM, Kenyon KR, Dowling je:** Adhesion of regenerating corneal epithelium: the role of basement membrane. *Am J Ophthalmology* **1968**;65:339-48.
85. **Tseng SCG:** Amniotic membrane transplantation for Ocular Surface Recostruction. *Biosence Reports*, Vol. 21, No. 4, August **2001**
86. **Griss O,del Campo Z, Wolley –Dod C et al.** Amniotic membrane implantation as a therapeutic contact lens for the treatment of epithelial disorder. *Cornea* **2002**; 21: 22-27.
87. **Willoughby CE, Batterbury M,Kaye SB, et al.** Collagen corneal shields. *Survey Ophtalmol.***2004**;47:51-77
88. **Philips J Adds et al.** *Br J. Ophtalmol*:**2001**;85;905-907
89. **Baum J.** Amniotic membrane transplantation: Why is it effective? *Cornea* **2002**; 21: 339 -341.
90. **Prabhasawat P, Tesavibul N, Komolsuradej W.** Single and multilayer amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defect with and without stromal thinning and perforation. *Br J Ophthalmol* **2001**;85:1455-1463.
91. **Solomon A, Meller D, Prabhasawat P, John T, Espana EM, Steuhl KP, Tseng SCG.** Amniotic membrane grafts for nontraumatic corneal perforations, descemetocoeles, and deep ulcers. *Ophthalmology* **2002**; 109: 694-703.
92. **Hanada K, Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K.** Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera. *Am J Ophthalmol* **2001**; 131: 324-331.
93. **Duchesne B, Tahi H, Galand A.** Use of human fibrin glue and amniotic membrane transplant in corneal perforation. *Cornea* **2001**; 20: 230-232.
94. **Holland EJ, Schwartz GS.** Epithelial stem cell transplantation for severe ocular surface disease. *N Engl J Med* **1999**;340:1752-3.
95. **Anderson OF, Ellies P, Pires RTF, Tseng SCG.** Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol* **2001**; 85: 567-575.

96. **Tseng SCG, Prabhasawat P, Barton K, Gray T, Meller O.** Amniotic membrane transplantation with or without limbal allografts for corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol* **1998**; 116: 431-441.
97. **Sangwan VS, Matalia HP, Vemuganti GK.** Clinical outcome of autologous cultivated limbal epithelium transplantation. *Indian J Ophthalmol* **2006**;54:29-34
98. **Meller D, Pires RTF, Mack RJS, Figueiredo F, Heiligenhaus A, Park WC, Prabhasawat P, John T, McLeod SD, Steuhl KP, Tseng SCG.** Amniotic membrane transplantation for acute chemical and thermal burns. *Ophthalmology* **2000**;107:980-990.
99. **Tejwani S, Kolari RS, Sangwan VS, Rao GN.** Role of amniotic membrane graft for ocular chemical and thermal injuries. *Cornea* **2007**;26:21-26.
100. **Uçakhan ÖÖ, Köklü G, Fırat E.** Oküler Yüzey Rekonstrüksiyonunda Amniotik Membran Transplantasyonu. *T Klin Ophthalmol* **2001**, 10-13.
101. **Heiligenhaus A, Shore JW, Rubin PA, Foster CS.** Long-term results of mucous membrane grafting in ocular cicatricial pemphigoid. Implications for patient selection and surgical considerations. *Ophthalmology* **1993**; 100:1283-1288.
102. **Rauscher FM, Barton K, Budenz DL, Feuer WJ, Tseng SC.** Long-term outcomes of amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. *Am J Ophthalmol* **2007**;143:1052-1054
103. **Tsai YY, Lin JM, Shy JD.** Acute scleral thinning after pterygium excision with intraoperative mitomycin C: a case report of scleral dellen after bare sclera technique and review of the literature. *Cornea* **2002**;21:227-229.
104. **Ma DH, See L, Liao S, Tsai RJ.** Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment. *Br J Ophthalmology* **2000**; 84: 973-8.
105. **Özer A, Yıldırım N, Erol N, Yurdakul S.** Long-Term Results of Bare Sclera, Limbal-Conjunctival Autograft and Amniotic Membrane Graft Techniques in Primary Pterygium Excisions. *Ophthalmologica* **2009**;223:269-273
106. **Alpay A, Uğurbaşı SH, Erdoğan B.** Comparing techniques for pterygium surgery. *Clinical Ophthalmology* **2009**;3 69-74
107. **Tseng SCG, Prabhasawat P, Lee S -H.** Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol* **1997**;124:765 -774.
108. **Pires RTF, Tseng SCG, Prabhasawat P, Puangsricharern V, Maskin SL, Kim JC, Tan DTH.** Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol* **1999**;117: 1291-97.
109. **Sridhar MS, Sangwan VS, Bansal AK, Rao GN.** Amniotic membrane transplantation in the management of shield ulcers of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. **2001** Jul;108(7):1218-1222.

110. **Meller D, Maskin SL, Pires RTF, Tseng SCG.** Amniotic membrane transplantation for symptomatic conjunctivochalasis refractory to medical treatments. *Cornea* **2000**;19:796-803
111. **Choi YS, Kim JS, Wee WR, Lee JH.** Effect of the application of human amniotic membrane on rabbit corneal wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy. *Cornea* **1998**;17: 389 -395
112. **Pooniyathalang A, Preechawat P, Pomsathit J, Mahaisaviriya P.** Reconstruction of contracted eye socket with amniotic membrane graft. *Ophthal Plast Reconstr Surg* **2005**;21:359-62.
113. **Ti SE, Tow SL, Chee SP.** Amniotic membrane transplantation in entropion a surgery. *Ophthalmology* **2001**;108:1209-1217.
114. **Meller D, Pires RTF, Tseng SCG.** Ex vivo preservation and expansion of human limbal epithelial stem cells on amniotic membrane cultures. *Br J Ophthalmol* **2002**; 86: 463-471.
115. **Kruse FE, Rohrschneider K, Völeker HE.** Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology* **1999**; 106: 1504-1511.
116. **Letko E, Stechschulte SU, Kenyon KR, Sadeq N, Romero TR, Samson CM, et al.** Amniotic membrane inlay and overlay grafting for corneal epithelial defects and stromal ulcers. *Arch Ophthalmol* **2001**; 119: 659-663.
117. **Yaycıoğlu RA, Akova YA.** Amnion Membran Transplantasyonunun Oftalmolojide Yeri. *T Klin J Ophthalmol* **2003**;12: 227-234.
118. **Kruse FE, Rohrschneider K, Völeker HE.** Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology* **1999**; 106: 1504-1511.
119. **Kim JS, Kim JC, Park WC.** Amniotic membrane transplantation in Infectious Corneal Ulcers. *Cornea* **2001** 20(7):720-726
120. **Mehra KS, Singh R.** Lysozyme in corneal ulcer. *Ann Ophthalmol* **1975**:1470-1472.
121. **Sippel KC, Ma JJK, Foster es.** Amniotic membrane surgery. *Curr Opin Ophthalmol* **2001**; 12: 269-281.
122. **Gicquel JJ, Bejjani R, Ellies P.** Amniotic membrane transplantation in Severe Bacterial Keratitis. *Cornea* **2007**;26:27-33
123. **Gardner BP.** Conjunctival Flaps. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, eds. *The Cornea*, second ed. Woburn, MA, ABD: Butterworth-Heinemann, **1999**; Chapter 29
124. **Mejia LF, Santamaria JP, Acosta C.** Symptomatic management of postoperative bullous keratopathy with nonpreserved human amniotic membrane. *Cornea* **2002**; 21: 342-345.



125. **Elmas K, Budak K, Aslan BS, Duman S.** Semptomatik büllöz keratopatide amniyon membran transplantasyonu. *MN oftalmoloji* **2002**;9(3):248-251.
126. **Yıldırım N, Başmak H, Topbaş S, Yurdakul S.** Çeşitli kornea hastalıklarında terapötik kontakt lens uygulaması. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* **1991**; 21:131 -4.
127. **Yanoff M, Jucker DS.** *Ophthalmology*. İkinci basım, s. 504. **2007**
128. **Yao YF, Qiu WY, Zhang YM, Tseng SCG.** Mitomycin C, amniotic membrane transplantation and limbal conjunctival autograft for treating multirecurrent pterygia with symblepharon and motility restriction. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. **2006**;244: 232-236.
129. **Katırcıoğlu YA, Budak K, Şalvarlı S, Duman S.** Semblefaron olgularında konjonktiva yüzey rekonstrüksiyonunda amnion membran transplantasyonu. *T Klin Oftalmoloji* **2002**; 11: 57-61.
130. **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**;86:640-645.
131. **Gündüz K, Uçakhan OO, Kanpolat A, Günalp I.** Nonpreserved human amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction after excision of extensive ocular surface neoplasia. *Eye* **2006**;20:351-357.
132. **Lee GA, Hirst LW.** Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* **1995**; 39 (6): 429-50
133. **Shields JA, Shields CL, De Potter P.** Surgical management of conjunctival tumors: the 1994 Lynn B McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol* **1997**; 115 (6): 808-15
134. **R Arora, D Mehta, V Jain.** Amniotic membrane transplantation in acute chemical burns. *Eye* **2005**;19,273-279
135. **Kobayashi A, Shirao Y, Yoshita T, Yagami K, Segawa Y, Kawasaki K, Shozu M, Tseng SC.** Temporary amniotic membrane patching for acute chemical burns. *Eye* **2003** Mar;17(2):149-158.
136. **Das S, Ramamurthy B, Sangwan VS.** Fungal keratitis following amniotic membrane transplantation. *Int Ophthalmol* **2009** 29:49-51
137. **Chen HJ, Pires RT, Tseng SC.** Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* **2000**; 84: 826-833.

138. **Budenz DL, Barton K, Tseng SCG.** Amniotic membrane transplantation for repair of leaking glaucoma filtering blebs. *Am J Ophthalmol* **2000**;130:580-588.
139. **Kee C, Hwang JM.** Amniotic membrane graft for late-onset glaucoma filtering leaks. *Am J Ophthalmol* **2002**;133:834-835.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Derya Cindarik

**Doğum Tarihi ve Yeri** : 19.11.1976-İskenderun

**Medeni Durum** : Bekar

**Adres** : Toros Mah. 110. Sk. Barış Manço Bulvarı  
Seven Apt. 3/5  
Çukurova/Adana

**Telefon** : 0 (322) 232 44 83

**Faks** : -

**E.posta** : deryacindarik@hotmail.com

**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, TRABZON

**Varsa Mezuniyet Derecesi** : -

**Görev Yerleri** : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD.  
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz AD.

**Dernek Üyelikleri** : Türk Oftalmoloji Derneği

**Alınan Burslar** : -

**Yabancı Dil(ler)** : İngilizce

**Diğer Hususlar** : -